

Bogotá D.C., 27 de octubre de 2015

Doctor:
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-156553-00017-0000
Fecha: 2015-10-27 16:00:38 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 80

Referencia: Respuesta Oficio 12292 del 20 de octubre de 2015

Radicado No.: 13-156553

Patente de invención: "PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE AGOMELATINA A PARTIR DE 1-(4-METOXIFENIL)PENT-4-EN-1-ONA Y UN DERIVADO DE N-FORMILFORMAMIDA"

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ, mayor de edad con domicilio en la ciudad de Bogotá, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.722.517 de Bogotá, abogada en ejercicio portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, conforme al poder que obra en el expediente, por medio del presente escrito y encontrándome dentro del término concedido, me dirijo a Usted para dar respuesta al oficio de la referencia.

I. DESCORRE TRASLADO

En atención a lo dispuesto mediante Oficio No. 12292 del 20 de octubre de 2015, notificado por fijación en lista de fecha 20 de octubre de 2015, me permito dar respuesta al Recurso de Reposición interpuesto por la sociedad LAFRANCOL S.A.S., contra la Resolución No. 38732 del 30 de julio de 2015, por medio de la cual se otorga patente de invención a la creación titulada "PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE AGOMELATINA A PARTIR DE 1-(4-METOXIFENIL)PENT-4-EN-1-ONA Y UN DERIVADO DE N-FORMILFORMAMIDA", con los siguientes argumentos:

La presente invención está dirigida a una ruta de síntesis específica para obtener agomelatina a partir de un compuesto xantato de fórmula (III), en donde los compuestos de fórmula (IV), (V), (VI) y (VII) son intermediarios.

El opositor cita los siguientes documentos del arte previo:

- EPO447285
- US5225442

De hecho, US5225442 es una solicitud divisional de US5194614 la cual es la solicitud correspondiente de EPO447285 presentada en los Estados Unidos de América.

En resumen, la información divulgada en EPO447285 y US522442 es básicamente la misma dado que los dos documentos describen la misma invención.

Como recordatorio:

- (i) EPO447285 ya había sido citado por Lanfrancol en la Oposición presentada en 2014;
- (ii) Este documento también es citado en la especificación de la presente solicitud.

Este documento describe un proceso de 8 pasos para la preparación de agomelatina a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Más precisamente, este proceso involucra la acción del bromoacetato de etilo, seguido de aromatización y saponificación para obtener el ácido correspondiente, el cual es luego convertido en acetamida y, posteriormente, es deshidratado para obtener (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo, a lo cual le sigue reducción, y luego condensación del cloruro de acetilo.

La ruta de síntesis divulgada en EPO447285 es dramáticamente diferente del proceso de la invención, ya que esta se basa en reacciones químicas clásicas (no en reacciones de radicales) y los intermediarios clave son también marcadamente diferentes.

Una vez más, nos gustaría destacar las siguientes características del proceso de la invención:

- El cianuro de alilo y un compuesto xantato son utilizados como materiales de partida en el proceso de la invención. Estos nuevos materiales de partida tienen la ventaja de ser simples y fácilmente obtenibles en grandes cantidades a un costo menor, mientras que la preparación de 7-metoxi-1-tetralona utilizado en EPO447285 es cara.

- Esta ruta de síntesis está basada en llevar a cabo reacciones de radicales libres que no son muy comúnmente utilizadas, pero que son sin embargo muy eficaces. La conversión de estas reacciones a una escala industrial utilizando reactores de flujo continuo es prometedora, puesto que se vuelve más simple el controlar la propagación de la reacción en cadena.

- Por último, este nuevo proceso además hace posible la obtención de agomelatina de manera reproducible y sin necesidad de purificación laboriosa, con una pureza que es compatible con su uso como un ingrediente farmacéutico activo. De hecho, la agomelatina se puede, en consecuencia, sintetizar en 6 pasos en el curso de los cuales sólo uno de los intermediarios es aislado.

Como consecuencia, el proceso de la invención no puede ser anticipado basado en el conocimiento técnico divulgado en EPO447285. Es un proceso alternativo que es compatible con requisitos industriales.

Por todas estas razones, la presente invención es novedosa y cumple con el requisito de actividad inventiva basado en EPO447285.

Observamos que el Oponente no presenta ningún argumento preciso y serio que desafíe la patentabilidad de nuestra invención. Sólo se mencionan declaraciones generales.

Además, el Oponente afirma que el Informe de Búsqueda Internacional de la solicitud PCT correspondiente indica que la presente invención carece de novedad y nivel inventivo, lo cual no es cierto. Por favor ver adjunto la Opinión Escrita Internacional de W02012/093225 en donde la novedad y el nivel inventivo del presente caso han sido reconocidos y tenga en cuenta también que los casos correspondientes han sido otorgados en Europa y en los Estados Unidos de América.

Consideramos que los argumentos expuestos a lo largo de este escrito permitirán superar las objeciones presentadas por la recurrente.

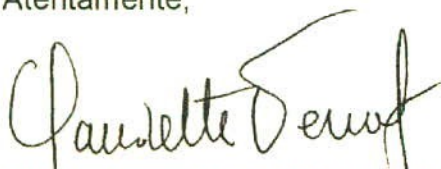
II. ANEXOS

1. **Anexo 1:** Certificado de Patente Europea No. 2661423
2. **Anexo 2:** Reporte de Búsqueda Internacional PCT/FR2012/000004
3. **Anexo 3:** Opinión Escrita Internacional de W02012/093225
4. **Anexo 4:** Patente US 8,871,975 B2

III. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de su Despacho, en la Carrera 13A # 89 – 38 Oficina 539 de esta ciudad y/o en el correo electrónico estrategia@estrategiajuridica.net.

Atentamente,



CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ

C.C. No. 51.722.517 de Bogotá

T.P. No. 57.111 del C.S. de la J

ANEXO No. 1

CERTIFICADO DE PATENTE EUROPEA NO. 2661423

PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE AGOMELATINA A PARTIR DE 1-(4-METOXIFENIL)PENT-4-EN-1-ONA Y UN DERIVADO DE N-FORMILFORMAMIDA

LES LABORATOIRES SERVIER



Europäisches
Patentamt
European
Patent Office
Office européen
des brevets

URKUNDE

Es wird hiermit bescheinigt,
dass für die in der Patentschrift
beschriebene Erfindung ein
europäisches Patent für die in der
Patentschrift bezeichneten Ver-
tragsstaaten erteilt worden ist.

Europäisches Patent Nr.

CERTIFICATE

It is hereby certified that a
European patent has been granted
in respect of the invention
described in the patent specifica-
tion for the Contracting States
designated in the specification.

European patent No.

2661423

CERTIFICAT

Il est certifié qu'un brevet
européen a été délivré pour
l'invention décrite dans le
fascicule de brevet, pour les
Etats contractants désignés
dans le fascicule de brevet.

Brevet européen n°

Patentinhaber

Proprietor of the patent

Titulaire du brevet

Les Laboratoires Servier
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex/FR

München, den
Munich,
Fait à Munich, le

11.03.15

Benoît Battistelli

Präsident des Europäischen Patentamts
President of the European Patent Office
Président de l'Office européen des brevets



(11) **EP 2 661 423 B1**

(12) **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
11.03.2015 Bulletin 2015/11

(51) Int Cl:
C07C 233/18 ^(2006.01) **C07C 231/14** ^(2006.01)
C07D 209/48 ^(2006.01) **C07C 233/31** ^(2006.01)

(21) Numéro de dépôt: **12703857.8**

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR2012/000004

(22) Date de dépôt: **04.01.2012**

(87) Numéro de publication internationale:
WO 2012/093225 (12.07.2012 Gazette 2012/28)

(54) **NOUVEAU PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE DE L'AGOMÉLATINE**

NEUES VERFAHREN ZUR SYNTHESE VON AGOMELATIN

NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF AGOMELATINE

(84) Etats contractants désignés:
**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**
Etats d'extension désignés:
BA ME

- **SIRE, Béatrice**
F-91120 Palaiseau (FR)
- **BOUMEDIENE, Mehdi**
F-94600 Choisy Le Roi (FR)

(30) Priorité: **05.01.2011 FR 1100023**

(56) Documents cités:
EP-A1- 0 447 285 EP-A1- 1 564 202
EP-A1- 2 151 428

(43) Date de publication de la demande:
13.11.2013 Bulletin 2013/46

(73) Titulaire: **Les Laboratoires Servier**
92284 Suresnes Cedex (FR)

- **E. FOURMAINTRAUX ET AL:**
**"Tetrahydronaphthalenic derivatives as new
agonist and antagonist ligands for melatonin
receptors", BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 6, no. 1, 1998,
pages 9-13, XP002074450, ISSN: 0968-0896, DOI:
DOI:10.1016/S0968-0896(97)00175-2**

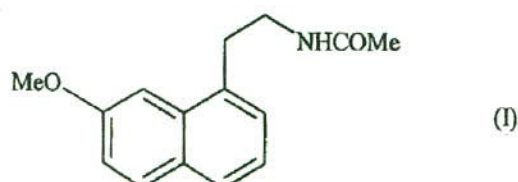
(72) Inventeurs:
• **ZARD, Samir**
F-91190 Gif-Sur-Yvette (FR)

EP 2 661 423 B1

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

[0001] 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) :



[0002] L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide possède des propriétés pharmacologiques intéressantes.

[0003] Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatonergique 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.

[0004] 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.

[0005] 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.

[0006] Le brevet EP 0 447 285 décrit l'accès en huit étapes à l'agomélatine à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone.

[0007] Dans le brevet EP 1 564 202, la demanderesse a mis au point une nouvelle voie de synthèse beaucoup plus performante et industrialisable, en seulement quatre étapes à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone, et permettant d'obtenir l'agomélatine de façon très reproductible sous une forme cristalline bien définie.

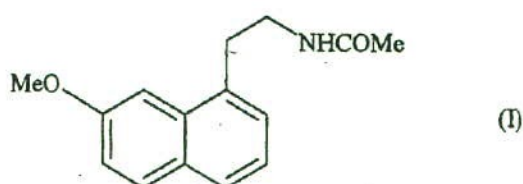
[0008] Toutefois, la recherche de nouvelles voies de synthèse, en particulier à partir de matières premières moins onéreuses que la 7-méthoxy-1-tétralone, est toujours d'actualité.

[0009] La demanderesse a poursuivi ses investigations et mis au point un nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine à partir de la 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one et d'un dérivé xanthate: ces nouvelles matières premières présentent l'avantage d'être simples, aisément accessibles en grandes quantités avec des coûts moindres.

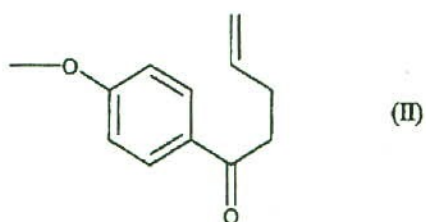
[0010] Cette voie de synthèse repose sur la mise en oeuvre de réactions radicalaires peu répandues et pourtant très efficaces. La transposition de ces réactions à l'échelle industrielle sur des réacteurs en flux continu est prometteuse dans la mesure où il devient plus facile de contrôler la propagation de la réaction en chaîne.

[0011] Ce nouveau procédé permet par ailleurs d'obtenir l'agomélatine de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique. En effet, l'agomélatine peut ainsi être synthétisée en 6 étapes au cours desquelles seul un des intermédiaires est isolé.

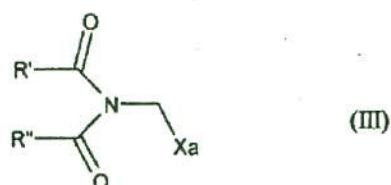
[0012] Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



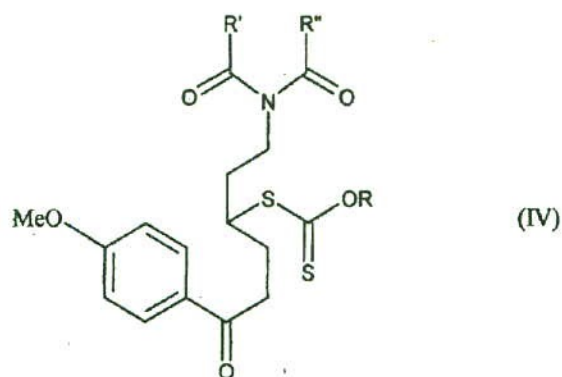
caractérisé en ce que l'on met en réaction le 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one de formule (II) :



10 avec un composé de formule (III) en présence d'un amorceur radicalaire :



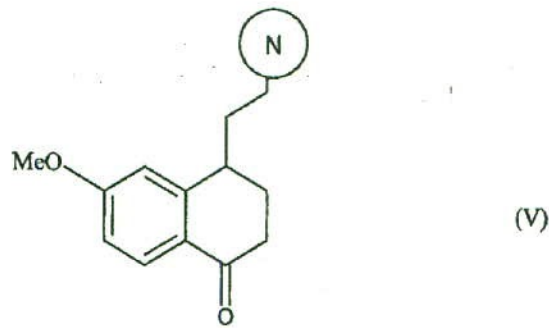
25 où R' et R'', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou bien R' et R'' forment ensemble une chaîne alkylène (C₂-C₃), le cycle ainsi formé pouvant être fusionné à un phényle, et Xa représente un groupement -S-C(S)-OR dans lequel R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, pour conduire à l'adduit de formule (IV) :



45 dans laquelle R, R' et R'' sont tels que définis précédemment, composé de formule (IV) pouvant être optionnellement isolé, dont la fonction amine peut être optionnellement déprotégée et convertie en une fonction acétamide, lequel est soumis à une réaction de cyclisation en présence d'un amorceur radicalaire pour former le composé de formule (V) :

50

55



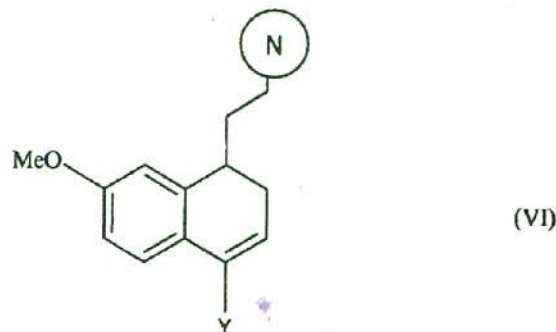
15 étant entendu que le groupement



désigne une amine protégée définie comme suit :



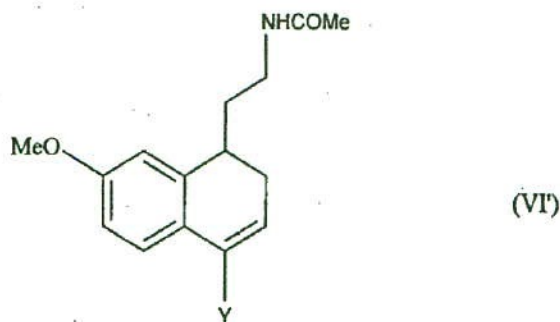
35 où R' et R'' sont définis tels que précédemment, composé de formule (V) dont la fonction amine peut être optionnellement déprotégée, ledit composé de formule (V) est soit soumis à une réduction/estérification suivie d'une déshydratation, soit transformé en halogénure vinylique pour conduire au composé de formule (VI) :



50 où Y représente un atome d'halogène (nommé X par la suite) ou un atome d'hydrogène, le groupement



ayant la même définition que ci-dessus, composé de formule (VI) dont la fonction amine protégée est convertie en fonction acétamide le cas échéant, i.e. lorsque cette conversion n'a pas eu lieu auparavant, pour



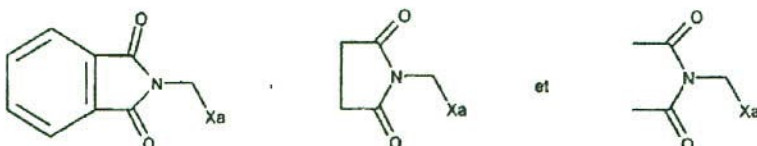
conduire au composé de formule (VI') :

où Y est tel que défini ci-dessus,

lequel est finalement soumis à une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

[0013] Le composé de formule (II) est accessible à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et/ou décrites dans la littérature (Pattisson, V.A. et al, J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 4295).

[0014] Les composés de formule (III) préférés sont :



où Xa = -S-C(S)-OR est tel que défini ci-dessus.

[0015] Dans le groupement Xa préféré, R représente un groupe éthyle.

[0016] Dans les procédés selon l'invention, l'initiation des réactions radicalaires est réalisée par voie thermique. De manière préférentielle, le milieu réactionnel est porté à une température comprise entre 50°C et 140°C.

[0017] Les peroxydes sont des amorceurs radicalaires particulièrement adaptés pour effectuer l'étape d'addition du composé de formule (II) sur le composé de formule (III), ou bien pour réaliser la cyclisation du composé de formule (IV) en composé de formule (V). A titre d'exemples, on peut notamment citer le peroxyde de diisobutryle, le peroxyneodécanoate de cumyle, le peroxyneodécanoate de *tert*-amyle, le peroxydicarbonate de di(2-éthylhexyle), le peroxyneodécanoate de *tert*-butyle, le peroxydicarbonate de dibutyle, le peroxydicarbonate de dicétyle, le peroxydicarbonate de dimyristyle, le peroxyneohéptanoate de *tert*-butyle, le peroxyipivalate de *tert*-amyle, le peroxyde de didécanoyle, le peroxy-2-éthylhexanoate de *tert*-amyle, le peroxyisobutyrate de *tert*-butyle, le 1,4-di(*tert*-butylperoxycarbo)cyclohexane, le peroxyacétate de *tert*-butyle, le peroxybenzoate de *tert*-butyle, le peroxyde de di-*tert*-amyle, le peroxyde de *tert*-butyle cumyle, le peroxyde de bis-*tert*iobutyle, le peroxyde de dicumyle, le peroxyde de dilauroyle (DLP), le peroxyde de dibenzoyle ou le peroxydicarbonate de di(4-*tert*-butylcyclohexyle).

[0018] De manière préférentielle, la réaction d'addition est amorcée en présence de peroxyde de dilauroyle.

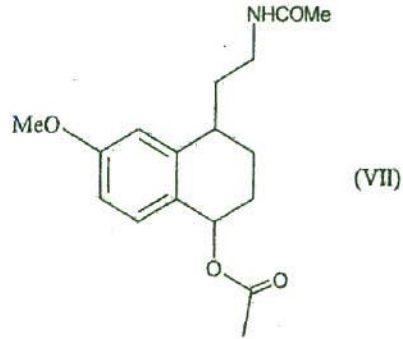
[0019] Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la réaction de cyclisation de l'adduit de formule (IV) se fait en présence de peroxyde de dilauroyle, ou bien en présence de peroxyde de dilauroyle et de peroxyde de dibenzoyle.

[0020] Les réactions d'addition et/ou de cyclisation ont lieu dans un solvant utilisé classiquement en chimie radicalaire comme le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane, le benzène, le toluène, le trifluorométhylbenzène, le chlorobenzène, l'hexane, le cyclohexane, l'heptane, l'octane, l'acétate d'éthyle, l'alcool *tert*iobutylique, et leurs mélanges.

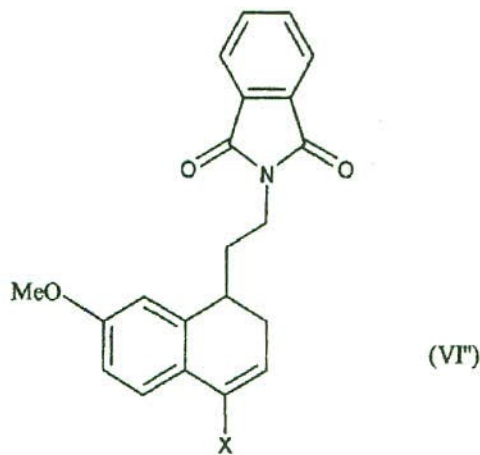
[0021] On utilise préférentiellement l'acétate d'éthyle dans les procédés selon l'invention.

[0022] Lorsque l'amine du composé de formule (V) est protégée par un groupement phthalimide (*i.e.* R' et R'' forment ensemble une chaîne éthylène, le cycle ainsi formé étant fusionné à un phényle) :

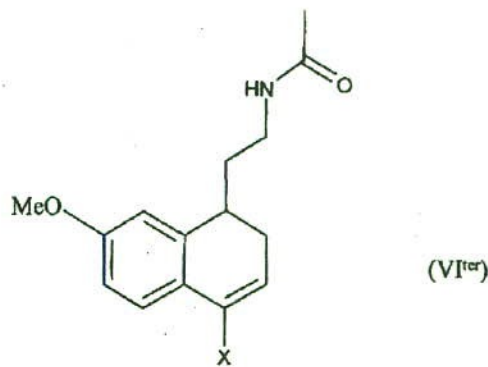
- le composé de formule (V) est avantageusement soumis à une réaction de déprotection de l'amine et de réduction de la fonction cétone, puis mis en réaction avec l'anhydride acétique pour former le composé de formule (VII) :



15 composé de formule (VII) qui est ensuite saponifié puis déshydraté avant de subir une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide,
- alternativement, le composé de formule (V) peut être soumis à une réaction d'halogénéation pour conduire au composé de formule (VI''), cas particulier des composés de formule (VI) :



40 dans laquelle X représente un atome d'halogène (de préférence Cl ou Br),
ledit composé de formule (VI'') étant ensuite soumis à une réaction de déprotection de l'amine, puis mis en réaction avec l'anhydride acétique pour former le composé de formule (VI^{ter}), cas particulier des composés de formule (VI) :



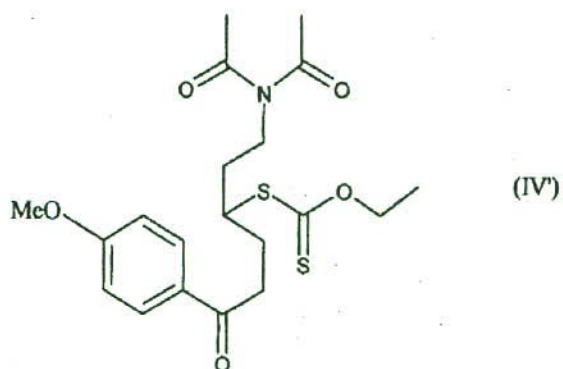
dans laquelle X est tel que défini précédemment,
composé de formule (VI^{ter}) qui est finalement aromatisé en milieu basique pour conduire au composé de formule

(I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

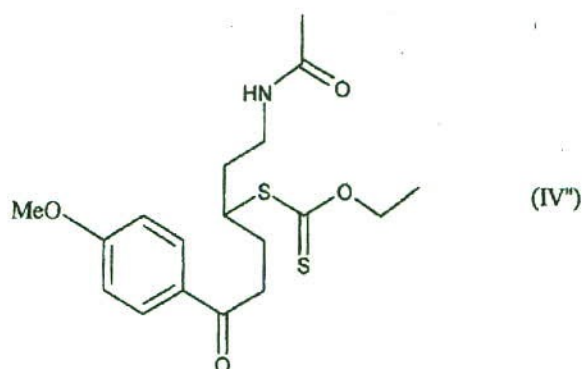
[0023] Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la réaction de déprotection de l'amine lorsque celle-ci est protégée par un groupement phthalimide est réalisée en présence d'un agent réducteur comme le borohydrure de sodium. Des agents de type hydrazine peuvent aussi être utilisés.

[0024] De manière préférentielle, l'étape d'aromatisation du composé de formule (VII) peut être réalisée à l'aide d'une benzoquinone telle que la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), tandis que l'aromatisation du composé de formule (VI^{ter}) se fait avantageusement en présence d'une base forte et non nucléophile. Cette dernière réaction est réalisée en milieu protique polaire. Dans un mode de réalisation préférée de l'invention, l'aromatisation du composé de formule (VI^{ter}) a lieu en présence d'un couple alcoolate/alcool, et plus préférentiellement encore en présence du couple *tert*-butylate de potassium/*tert*-butanol ou du couple 3-méthyl-3-pentylate de potassium/3-méthyl-3-pentanol.

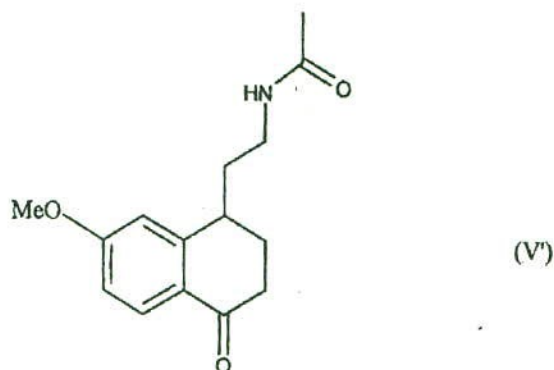
[0025] Dans une autre variante de l'invention, on réalise l'addition d'un composé de formule (II) avec un composé de formule (III) dans lequel R' et R'' représentent chacun un groupement méthyle pour conduire à l'adduit de formule (IV') :



lequel est soumis à une réaction de déprotection en présence d'une base (telle que la triéthylamine) pour donner le composé de formule (IV'') qui est optionnellement isolé :



ledit composé de formule (IV'') subit ensuite une réaction de cyclisation en présence d'un amorceur radicalaire pour conduire au composé de formule (V'), cas particulier des composés de formule (V) :



lequel est transformé en halogénure vinylique puis soumis à une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

[0026] 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 ;
- seul l'intermédiaire de formule (V) nécessite une étape de purification et d'isolement.

[0027] Les composés de formule (V), (VI), (VII), obtenus selon le procédé de l'invention sont nouveaux et utiles en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine.

[0028] Les composés de formule (V) préférés sont les suivants :

- 2-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione,
- N-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide.

[0029] Les composés de formule (VI) préférés sont les suivants :

- 2-[2-(4-chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione,
- 2-[2-(4-bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione,
- N-[2-(4-chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(4-bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide,
- N-[2-(7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide.

[0030] Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Afin de bien valider le chemin réactionnel, 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. Ainsi, l'exemple 5 détaillé ci-dessous correspond au même chemin réactionnel que celui emprunté à l'exemple 4, à la différence près que seul le N-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide a été isolé.

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

Stade A : Dithiocarbonate de S-[(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)méthyl]-O-éthyle

[0031] A une solution froide (0°C) de N-(chlorométhyl)phthalimide (40,0 g, 205,0 mmol) dans l'acétone (400 mL), on additionne par portions successives de l'O-éthylxanthate de potassium (36,1 g, 225,0 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 30 min, puis le solvant est évaporé. Le résidu ainsi obtenu est repris dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane, tandis que les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle - éther de pétrole pour conduire au produit du titre avec un rendement de 74%.

¹H NMR (δ, ppm) 7.90-7.84 (m, 2H, CH-2), 7.77-7.72 (m, 2H, CH-1), 5.33 (s, 2H, (CDCl₃, 400 MHz) CH₂-5), 4.68 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂-7), 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃-8).

¹³C NMR (δ, ppm) 210.2 (CS), 166.6 (NCO), 134.4 (CH-1), 131.8 (C-3), 123.6 (CH-2), 100.7 (CH₂-7), 41.2 (CH₂-5), 13.7 (CH₃-8). MHz

Stade B : Dithiocarbonate de S-[1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)éthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-butyl]-O-éthyle

[0032] Un mélange de 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one¹ (11,0 g, 57,6 mmol) et du xanthate obtenu au stade A (19,4 g, 69,2 mmol) dans l'acétate d'éthyle (580 mL) est porté au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min. Ensuite, 10 mol% de peroxyde de dilauroyle sont ajoutées toutes les 1.5 h. Après l'addition de 4×10 mol% et de 1×5 mol% de peroxyde de dilauroyle, le solvant est finalement évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne flash (éther de pétrole - acétate d'éthyle : 80-20) pour conduire au composé du titre sous forme d'une huile avec un rendement de 78%.

¹La 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one est obtenue selon le protocole décrit dans Pattisson, V.A. et al, J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 4295.

[0033] HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₂₄H₂₅NO₅S₂: 471.1174 ; Trouvé: 471.1172.

Stade C : 2-[2-(7-Méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

[0034] Une solution du produit obtenu au stade B (20,6 g, 43,7 mmol) dans le chlorobenzène (660 mL) est portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min. Ensuite, 10 mol% de peroxyde de dilauroyle sont ajoutées toutes les 15 min jusqu'à la consommation complète du réactif de départ. Le mélange est refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. De l'acétonitrile est alors introduit pour faire précipiter une grande partie des dérivés du peroxyde de dilauroyle. Le mélange est ensuite filtré, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne flash (éther de pétrole - acétate d'éthyle : 90-10 puis 70-30) pour conduire au produit du titre sous forme d'un solide avec un rendement de 39%.

[0035] HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₂₁H₁₉NO₄ : 349.1314 ; Trouvé: 349.1316.

Stade D : Acétate de 4-[2-(acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényle

[0036] A une solution de la tétralone obtenue au stade C (350 mg, 1,0 mmol) dans l'isopropanol (10 mL) à température ambiante est ajouté du borohydrure de sodium (190 mg, 5,0 mmol). Le mélange est agité au reflux pendant une nuit, puis une solution d'hydroxyde de sodium (80 mg, 2,0 mmol) dans l'eau (2,0 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est maintenu au reflux pendant 30 min, puis on ajoute de l'acétone (1,5 mL). Au bout de 10 min, le mélange est refroidi à température ambiante avant d'être concentré sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans le dichlorométhane (10 mL). On ajoute ensuite de la diméthylaminopyridine (270 mg, 2,2 mmol), puis de l'anhydride acétique (210 µL, 2,2 mmol) au goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure, puis de l'eau est ajoutée. Le pH de la solution est ajusté entre 8 et 9 par addition d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques sont lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle-méthanol : 90-10) sous forme d'une huile avec un rendement de 79%.

[0037] HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₁₇H₂₃NO₄ : 305.1627 ; Trouvé: 305.1630.

Stade E : N-[2-(7-Méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide

[0038] A une solution du composé obtenu au stade D (261 mg, 0,86 mmol) dans un mélange méthanol/eau (2/0,2 mL) à température ambiante est ajouté de l'hydroxyde de sodium (86 mg, 2,14 mmol). Le mélange est agité pendant 1 h au reflux, puis la solution est refroidie. De l'acide chlorhydrique est ajouté (2,6 mL, 2,6 mmol, 1N) et le mélange est agité pendant une nuit. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane, et les phases organiques sont nettoyées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle-méthanol : 90-10) sous forme d'une huile avec un rendement de 61%.

[0039] HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₁₅H₁₉NO₂ : 245.1416 ; Trouvé: 245.1413.

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

[0040] A une solution du composé obtenu au stade E (100 mg, 0,41 mmol) dans du dichlorométhane (4 mL) est ajouté à température ambiante le DDQ (111 mg, 0,49 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 jours, puis lavé avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, et les phases organiques sont collectées puis séchées avec de la saumure puis sur MgSO₄. Après filtration, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant acétate d'éthyle/éther

de pétrole 90/10 puis acétate d'éthyle/méthanol 90/10) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 48%.

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

Stade A : 2-[2-(7-Méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

[0041] Le composé est obtenu en appliquant les modes opératoires décrits aux stades A à C de l'exemple 1.

Stade B : 2-[2-(4-Chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

[0042] A une solution de DMF (190 μ L, 2,4 mmol) dans 1.0 mL de dichlorométhane à 0 °C est additionné goutte à goutte du POCl₃ (190 mL, 2,0 mmol)². Au bout de 30 min, la tétralone obtenue au stade A (0,70 g, 2,0 mmol), dissoute dans du dichlorométhane (2,0 mL), est ajoutée goutte à goutte au réactif de Vilsmeier. On laisse la température du mélange réactionnel revenir à l'ambiante. Le milieu est agité jusqu'à la disparition complète des réactifs (suivie par TLC). On ajoute ensuite une solution saturée d'acétate de sodium, puis la solution est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est nettoyée à l'aide d'une solution saturée en NaCl et d'eau, puis séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (éther de pétrole - acétate d'éthyle : 80-20) sous la forme d'un solide avec un rendement de 75%.

² Lilienkampf A. et al, Org. Letters. 2003, 5,3387

[0043] HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₂₁H₁₈ClNO₃ : 367.0975 ; Trouvé : 367.0975.

Stade C : *N*-[2-(4-Chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide

[0044] A une solution du composé obtenu au stade B (370 mg, 1,0 mmol) dans l'isopropanol (10 mL) à température ambiante est ajouté du borohydrure de sodium (190 mg, 5,0 mmol). Le mélange est agité au reflux pendant 3 h, puis une solution d'hydroxyde de sodium (80 mg, 2,0 mmol) dans l'eau (2,0 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est maintenu au reflux pendant 30 min, puis on ajoute de l'acétone (1,5 mL). Au bout de 10 min, le mélange est refroidi à température ambiante avant d'être concentré sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans le dichlorométhane (10 mL). On ajoute ensuite de la diméthylaminopyridine (270 mg, 2,2 mmol), puis de l'anhydride acétique (210 μ L, 2,2 mmol) au goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure, puis de l'eau est ajoutée. On ajoute également quelques gouttes d'acide chlorhydrique (1*N*) pour obtenir un pH acide. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques sont nettoyées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle-méthanol : 90-10) sous la forme d'une huile avec un rendement de 71%.

[0045] HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₁₅H₁₈ClNO₂ : 279.1026 ; Trouvé : 279.1030.

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

[0046] A une solution du composé obtenu au stade C (125 mg, 0,45 mmol) dans le *tert*-butanol (1 mL) au reflux est ajouté du *tert*-butylate de potassium (200 mg, 1,8 mmol). Le mélange est agité au reflux pendant 3 h, puis de l'acide chlorhydrique (1*N*) est ajouté. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane et les phases organiques sont nettoyées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle-méthanol : 90-10) sous la forme d'un solide avec un rendement de 68%.

[0047] HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₁₅H₁₉NO₃ : 261.1365 ; Trouvé : 261.1369.

Exemple 3 : *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Stade A : 2-[2-(7-Méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

[0048] Le composé est obtenu en appliquant les modes opératoires décrits aux stades A à C de l'exemple 1.

Stade B : 2-[2-(4-Bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

[0049] A une solution froide de phosphite de triphényle (290 μ L, 1,1 mmol) dans le dichlorométhane (3,5 mL) maintenue à -78°C sous atmosphère d'azote, du brome (60 μ L, 1,2 mmol) est ajouté au goutte à goutte³. De la triéthylamine (180 μ L, 1,3 mmol) et la tétralone obtenue au stade A (350 mg, 1,0 mmol) sont ajoutées à la solution. Le mélange réactionnel

est agité pendant 18 h pendant que sa température est ramenée jusqu'à l'ambiante. Puis le mélange est chauffé au reflux pendant une heure avant d'être concentré et purifié par chromatographie sur colonne flash (éther de pétrole - acétate d'éthyle : 80-20). Le composé du titre est obtenu sous la forme d'une huile avec un rendement de 95%.

[0050] HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{21}H_{18}BrNO_3$: 411.0470 ; Trouvé: 411.0470.

Stade C : N-[2-(4-Bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide

[0051] A une solution du composé obtenu au stade B (390 mg, 0,95 mmol) dans l'isopropanol (10 mL) à température ambiante est ajouté du borohydrure de sodium (179 mg, 4,7 mmol). Le mélange est agité au reflux pendant 3 h, puis une solution d'hydroxyde de sodium (76 mg, 1,9 mmol) dans l'eau (2,0 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est maintenu au reflux pendant 30 min, puis on ajoute de l'acétone (1,5 mL). Au bout de 10 min, le mélange est refroidi à température ambiante avant d'être concentré sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans le dichlorométhane (10 mL). On ajoute ensuite de la diméthylaminopyridine (255 mg, 2,1 mmol), puis de l'anhydride acétique (200 μ L, 2,1 mmol) au goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure, puis de l'eau est ajoutée. On ajoute également quelques gouttes d'acide chlorhydrique (1N) pour obtenir un pH acide. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques sont nettoyées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle-méthanol : 90-10) sous la forme d'une huile avec un rendement de 64%.

³ Spaggiari A. et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 2216

[0052] HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{15}H_{18}BrNO_2$: 323.0521 ; Trouvé: 323.0517.

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

[0053] Le composé est obtenu en appliquant le mode opératoire décrit au stade D de l'exemple 2.

Exemple 4 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Stade A : Dithiocarbonate de S-[(acétylamino)méthyl]-O-éthyle

[0054] De l'acétamide (29,5 g, 0,50 mol) et de la paraformaldéhyde (18,0 g, 0,6 mol) sont dissouts dans l'anhydride acétique (250 mL) et l'acide acétique (50 mL). La solution est chauffée à 80°C pendant 5 h, refroidie et évaporée. 20%wt de l'huile résultante est ensuite dissoute dans l'éthanol (200 mL) et refroidie à 0°C avant qu'on y ajoute de l'O-éthylxanthate de potassium (19,2 g, 0,12 mol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 h, puis de l'eau est additionnée et l'éthanol est retiré en grande partie du milieu sous pression réduite. La suspension est placée à 0°C pendant 20 min et filtrée. Après dissolution du résidu dans le dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée pour conduire au composé du titre sous la forme d'un solide avec un rendement de 57%.

[0055] HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_6H_{11}NO_2S_2$: 193.0231 ; Trouvé: 193.0230.

Stade B : Dithiocarbonate de S-[(diacétylamino)méthyl]-O-éthyle

[0056] Une solution de xanthate obtenu au stade A (5,93 g, 30,7 mmol) dans l'acétate d'isoprényle (45 mL) est portée au reflux pendant une nuit en présence de quelques cristaux d'acide *p*-toluènesulfonique, puis refroidie et concentrée sous pression réduite. On obtient le composé du titre sous la forme d'une huile après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 80-20) avec un rendement quantitatif.

[0057] HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_8H_{13}NO_3S_2$: 235.0337 ; Trouvé: 235.0338.

Stade C : Dithiocarbonate de S-[1-[2-(diacétylamino)éthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutyl]-O-éthyle

[0058] Le composé du stade B est engagé pour la suite sans avoir été purifié. L'huile obtenue au stade précédent (25%wt) est ajoutée à une solution de 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentén-1-one (2,92 g, 15,3 mmol) dans l'acétate d'éthyle (8 mL) et portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min. 10 mol% de peroxyde de dilauroyle (305 mg) sont ensuite ajoutés toutes les 1,5 h. Après addition de 2×10 mol% et de 1×5 mol% de peroxyde de dilauroyle, le solvant est évaporé. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle pur) sous la forme d'une huile avec un rendement de 72%.

[0059] HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{20}H_{27}NO_5S_2$: 425.1331 ; Trouvé: 425.1331.

Stade D : N-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalényl)éthyl] acétamide

[0060] Une solution du composé obtenu au stade C (1,10 g, 2,59 mmol) dans l'acétate d'éthyle (52 mL) est portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min, puis du peroxyde de dibenzoyle (940 mg, 3,88 mmol) et 20 mol% de peroxyde de dilauroyle (206 mg) sont ajoutés toutes les 1.5 h jusqu'à disparition complète du réactif. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans le méthanol (5 mL) en présence de triéthylamine (3,6 mL), puis portée au reflux pendant 1 h. Le mélange est concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle - méthanol : 80-20) pour conduire au composé du titre sous la forme d'une huile avec un rendement de 56%.

[0061] HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365 ; Trouvé: 261.1369.

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

[0062] A une solution de DMF (93 μ L, 1,2 mmol) dans 0.5 mL de dichlorométhane à 0°C est ajouté du $POCl_3$ (92 μ L, 1,0 mmol) goutte à goutte. Au bout de 30 min, la tétralone obtenue au stade D (261 mg, 1,0 mmol), dissoute dans le dichlorométhane (1 mL), est ajoutée goutte à goutte au réactif de Vilsmeier. On laisse le mélange réactionnel retourner à la température ambiante, ce dernier étant agité toute une nuit. Une solution saturée en acétate de sodium (NaOAc) est ensuite ajoutée, puis la solution est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est nettoyée à l'aide d'une solution saturée en NaCl et d'eau, puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée, et évaporée. Le résidu est dissout dans le *tert*-butanol (2 mL) et porté au reflux. Du *tert*-butylate de potassium (450 mg, 4,0 mmol) est ajouté, et le mélange est maintenu au reflux pendant 3 h. Après refroidissement à température ambiante, de l'acide chlorhydrique (1N) est ajouté. La phase aqueuse est extraite à l'aide de dichlorométhane, et la phase organique est nettoyée à l'aide d'une solution saturée en NaCl, puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée, et évaporée. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole 90-10 puis acétate d'éthyle - méthanol 90-10) sous la forme d'un solide avec un rendement de 53%.

[0063] HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365 ; Trouvé: 261.1369.

Exemple 5 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**Stade A : Dithiocarbonate de S-[(acétylamino)méthyl]-O-éthyle**

[0064] Le composé du titre est obtenu selon le protocole expérimental décrit au stade A de l'Exemple 4.

Stade B : N-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalényl)éthyl] acétamide

[0065] Une solution de xanthate obtenue au stade A (9,34 g, 48,3 mmol) dans l'acétate d'isoprényle (75 mL) est portée au reflux pendant 3 h en présence de quelques cristaux d'acide *p*-toluènesulfonique, puis évaporée pour conduire au dithiocarbonate S-[(diacétylamino)méthyl]-O-éthyle. Un échantillon du produit brut ainsi obtenu (1,0 g) est ajouté à une solution de 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentén-1-one (800 mg, 4,20 mmol) dans l'acétate d'éthyle (4 mL) et portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min. 10 mol% de peroxyde de dilauroyle (170 mg) sont ensuite ajoutés toutes les 1,5 h. Après l'addition de 4×10 mol% et de 1×5 mol% de peroxyde de dilauroyle, le solvant est évaporé afin de conduire au dithiocarbonate S-[1-[2-(diacétylamino)éthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutyl]-O-éthyle. Le produit brut ainsi obtenu est dissout dans l'acétate d'éthyle (85 mL). La solution est portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min, puis du peroxyde de dibenzoyle (1,53 g, 6,30 mmol) et 20 mol% de peroxyde de dilauroyle (335 mg) sont ajoutés toutes les 1,5 h jusqu'à disparition complète du réactif. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans le méthanol (8,5 mL) en présence de triéthylamine (5,9 mL) puis portée au reflux pendant 1 h. Le mélange est concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle - méthanol : 80-20) pour conduire au composé du titre sous la forme d'une huile avec un rendement de 44%.

[0066] HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365 ; Trouvé: 261.1369.

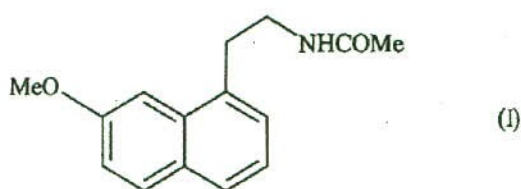
Stade C : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

[0067] Le composé du titre est obtenu selon le protocole décrit au stade E de l'exemple 4.

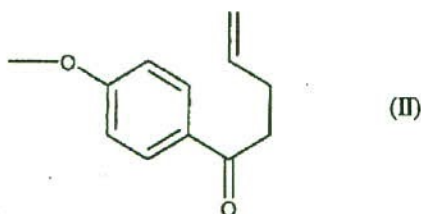
[0068] HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365 ; Trouvé: 261.1369.

Revendications

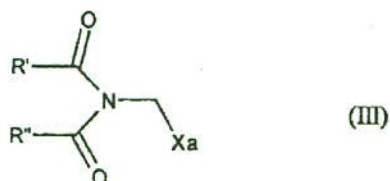
1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



caractérisé en ce que l'on met en réaction le 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one de formule (II) :

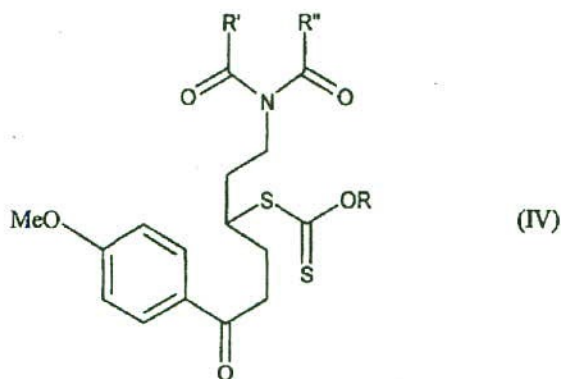


avec un composé de formule (III) en présence d'un amorceur radicalaire :



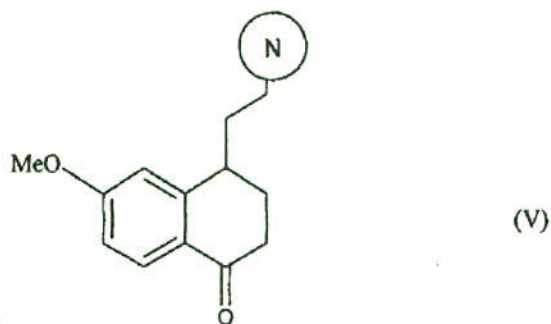
où R' et R'', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou bien R' et R'' forment ensemble une chaîne alkylène (C₂-C₃), le cycle ainsi formé pouvant être fusionné à un phényle, et Xa représente un groupement -S-C(S)-OR dans lequel R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

pour conduire à l'adduit de formule (IV) :



dans laquelle R, R', R'' sont tels que définis précédemment, composé de formule (IV) pouvant être optionnellement isolé, dont la fonction amine peut être optionnellement déprotégée et convertie en une fonction acétamide,

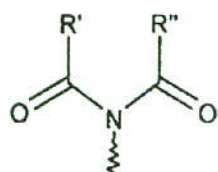
lequel est soumis à une réaction de cyclisation en présence d'un amorceur radicalaire pour former le composé de formule (V) :



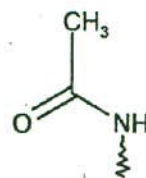
étant entendu que le groupement



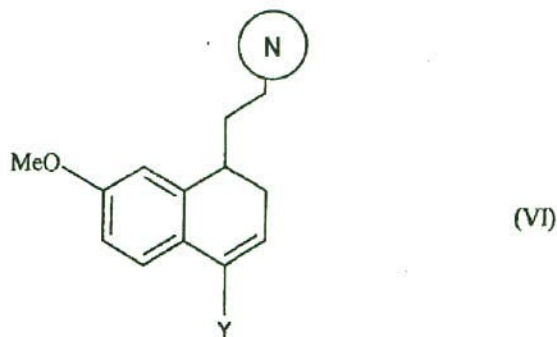
désigne une amine protégée définie comme suit :



ou



où R' et R'' sont définis tels que précédemment,
composé de formule (V) dont la fonction amine peut être optionnellement déprotégée,
ledit composé de formule (V) est soit soumis à une réduction/estérification suivie d'une déshydratation, soit trans-
formé en halogénure vinylique pour conduire au composé de formule (VI) :

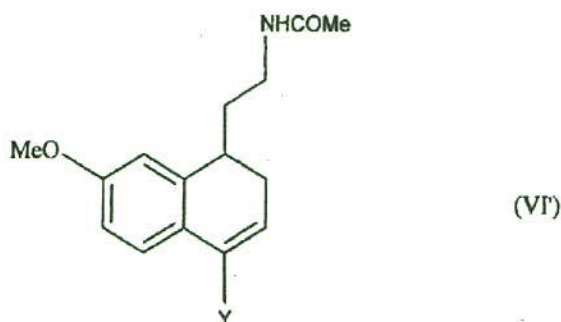


où Y représente un atome d'halogène ou un atome d'hydrogène, le groupement



ayant la même définition que ci-dessus,

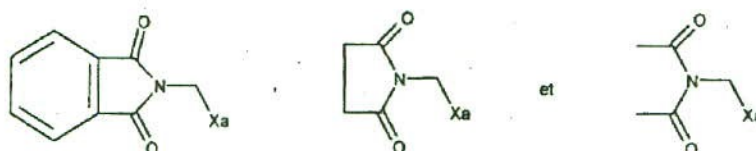
composé de formule (VI) dont la fonction amine protégée est convertie en fonction acétamide le cas échéant, i.e. lorsque cette conversion n'a pas eu lieu auparavant, pour conduire au composé de formule (VI) :



où Y est tel que défini ci-dessus,

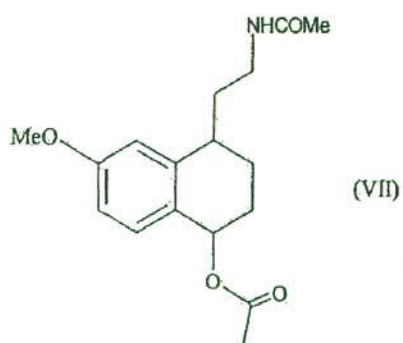
lequel est finalement soumis à une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

- 20
2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le composé de formule (III) est choisi parmi :



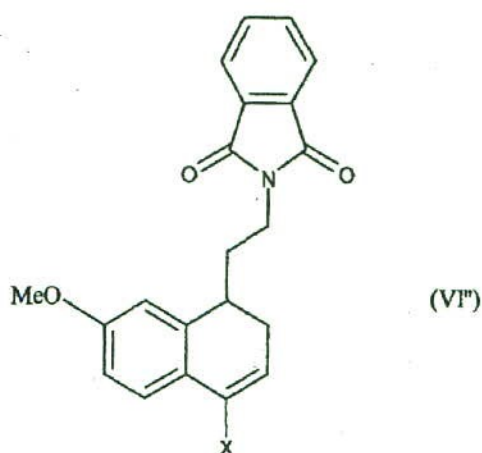
où Xa = -S-C(S)-OR est tel que défini dans la revendication 1.

- 35
3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en ce que** le groupement Xa = -S-C(S)-OC₂H₅.
- 40
4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** les réactions radicalaires sont initiées par voie thermique à une température comprise entre 50 et 140°C.
- 45
5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** l'étape d'addition du composé de formule (II) sur le composé de formule (III) est amorcée en présence de peroxyde de dilauroyle.
6. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de cyclisation de l'adduit de formule (IV) se fait en présence de peroxyde de dilauroyle, ou bien en présence de peroxyde de dilauroyle et de peroxyde de dibenzoyle.
- 50
7. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** l'étape d'addition du composé de formule (II) sur le composé de formule (III) et l'étape de cyclisation de l'adduit de formule (IV) ont lieu dans l'acétate d'éthyle.
- 55
8. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le composé de formule (V), tel que R' et R'' forment ensemble une chaîne éthylène, le cycle ainsi formé étant fusionné à un phényle, est soumis à une réaction de déprotection de l'amine et de réduction de la fonction cétone, puis est mis en réaction avec l'anhydride acétique pour former le composé de formule (VII) :

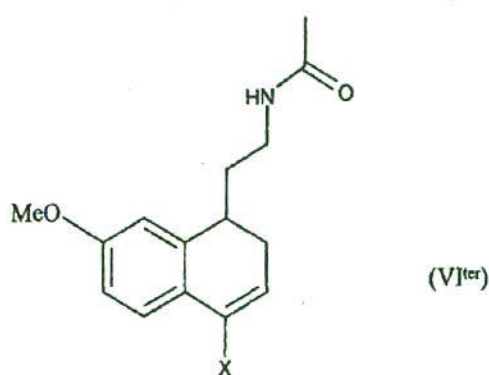


15 composé de formule (VII) qui est ensuite saponifié puis déshydraté avant de subir une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

- 20 9. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (V), tel que R' et R'' forment ensemble une chaîne éthylène, le cycle ainsi formé étant fusionné à un phényle, est soumis à une réaction d'halogénéation pour conduire au composé de formule (VI''), cas particulier des composés de formule (VI) :



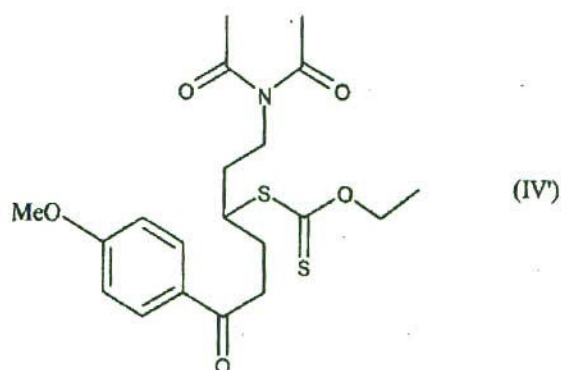
40 dans lequel X représente un atome d'halogène (de préférence Cl ou Br), ledit composé de formule (VI'') étant ensuite soumis à une réaction de déprotection de l'amine, puis mis en réaction avec l'anhydride acétique pour former le composé de formule (VI^{ter}), cas particulier des composés de formule (VI) :



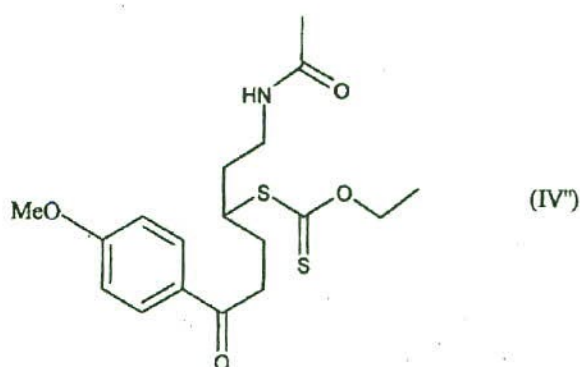
dans laquelle X est tel que défini précédemment,

composé de formule (VI^{ter}) qui est finalement aromatisé en milieu basique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

- 5 10. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de déprotection de l'amine du composé de formule (V), lorsque celle-ci est protégée par un groupement phthalimide, est réalisée en présence de borohydure de sodium ou d'un agent de type hydrazine.
- 10 11. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 8, **caractérisé en ce que** l'étape d'aromatisation du composé de formule (VII) est réalisée à l'aide d'une benzoquinone telle que la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).
12. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 9, **caractérisé en ce que** l'aromatisation du composé de formule (VI^{ter}) se fait en présence d'une base forte et non nucléophile.
- 15 13. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 9, **caractérisé en ce que** l'aromatisation du composé de formule (VI^{ter}) se fait en présence d'un couple alcoolate/alcool.
14. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 13, **caractérisé en ce que** l'aromatisation du composé de formule (VI^{ter}) se fait en présence du couple *tert*-butylate de potassium /*tert*-butanol ou du couple 3-méthyl-3-pentylate de potassium/ 3-méthyl-3-pentanol.
- 20 15. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce qu'on réalise** l'addition d'un composé de formule (II) avec un composé de formule (III) dans lequel R' et R'' représentent chacun un groupement méthyle pour conduire à l'adduit de formule (IV') :
- 25

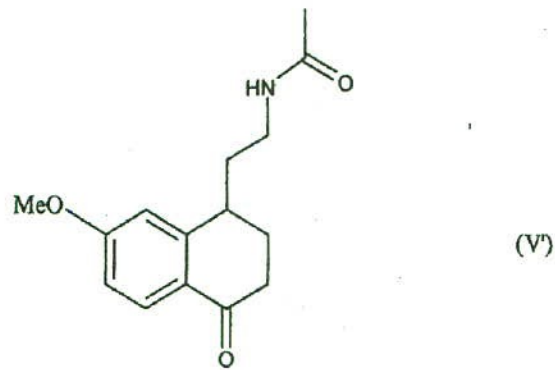


lequel est soumis à une réaction de déprotection en présence d'une base (telle que la triéthylamine) pour donner le composé de formule (IV'') qui est optionnellement isolé :



ledit composé de formule (IV'') subit ensuite une réaction de cyclisation en présence d'un amorceur radicalaire pour

conduire au composé de formule (V'), cas particulier des composés de formule (V) :



lequel est transformé en halogénure vinylique puis soumis à une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

20 16. Composé de formule (V) selon la revendication 1 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine de formule (I).

17. Composé de formule (V) selon la revendication 16 choisi parmi les composés suivants :

- 25
- 2-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
 - *N*-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide.

18. Utilisation du composé de formule (V) selon la revendication 16 ou 17 dans la synthèse de l'agomélatine de formule (I).

30 19. Composé de formule (VI) selon la revendication 1 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine de formule (I).

20. Composé de formule (VI) selon la revendication 19 choisi parmi les composés suivants :

- 35
- 2-[2-(4-chloro-7-méthoxy-1,2,-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
 - 2-[2-(4-bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
 - *N*-[2-(4-chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide,
 - *N*-[2-(4-bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide,
 - *N*-[2-(7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide.
- 40

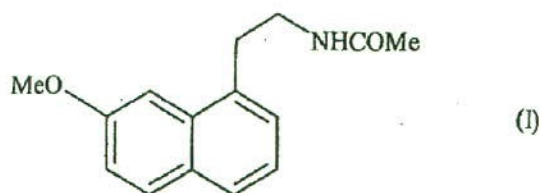
21. Utilisation d'un composé de formule (VI) selon la revendication 19 ou 20 dans la synthèse de l'agomélatine de formule (I).

45 22. Composé de formule (VII) selon la revendication 8 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine de formule (I).

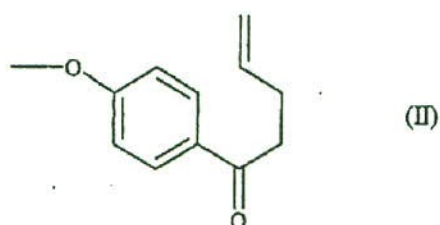
23. Utilisation du composé de formule (VII) selon la revendication 22 dans la synthèse de l'agomélatine de formule (I).

50 **Patentansprüche**

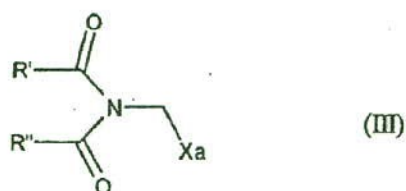
1. Verfahren zur industriellen Synthese der Verbindung der Formel (I):



10 **dadurch gekennzeichnet, dass** man 1-(4-Methoxyphenyl)-4-penten-1-on der Formel (II):

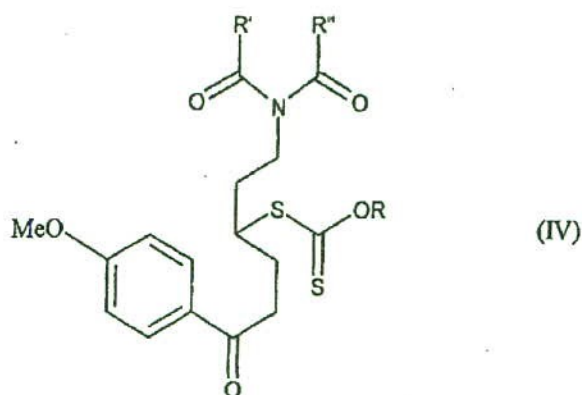


20 in Gegenwart eines Radikalstarters mit einer Verbindung der Formel (III):



30 worin R' und R'', die identisch oder verschieden sind, jeweils eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe bedeuten oder R' und R'' gemeinsam eine (C₂-C₃)-Alkylkette bilden, wobei der in dieser Weise gebildete Ring mit einem Phenylrest kondensiert sein kann, und Xa eine Gruppe -S-C(S)-OR bedeutet, worin R eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppe darstellt,

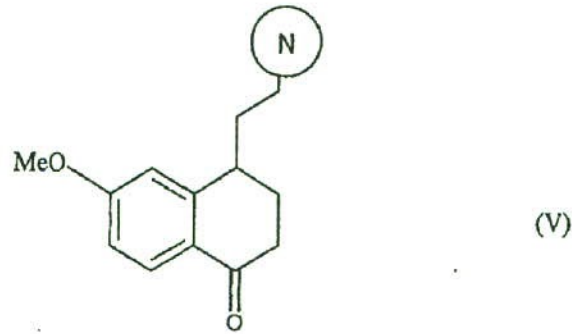
35 umsetzt zur Bildung des Addukts der Formel (IV):



45 worin R, R' und R'' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindung der Formel (IV) gegebenenfalls isoliert werden kann, deren Aminfunktion gegebenenfalls von der Schutzgruppe befreit und in eine Acetamidfunktion umgewandelt werden kann,

50 welche in Gegenwart eines Radikalstarters einer Cyclisierungsreaktion unterworfen wird zur Bildung der Verbindung

der Formel (V):



mit der Maßgabe, dass die Gruppe

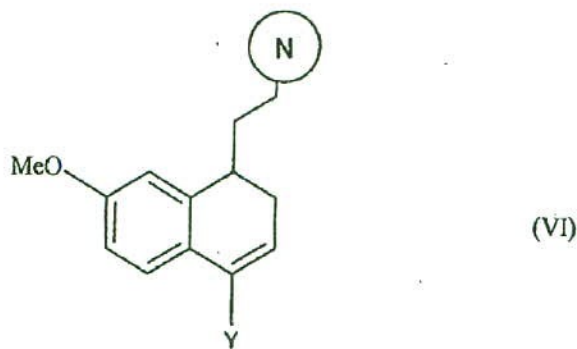


für eine geschützte Aminogruppe steht, die wie folgt definiert ist:



35

worin R' und R'' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei die Aminfunktion der Verbindung der Formel (V) gegebenenfalls von der Schutzgruppe befreit werden kann, welche Verbindung der Formel (V) entweder einer Reduktion/Veresterung, gefolgt von einer Deshydratation unterworfen oder in ein Vinylhalogenid umgewandelt wird zur Bildung der Verbindung der Formel (VI):

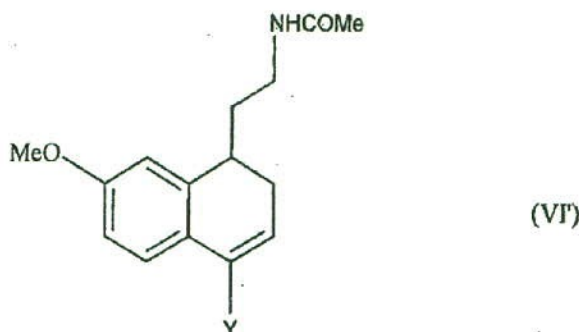


55

worin Y ein Halogenatom oder ein Wasserstoffatom bedeutet und die Gruppe

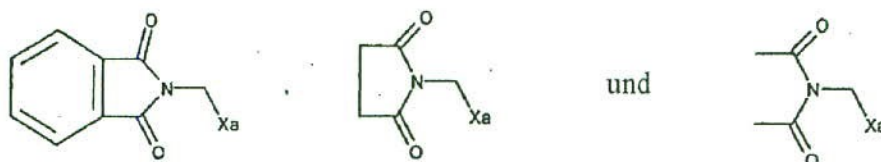


die oben angegebene Bedeutung besitzt,
welche Verbindung der Formel (VI), deren geschützte Aminfunktion gegebenenfalls in eine Acetamidfunktion umgewandelt wird, das heißt, wenn diese Umwandlung nicht bereits zuvor erfolgt ist, zur Bildung der Verbindung der Formel (VI'):



20 worin Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,
welche schließlich einer Aromatisierungsreaktion unterworfen wird zur Bildung der Verbindung der Formel (I), welche in Form eines Feststoffs isoliert wird.

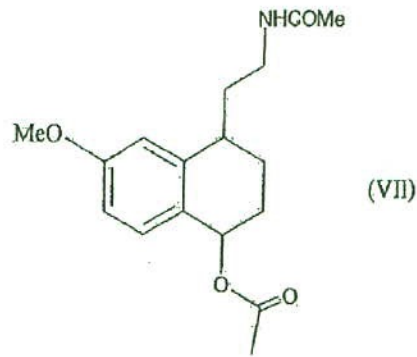
- 25 2. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Verbindung der Formel (III) ausgewählt wird aus:



35 worin Xa = -S-C(S)-OR die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt.

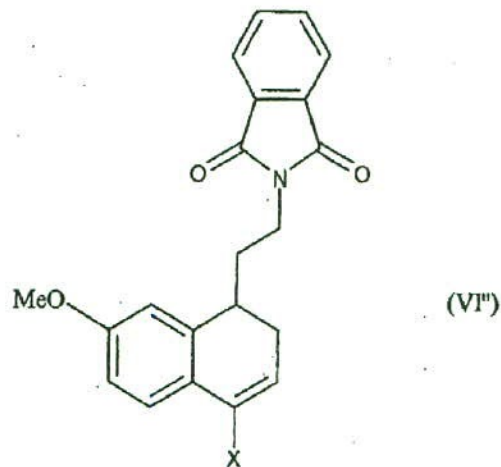
- 40 3. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Gruppe Xa = -S-C(S)-OC₂H₅ bedeutet.
4. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die radikalischen Reaktionen auf thermischem Wege bei einer Temperatur zwischen 50 und 140 °C ausgelöst werden.
- 45 5. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Stufe der Addition der Verbindung der Formel (II) an die Verbindung der Formel (III) in Gegenwart von Dilauroylperoxid gestartet wird.
6. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Cyclisierungsreaktion des Addukts der Formel (IV) in Gegenwart von Dilauroylperoxid oder in Gegenwart von Dilauroylperoxid und Dibenzoylperoxid erfolgt.
- 50 7. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Stufe der Addition der Verbindung der Formel (II) an die Verbindung der Formel (III) und die Stufe der Cyclisierung des Addukts der Formel (IV) in Ethylacetat durchgeführt werden.
- 55 8. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Verbindung der Formel (V), in der R' und R" gemeinsam eine Ethylenkette bilden, welcher Cyclus in dieser Weise mit einem Phenylrest kondensiert ist, einer Reaktion zur Abspaltung der Schutzgruppe des Amins und der Reduktion der Ketonfunktion unterworfen wird und dann mit Essigsäureanhydrid umgesetzt wird zur Bildung der Verbindung

der Formel (VII):



welche Verbindung der Formel (VII) anschließend verseift und dann deshydratisiert wird, bevor sie einer Aromatisierungsreaktion unterworfen wird zur Bildung der Verbindung der Formel (I), welche in Form eines Feststoffs isoliert wird.

- 20
- 25
9. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Verbindung der Formel (V), in der R' und R" gemeinsam eine Ethylenkette bilden, welcher Ring an einem Phenylrest kondensiert ist, einer Halogenierungsreaktion unterworfen wird zur Bildung der Verbindung der Formel (VI"), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (VI):

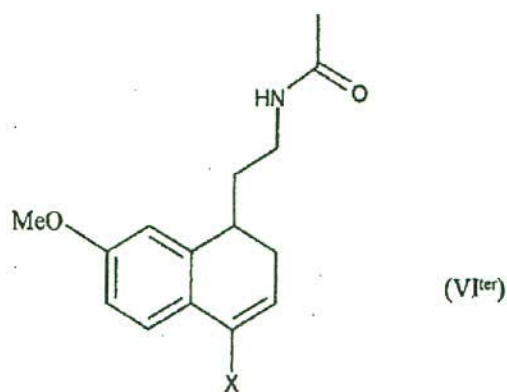


45

50

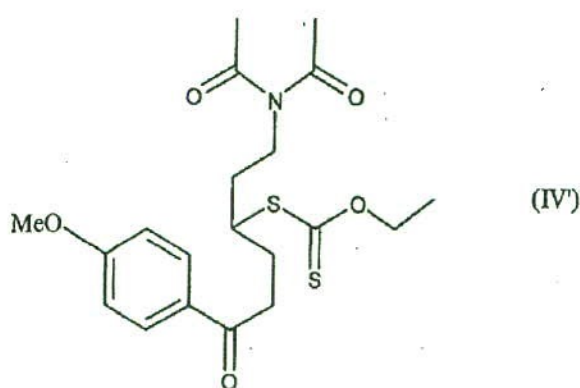
55

in der X ein Halogenatom (vorzugsweise Cl oder Br) bedeutet, welche Verbindung der Formel (VI'') anschließend einer Reaktion der Abspaltung der Schutzgruppe des Amins und dann einer Reaktion mit Essigsäureanhydrid unterworfen wird zur Bildung der Verbindung der Formel (VI^{ter}), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (VI),



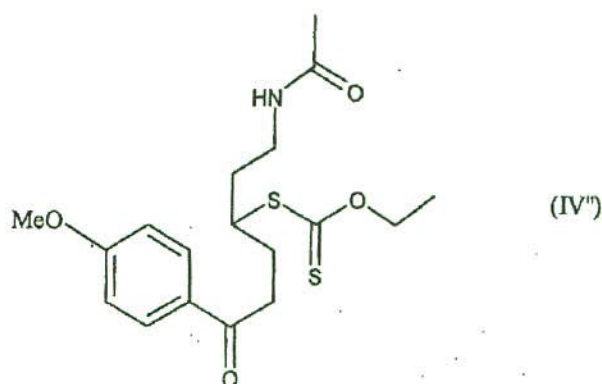
in der X die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,
welche Verbindung der Formel (VI^{ter}) schließlich in basischem Medium aromatisiert wird zur Bildung der Verbindung
der Formel (I), welche in Form eines Feststoffs isoliert wird.

10. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Reaktion der Abspaltung der Schutzgruppe des Amins der Verbindung der Formel (V), wenn diese durch eine Phtalimidgruppe geschützt ist, in Gegenwart von Natriumborhydrid oder einem Reagens des Typs Hydrazin durchgeführt wird.
11. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Stufe der Aromatisierung der Verbindung der Formel (VII) mit Hilfe eines Benzochinons, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) durchgeführt wird.
12. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Aromatisierung der Verbindung der Formel (VI^{ter}) in Gegenwart einer starken und nicht-nucleophilen Base erfolgt.
13. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Aromatisierung der Verbindung der Formel (VI^{ter}) in Gegenwart einer Alkoholat/Alkohol-Kombination erfolgt.
14. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Aromatisierung der Verbindung der Formel (VI^{ter}) in Gegenwart einer Kalium-*tert.*-butylat/*tert.*-Butanol-Kombination oder der Kalium-3-methyl-3-pentylat/3-Methyl-3-pentanol-Kombination erfolgt.
15. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** man die Addition einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III), in der R' und R" jeweils eine Methylgruppe bedeuten, bewirkt zur Bildung des Addukts der Formel (IV):

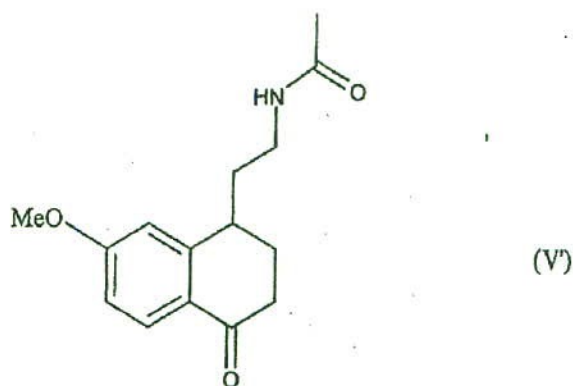


welches einer Reaktion der Schutzgruppenabspaltung in Gegenwart einer Base (wie Triethylamin) unterworfen wird

zur Bildung der Verbindung der Formel (IV'), welche gegebenenfalls isoliert wird:



20 welche Verbindung der Formel (IV') anschließend einer Cyclisierungsreaktion in Gegenwart eines Radikalstarters unterworfen wird zur Bildung der Verbindung der Formel (V'), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (V):



welche in ein Vinylhalogenid umgewandelt wird und dann einer Aromatisierungsreaktion unterzogen wird zur Bildung der Verbindung der Formel (I), welche in Form eines Feststoffs isoliert wird.

40 16. Verbindung der Formel (V) nach Anspruch 1, nützlich als Zwischenprodukt bei der Synthese von Agomelatin der Formel (I).

17. Verbindung der Formel (V) nach Anspruch 16, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen:

- 45
- 2-[2-(7-Methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl)-ethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion,
 - N-[2-(7-Methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl)-ethyl]-acetamid.

18. Verwendung der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 16 oder 17 bei der Synthese von Agomelatin der Formel (I).

50 19. Verbindung der Formel (VI) nach Anspruch 1, nützlich als Zwischenprodukt bei der Synthese von Agomelatin der Formel (I).

20. Verbindung der Formel (VI) nach Anspruch 19, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen:

- 55
- 2-[2-(4-Chlor-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthalenyl)-ethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion,
 - 2-[2-(4-Brom-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthalenyl)-ethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion,
 - N-[2-(4-Chlor-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthalenyl)-ethyl]-acetamid,
 - N-[2-(4-Brom-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthalenyl)-ethyl]-acetamid,

- 2-[2-(7-Methoxy-1,2-dihydro-1-naphthalenyl)-ethyl]-acetamid.

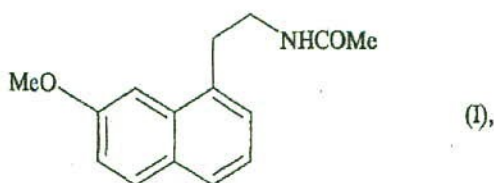
21. Verwendung einer Verbindung der Formel (VI) nach Anspruch 19 oder 20 bei der Synthese von Agomelatin der Formel (I).

22. Verbindung der Formel (VII) nach Anspruch 8, nützlich als Zwischenprodukt bei der Synthese von Agomelatin der Formel (I).

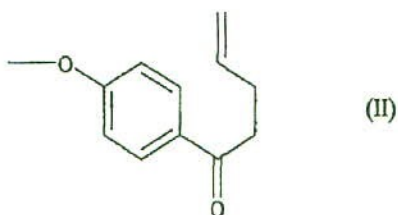
23. Verwendung der Verbindung der Formel (VII) nach Anspruch 22 bei der Synthese von Agomelatin der Formel (I).

Claims

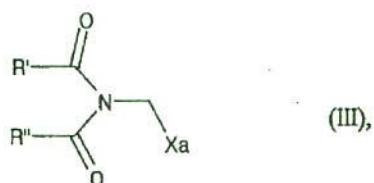
1. Process for the industrial synthesis of the compound of formula (I):



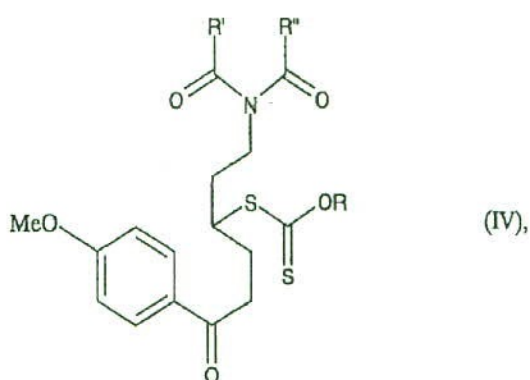
characterised in that 1-(4-methoxyphenyl)-4-penten-1-one of formula (II):



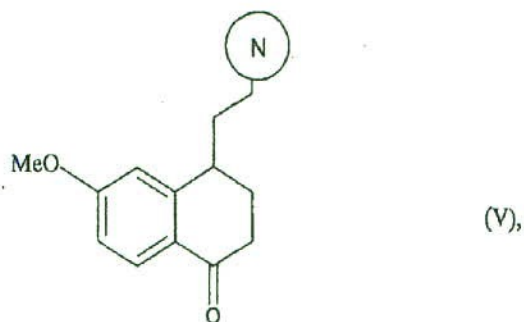
is reacted, in the presence of a free radical initiator, with a compound of formula (III):



wherein R' and R'', which may be the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group or R' and R'' together form a (C₂-C₃)alkylene chain, it being possible for the ring thereby formed to be fused with a phenyl group, and Xa represents a group -S-C(S)-OR in which R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, to yield the adduct of formula (IV):



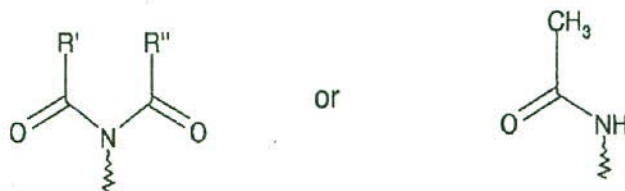
wherein R, R' and R'' are as defined hereinbefore,
it being possible for the compound of formula (IV) optionally to be isolated,
the amine function of which may optionally be deprotected and converted into an acetamide function,
which is subjected to a cyclisation reaction in the presence of a free radical initiator to form the compound of formula (V):



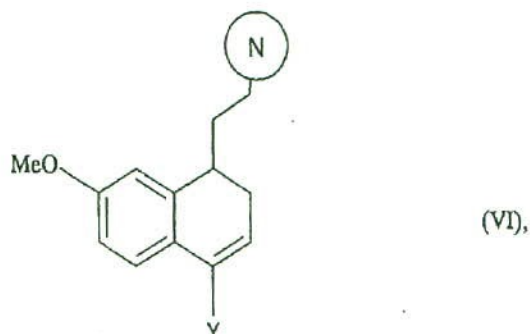
it being understood that the group



denotes a protected amine function defined as follows:



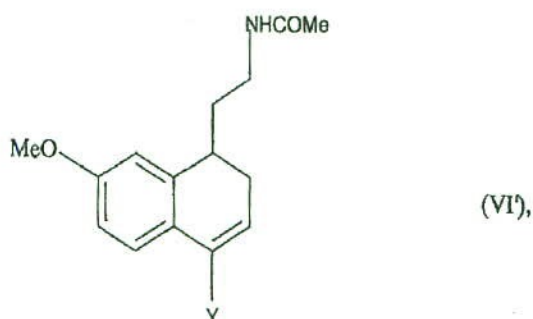
wherein R' and R'' are as defined hereinbefore,
the amine function of which compound of formula (V) may optionally be deprotected,
said compound of formula (V) is either subjected to reduction-esterification followed by dehydration or converted
into a vinyl halide to yield the compound of formula (VI):



15 wherein Y represents a halogen atom or a hydrogen atom, the

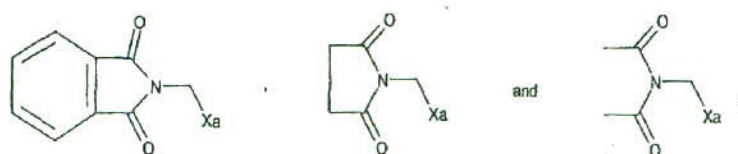


group being as defined hereinbefore,
the protected amine function of which compound of formula (VI) is converted into an acetamide function where applicable, i.e. when that conversion has not been carried out earlier, to yield the compound of formula (VI'):



wherein Y is as defined hereinbefore,
which is finally subjected to an aromatisation reaction to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

- 40
2. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, **characterised in that** the compound of formula (III) is selected from:

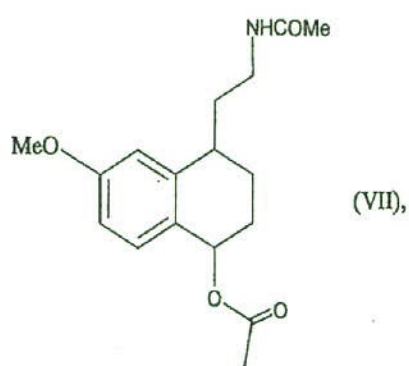


wherein Xa = -S-C(S)-OR is as defined in claim 1.

- 55
3. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to either claim 1 or claim 2, **characterised in that** the group Xa = -S-C(S)-OC₂H₅.
4. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, **characterised in that** the free radical

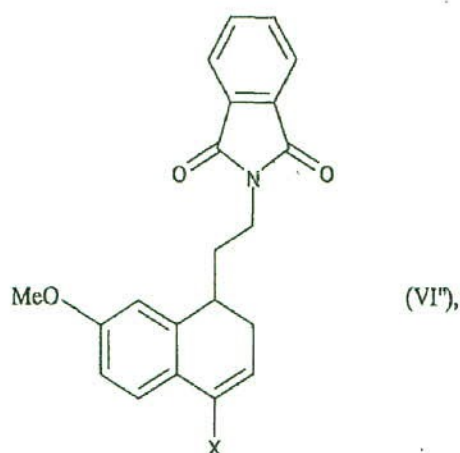
reactions are initiated by thermal means at a temperature of from 50 to 140°C.

5. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, **characterised in that** the step of addition of the compound of formula (II) to the compound of formula (III) is initiated in the presence of dilauroyl peroxide.
6. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, **characterised in that** the reaction of cyclisation of the adduct of formula (IV) is carried out in the presence of dilauroyl peroxide, or in the presence of dilauroyl peroxide and dibenzoyl peroxide.
7. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, **characterised in that** the step of addition of the compound of formula (II) to the compound of formula (III) and the step of cyclisation of the adduct of formula (IV) are carried out in ethyl acetate.
8. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, **characterised in that** the compound of formula (V) wherein R' and R" together form an ethylene chain, the ring thereby formed being fused to a phenyl group, is subjected to an amine-deprotecting and ketone-function-reducing reaction and is then reacted with acetic anhydride to form the compound of formula (VII):

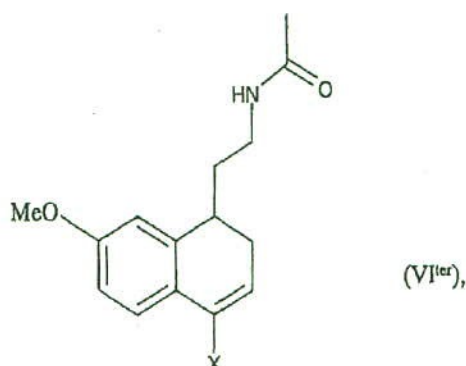


which compound of formula (VII) is then hydrolysed and then dehydrated before being subjected to an aromatisation reaction to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

9. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, **characterised in that** the compound of formula (V) wherein R' and R" together form an ethylene chain, the ring thereby formed being fused to a phenyl group, is subjected to a halogenation reaction to yield the compound of formula (VI'), a particular case of the compounds of formula (VI):

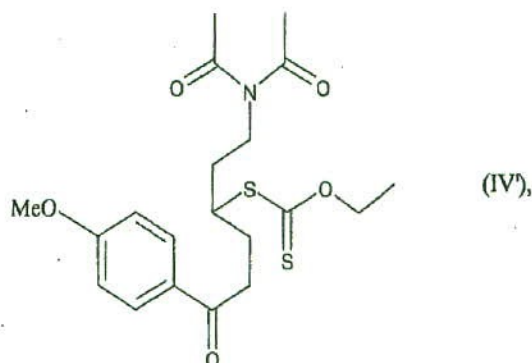


wherein X represents a halogen atom (preferably Cl or Br),
said compound of formula (VI'') then being subjected to an amine-deprotecting reaction and then reacted with acetic anhydride to form the compound of formula (VI^{ter}), a particular case of the compounds of formula (VI):

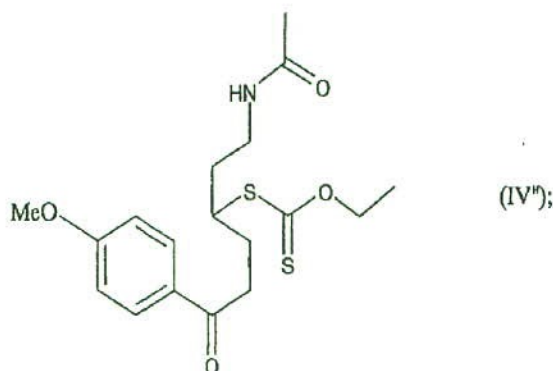


wherein X is as defined hereinbefore,
which compound of formula (VI^{ter}) is finally aromatised in a basic medium to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

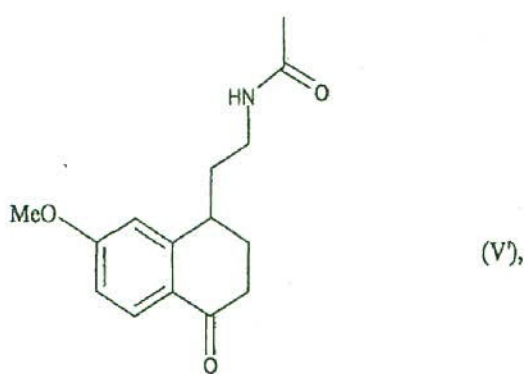
10. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, **characterised in that** the reaction deprotecting the amine function of the compound of formula (V), when the amine function is protected by a phthalimide group, is carried out in the presence of sodium borohydride or a hydrazine-type agent.
11. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 8, **characterised in that** the step of aromatisation of the compound of formula (VII) is carried out using a benzoquinone such as 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).
12. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 9, **characterised in that** aromatisation of the compound of formula (VI^{ter}) is carried out in the presence of a strong non-nucleophilic base.
13. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 9, **characterised in that** aromatisation of the compound of formula (VI^{ter}) is carried out in the presence of an alcoholate/alcohol couple.
14. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 13, **characterised in that** aromatisation of the compound of formula (VI^{ter}) is carried out in the presence of the couple potassium *tert*-butylate/*tert*-butanol or the couple potassium 3-methyl-3-pentylate/3-methyl-3-pentanol.
15. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, **characterised in that** addition of a compound of formula (II) with a compound of formula (III) wherein R' and R'' each represent a methyl group is carried out to yield the adduct of formula (IV')



which is subjected to a deprotection reaction in the presence of a base (such as triethylamine) to yield the compound of formula (IV''), which is optionally isolated:



said compound of formula (IV'') is then subjected to a cyclisation reaction in the presence of a free radical initiator to yield the compound of formula (V), a particular case of the compounds of formula (V):



which is converted into a vinyl halide and then subjected to an aromatisation reaction to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

16. Compound of formula (V) according to claim 1 for use as an intermediate in the synthesis of agomelatine of formula (I).

17. Compound of formula (V) according to claim 16 selected from the following compounds:

- 2-[2-(7-methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
- *N*-[2-(7-methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide.

18. Use of a compound of formula (V) according to either claim 16 or claim 17 in the synthesis of agomelatine of formula (I).

19. Compound of formula (VI) according to claim 1 for use as an intermediate in the synthesis of agomelatine of formula (I).

20. Compound of formula (VI) according to claim 19 selected from the following compounds:

- 2-[2-(4-chloro-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
- 2-[2-(4-bromo-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
- *N*-[2-(4-chloro-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide,
- *N*-[2-(4-bromo-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide,
- *N*-[2-(7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide.

21. Use of a compound of formula (VI) according to either claim 19 or claim 20 in the synthesis of agomelatine of formula (I).

22. Compound of formula (VII) according to claim 8 for use as an intermediate in the synthesis of agomelatine of formula (I).

5

23. Use of the compound of formula (VII) according to claim 22 in the synthesis of agomelatine of formula (I).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- EP 0447285 A [0004] [0006]
- EP 1564202 A [0004] [0007]

Littérature non-brevet citée dans la description

- **PATTISSON, V.A. et al.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, vol. 84, 4295 [0013] [0032]
- **LILIENKAMPF A. et al.** *Org. Letters.*, 2003, vol. 5, 3387 [0042]
- **SPAGGIARI A. et al.** *J. Org. Chem.*, 2007, vol. 72, 2216 [0051]

ANEXO No. 2

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL PCT/FR2012/000004

PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE AGOMELATINA A PARTIR DE 1-(4-METOXIFENIL)PENT-4-EN-1-ONA Y UN DERIVADO DE N-FORMILFORMAMIDA

LES LABORATOIRES SERVIER

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2012/000004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C233/18 C07C231/14 C07D209/48 C07C233/31
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 564 202 A1 (LES LABORATOIRES SERVIER [FR]) 17 August 2005 (2005-08-17) cited in the application pages 2-5; claim 1; examples 1,2 -----	1-26
A	EP 0 447 285 A1 (ADIR ET COMPAGNIE [FR]) 18 September 1991 (1991-09-18) cited in the application preparation 1; exemple 1; claims 10,27 -----	1-26
A	EP 2 151 428 A1 (LES LABORATOIRES SERVIER [FR]) 10 February 2010 (2010-02-10) pages 2-4; claims 1,8; examples 1,2 ----- -/--	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2012

Date of mailing of the international search report

27/03/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ladenburger, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/000004

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	E. FOURMAINTRAUX ET AL: "Tetrahydronaphthalenic derivatives as new agonist and antagonist ligands for melatonin receptors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 6, no. 1, 1998, pages 9-13, XP002074450, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/S0968-0896(97)00175-2 schema 1; composé 4 -----	16-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/000004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1564202	A1	17-08-2005	AP 1839 A 10-04-2008
		AR 047741 A1 15-02-2006	
		AT 407921 T 15-09-2008	
		AU 2005200616 A1 01-09-2005	
		AU 2010207746 A1 26-08-2010	
		BR PI0500393 A 27-09-2005	
		CA 2495967 A1 13-08-2005	
		CN 1680284 A 12-10-2005	
		CN 101041629 A 26-09-2007	
		CR 7680 A 23-09-2008	
		CU 23515 A3 19-05-2010	
		DK 1564202 T3 15-12-2008	
		EC SP055601 A 22-11-2005	
		EP 1564202 A1 17-08-2005	
		ES 2314588 T3 16-03-2009	
		FR 2866335 A1 19-08-2005	
		GE P20074133 B 25-06-2007	
		HK 1078563 A1 21-09-2007	
		HK 1107081 A1 24-12-2010	
		HR 20080537 T3 31-12-2008	
		IL 166815 A 29-04-2010	
		JP 4316517 B2 19-08-2009	
		JP 2005247844 A 15-09-2005	
		KR 20060042943 A 15-05-2006	
		MA 27518 A1 01-09-2005	
		MX PA05001637 A 19-08-2005	
		MY 138452 A 30-06-2009	
		NZ 538191 A 23-12-2005	
		PT 1564202 E 22-10-2008	
		SG 114703 A1 28-09-2005	
		SI 1564202 T1 31-12-2008	
		UA 78825 C2 25-04-2007	
		US 2005182276 A1 18-08-2005	
		US 2007197829 A1 23-08-2007	
		UY 28747 A1 31-10-2005	
		WO 2005077887 A1 25-08-2005	
		ZA 200501257 A 01-09-2005	
EP 0447285	A1	18-09-1991	AT 89263 T 15-05-1993
			AU 634350 B2 18-02-1993
			CA 2036876 A1 28-08-1991
			DE 69100079 D1 17-06-1993
			DE 69100079 T2 09-12-1993
			DE 122009000040 I1 05-11-2009
			DK 0447285 T3 16-08-1993
			EP 0447285 A1 18-09-1991
			ES 2059069 T3 01-11-1994
			FR 2658818 A1 30-08-1991
			HK 57197 A 09-05-1997
			IE 910640 A1 28-08-1991
			JP 2624901 B2 25-06-1997
			JP 7048331 A 21-02-1995
			LU 91587 A9 22-09-2009
			NL 300396 I1 01-10-2009
			OA 9482 A 15-11-1992
			PT 96890 A 31-10-1991
			US 5194614 A 16-03-1993
			US 5225442 A 06-07-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/000004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 5318994 A	07-06-1994
		ZA 9101403 A	27-11-1991
EP 2151428	A1	10-02-2010	
		AT 548345 T	15-03-2012
		AU 2009203105 A1	25-02-2010
		BR PI0902825 A2	26-04-2011
		CA 2674760 A1	05-02-2010
		CN 101643434 A	10-02-2010
		CO 6120150 A1	29-01-2010
		CO 6120163 A1	29-01-2010
		CR 10960 A	14-09-2009
		EA 200900946 A1	30-04-2010
		EC SP099560 A	31-03-2010
		EP 2151428 A1	10-02-2010
		FR 2934859 A1	12-02-2010
		JP 2010059153 A	18-03-2010
		KR 20100017069 A	16-02-2010
		MA 31416 B1	01-06-2010
		NZ 578825 A	24-12-2010
		PE 02622010 A1	10-04-2010
		SG 158836 A1	26-02-2010
		SV 2009003343 A	01-02-2010
		TW 201008899 A	01-03-2010
		US 2010036162 A1	11-02-2010
		UY 32012 A	29-01-2010
		WO 2010015745 A1	11-02-2010
		ZA 200905335 A	26-05-2010

ANEXO No. 3

OPINIÓN ESCRITA INTERNACIONAL DE W02012/093225

PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE AGOMELATINA A PARTIR DE 1-(4-METOXIFENIL)PENT-4-EN-1-ONA Y UN DERIVADO DE N-FORMILFORMAMIDA

LES LABORATOIRES SERVIER

PATENT COOPERATION TREATY

TRANSLATION

PCT

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

See form PCT/ISA/210

Applicant's or agent's file reference

20098-P9

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/FR2012/000004

International filing date (day/month/year)

04.01.2012

Priority date (day/month/year)

05.01.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07C233/18 C07C231/14 C07D209/48 C07C233/31

Applicant

LES LABORATOIRES SERVIER

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/EP

Date of completion of this opinion

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/FR2012/000004

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- ☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☐ on paper
☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed
☐ filed together with the international application in electronic form
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/FR2012/000004

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
2. Citations and explanations:			
In the light of the prior art documents cited in the search report, the subject matter of claims 1 to 26 can be recognized as being novel and inventive. These documents neither disclose nor suggest in any way (see in particular the relevant parts indicated in the ISR) the original synthesis scheme used in the method of claim 1 and implementing the novel intermediates of formulae V, VI and VII.			

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/FR2012/000004

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. A step of reducing the carbonyl function in position 4 of the tetrahydronaphthalenyl is missing from claim 8. The amine deprotection reaction does not necessarily simultaneously reduce the carbonyl.
2. The subject matter of claims 24 to 26 is unclear. These claims are redundant with regard to claim 1.

ANEXO No. 4

PATENTE US 8,871,975 B2

PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE AGOMELATINA A PARTIR DE 1-(4-METOXIFENIL)PENT-4-EN-1-ONA Y UN DERIVADO DE N-FORMILFORMAMIDA

LES LABORATOIRES SERVIER



US008871975B2

(12) **United States Patent**
Zard et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,871,975 B2**
(45) **Date of Patent:** **Oct. 28, 2014**

(54) **PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF AGOMELATINE**

(75) Inventors: **Samir Zard**, Gif-sur-Yvette (FR);
Béatrice Sire, Palaiseau (FR); **Mehdi Boumediene**, Choisy le Roi (FR)

(73) Assignee: **Les Laboratoires Servier**, Suresnes Cedex (FR)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **13/977,796**

(22) PCT Filed: **Jan. 4, 2012**

(86) PCT No.: **PCT/FR2012/000004**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) Date: **Jul. 1, 2013**

(87) PCT Pub. No.: **WO2012/093225**

PCT Pub. Date: **Jul. 12, 2012**

(65) **Prior Publication Data**

US 2013/0289308 A1 Oct. 31, 2013

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jan. 5, 2011 (FR) 11 00023

(51) **Int. Cl.**

C07C 233/05 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 231/14 (2006.01)
C07C 231/10 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**

CPC **C07C 231/14** (2013.01); **C07C 231/10** (2013.01); **C07D 209/48** (2013.01); **C07C 2102/10** (2013.01); **C07C 231/12** (2013.01)

USPC **564/219; 560/170**

(58) **Field of Classification Search**

USPC **564/219; 560/170**
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,318,994 A 6/1994 Andrieux et al.
7,544,839 B2 6/2009 Souvie et al.
8,212,077 B2 7/2012 Hardouin et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 0447285 9/1991
EP 1564202 8/2005
EP 2151428 2/2010

OTHER PUBLICATIONS

E. Fourmaintraux, et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 6, No. 1, p. 9-13, 1998.

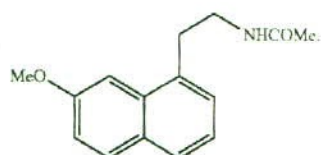
International search report for PCT/FR2012/000004 of Mar. 16, 2012.

Primary Examiner — Shailendra Kumar

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Hueschen and Sage

(57) **ABSTRACT**

Process for the industrial synthesis of the compound of formula (I)

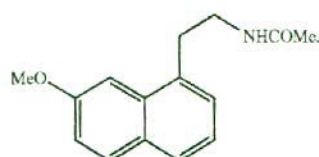


27 Claims, No Drawings

1

PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF AGOMELATINE

The present invention relates to a new process for the industrial synthesis of agomelatine, or N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, of formula (I):



Agomelatine, or N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, has valuable pharmacological properties.

It has, in fact, the double characteristic of being, on the one hand, an agonist of receptors of the melatonergic system and, on the other hand, an antagonist of the 5-HT_{2C} receptor. These properties provide it with activity in the central nervous system and, more especially, in the treatment of major depression, seasonal affective disorder, sleep disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jet-lag, appetite disorders and obesity.

Agomelatine, its preparation and its use in therapeutics have been described in European patent specifications EP 0 447 285 and EP 1 564 202.

In view of the pharmaceutical value of this compound, it has been important to be able to produce it using an effective industrial synthesis process which is readily transferable to the industrial scale and which provides agomelatine in a good yield and with excellent purity.

Patent specification EP 0 447 285 describes production of agomelatine in eight steps starting from 7-methoxy-1-tetralone.

In patent specification EP 1 564 202, the Applicant developed a new, much more effective and industrialisable synthesis route in only four steps starting from 7-methoxy-1-tetralone that makes it possible to obtain agomelatine in highly reproducible manner in a well-defined crystalline form.

However, the search for new synthesis routes, especially starting from starting materials that are less costly than 7-methoxy-1-tetralone, is currently still relevant.

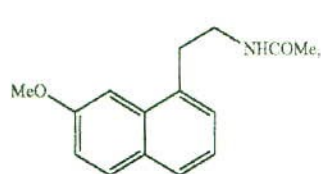
The Applicant has continued his investigations and has developed a new process for the synthesis of agomelatine starting from 1-(4-methoxyphenyl)-4-penten-1-one and a xanthate compound: these new starting materials have the advantage of being simple and readily obtainable in large quantities at less cost.

This synthesis route is based on the performance of free radical reactions that are not very commonly used but are nevertheless very effective. Converting these reactions to the industrial scale using continuous-flow reactors is promising as it becomes simpler to control propagation of the chain reaction.

This new process moreover makes it possible to obtain agomelatine in reproducible manner and without requiring laborious purification, with a purity that is compatible with its use as a pharmaceutical active ingredient. Indeed, agomelatine can accordingly be synthesised in 6 steps in the course of which only one of the intermediates is isolated.

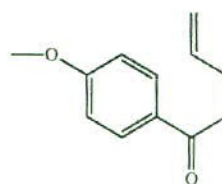
More specifically, the present invention relates to a process for the industrial synthesis of the compound of formula (I):

2



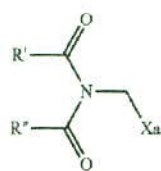
(I)

which process is characterised in that 1-(4-methoxyphenyl)-4-penten-1-one of formula (II):



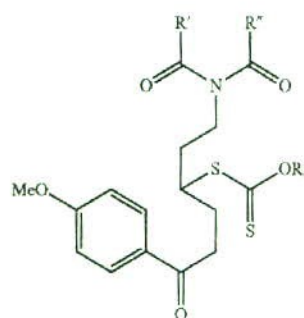
(II)

is reacted, in the presence of a free radical initiator with a compound of formula (III):



(III)

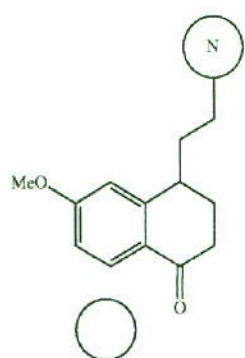
wherein R' and R'', which may be the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆) alkyl group or R' and R'' together form a (C₂-C₃) alkylene chain, it being possible for the ring thereby formed to be fused with a phenyl group, and Xa represents a group —S—C(S)—OR in which R represents a linear or branched (C₁-C₆) alkyl group, to yield the adduct of formula (IV):



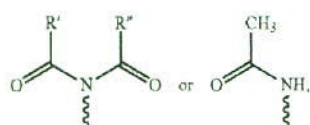
(IV)

wherein R, R' and R'' are as defined hereinbefore, it being possible for the compound of formula (IV) optionally to be isolated, the amine function of which may optionally be deprotected and converted into an acetamide function, which is subjected to a cyclisation reaction in the presence of a free radical initiator to form the compound of formula (V):

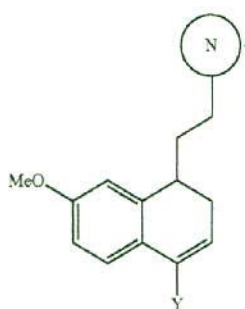
3



it being understood that the group —N denotes a protected amine function defined as follows:



wherein R' and R'' are as defined hereinbefore,
the amine function of which compound of formula (V) may optionally be deprotected,
said compound of formula (V) is either subjected to reduction-esterification followed by dehydration or converted into a vinyl halide to yield the compound of formula (VI):



wherein Y represents a halogen atom (referred to as X hereinbelow) or a hydrogen atom, the



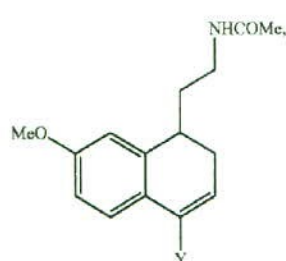
group being as defined hereinbefore,
the protected amine function of which compound of formula (VI) is converted into an acetamide function where applicable, i.e. when that conversion has not been carried out earlier, to yield the compound of formula (VI'):

4

(V)

5

10



(VI')

wherein Y is as defined hereinbefore,
which is finally subjected to an aromatisation reaction to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

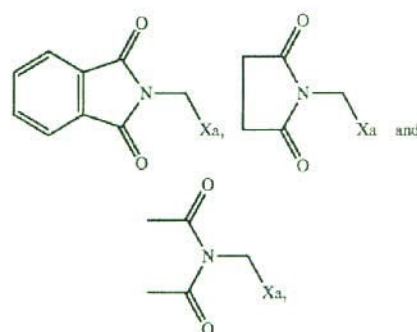
The compound of formula (II) is accessible to the person skilled in the art by means of conventional chemical reactions and/or chemical reactions described in the literature (Pattison, V. A. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4295).

Preferred compounds of formula (III) are:

25

30

35



(VI)

wherein Xa = —S—C(S)—OR is as defined hereinbefore.

In a preferred Xa group, R represents an ethyl group.

In the processes according to the invention, initiation of the free radical reactions is carried out by thermal means. Preferably, the reaction mixture is heated to a temperature of from 50° C. to 140° C.

Peroxides are free radical initiators that are especially suitable for carrying out the step of addition of the compound of formula (II) to the compound of formula (III), or for performing cyclisation of the compound of formula (IV) to form the compound of formula (V). By way of example, there may be mentioned, especially, diisobutyryl peroxide, cumyl peroxyneodecanoate, tert-amyl peroxyneodecanoate, di(2-ethylhexyl) peroxydicarbonate, tert-butyl peroxyneodecanoate, dibutyl peroxydicarbonate, dicetyl peroxydicarbonate, dimyristyl peroxydicarbonate, tert-butyl peroxyneohexanoate, tert-amyl peroxyneohexanoate, didecanoate, tert-amyl peroxyneohexanoate, tert-butyl peroxyneohexanoate, 1,4-di(tert-butylperoxycarbo)cyclohexane, tert-butyl peroxyacetate, tert-butyl peroxybenzoate, di-tert-amyl peroxide, tert-butyl cumyl peroxide, bis(tert-butyl) peroxide, dicumyl peroxide, dilauroyl peroxide (DLP), dibenzoyl peroxide or di(4-tert-butylcyclohexyl) peroxydicarbonate.

Preferably, the addition reaction is initiated in the presence of dilauroyl peroxide.

In a preferred embodiment of the invention, the reaction of cyclisation of the adduct of formula (IV) is carried out in the presence of dilauroyl peroxide optionally with dibenzoyl peroxide.

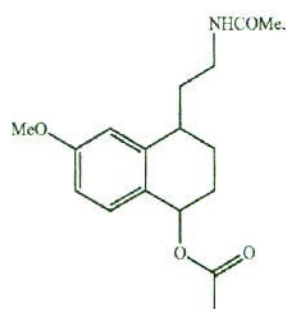
5

The addition and/or cyclisation reactions are carried out in a solvent customarily used in free radical chemistry such as 1,2-dichloroethane, dichloromethane, benzene, toluene, trifluoromethylbenzene, chlorobenzene, hexane, cyclohexane, heptane, octane, ethyl acetate, tert-butyl alcohol, and mixtures thereof.

Preference is given to using ethyl acetate in the processes according to the invention.

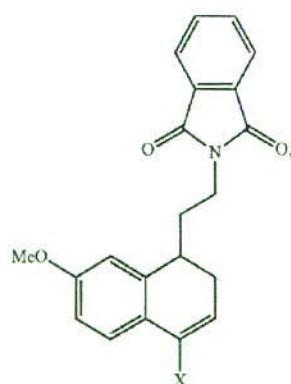
When the amine function of the compound of formula (V) is protected by a phthalimide group (i.e. R' and R'' together form an ethylene chain, the ring thereby formed being fused to a phenyl group):

the compound of formula (V) is advantageously subjected to an amine-deprotecting reaction and then reacted with acetic anhydride to form the compound of formula (VII):



which compound of formula (VII) is then hydrolysed and then dehydrated before being subjected to an aromatisation reaction to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid,

alternatively, the compound of formula (V) can be subjected to a halogenation reaction to yield the compound of formula (VI''), a particular case of the compounds of formula (VI):

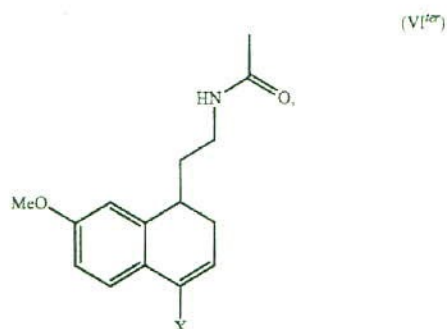


wherein X represents a halogen atom (preferably Cl or Br),

said compound of formula (VI'') then being subjected to an amine-deprotecting reaction and then reacted with acetic

6

anhydride to form the compound of formula (VI^{ter}), a particular case of the compounds of formula (VI):



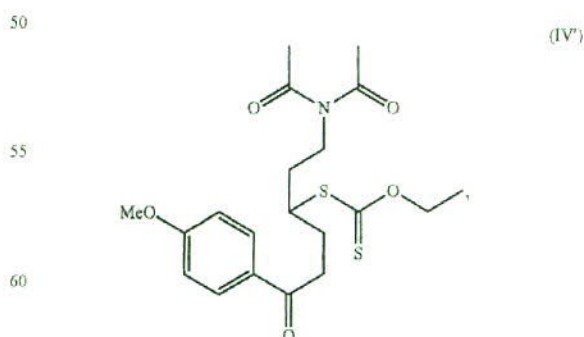
wherein X is as defined hereinbefore,

which compound of formula (VI^{ter}) is finally aromatised in a basic medium to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

In a preferred embodiment of the invention, the amine-deprotecting reaction, when the amine function is protected by a phthalimide group, is carried out in the presence of a reducing agent such as sodium borohydride. Hydrazine-type agents may also be used.

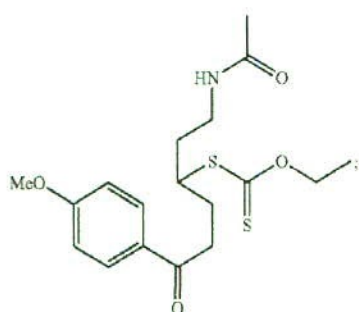
Preferably, the step of aromatisation of the compound of formula (VII) may be carried out using a benzoquinone such as 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), whereas aromatisation of the compound of formula (VI^{ter}) is advantageously carried out in the presence of a strong non-nucleophilic base. This latter reaction is carried out in a polar protic medium. In a preferred embodiment of the invention, aromatisation of the compound of formula (VI^{ter}) is carried out in the presence of an alcoholate/alcohol couple, and even more preferably in the presence of the couple potassium tert-butyrate/tert-butanol or the couple potassium 3-methyl-3-pentylate/3-methyl-3-pentanol.

In another variant of the invention, addition of a compound of formula (II) with a compound of formula (III) wherein R' and R'' each represent a methyl group is carried out to yield the adduct of formula (IV'):

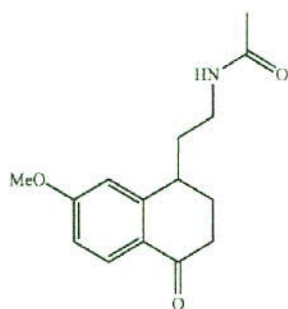


which is subjected to a deprotection reaction in the presence of a base (such as triethylamine) to yield the compound of formula (IV''), which is optionally isolated:

7



said compound of formula (IV') is then subjected to a cyclisation reaction in the presence of a free radical initiator to yield the compound of formula (V'), a particular case of the compounds of formula (V):



which is converted into a vinyl halide and then subjected to an aromatisation reaction to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

This process is especially valuable for the following reasons:

- it makes it possible to obtain the compound of formula (I) on an industrial scale in good yields, starting from a simple, low-cost starting material;
- only the intermediate of formulae (V) requires a purification and isolation step.

The compounds of formulae (V), (VI) and (VII) obtained according to the process of the invention are new and useful as intermediates in the synthesis of agomelatine.

Preferred compounds of formula (V) are as follows:

- 2-[2-(7-methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione,
- N-[2-(7-methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide.

Preferred compounds of formula (VI) are as follows:

- 2-[2-(4-chloro-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione,
- 2-[2-(4-bromo-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione,
- N-[2-(4-chloro-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide,
- N-[2-(4-bromo-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide,
- N-[2-(7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide.

The Examples hereinbelow illustrate the invention without limiting it in any way.

8

For the purpose of validating the reaction route, the synthesis intermediates were systematically isolated and characterised. However, it is possible to considerably optimise the procedures by limiting the number of intermediates isolated. Accordingly, Example 5 given hereinbelow corresponds to the same reaction route as that used in Example 4 but with the difference that only N-[2-(7-methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide was isolated.

EXAMPLE 1

N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Step A: S-[1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-O-ethyl dithiocarbonate

To a cold (0° C.) solution of N-(chloromethyl)phthalimide (40.0 g, 205.0 mmol) in acetone (400 mL) there is added, in successive portions, potassium O-ethylxanthate (36.1 g, 225.0 mmol). The reaction mixture is stirred at 0° C. for 30 minutes and then the solvent is evaporated off. The residue thereby obtained is taken up in water. The aqueous phase is extracted with dichloromethane, whilst the organic phases are dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue thereby obtained is recrystallised from a mixture of ethyl acetate and petroleum ether to yield the title product in a yield of 74%.

¹H NMR (δ, ppm) 7.90-7.84 (m, 2H, CH-2), 7.77-7.72 (m, 2H, CH-1), 5.33 (s, 2H, (CDCl₃, 400 MHz) CH₂-5), 4.68 (q, 2H, J=7.1 Hz, CH₂-7), 1.46 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃-8).

¹³C NMR (δ, 210.2 (CS), 166.6 (NCO), 134.4 (CH-1), 131.8 (C-3), 123.6 (CH-2), ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 70.5 (CH₂-7), 41.2 (CH₂-5), 13.7 (CH₃-8). MHz

Step B: S-[1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutyl]-O-ethyl dithiocarbonate

A mixture of 1-(4-methoxyphenyl)-4-penten-1-one¹ (11.0 g, 57.6 mmol) and the xanthate obtained in Step A (19.4 g, 69.2 mmol) in ethyl acetate (580 mL) is heated at reflux under a nitrogen atmosphere for 15 minutes. Then, 10 mol % dilauroyl peroxide are added every 1.5 hours. After adding 4×10 mol % and 1×5 mol % dilauroyl peroxide, the solvent is finally evaporated off and the residue obtained is purified by flash column chromatography (petroleum ether-ethyl acetate: 80-20) to yield the title compound in the form of an oil in a yield of 78%.

¹ 1-(4-Methoxyphenyl)-4-penten-1-one is obtained according to the protocol described in Pattison, V. A. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4295.

HRMS (EI, m/z) Calc. for C₂₄H₂₅NO₅S₂: 471.1174; found: 471.1172.

Step C: 2-[2-(7-Methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

A solution of the product obtained in Step B (20.6 g, 43.7 mmol) in chlorobenzene (660 mL) is refluxed under a nitrogen atmosphere for 15 minutes. Then 10 mol % of dilauroyl peroxide are added every 15 minutes until all the starting reagent has been consumed. The mixture is cooled to ambient temperature and concentrated under reduced pressure. Acetonitrile is then introduced to cause a large part of the dilauroyl peroxide compounds to precipitate out. The mixture is then filtered, concentrated under reduced pressure and purified by

9

flash column chromatography (petroleum ether-ethyl acetate: 90-10, then 70-30) to yield the title product in the form of a solid in a yield of 39%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{21}H_{19}NO_4$: 349.1314; found: 349.1316.

Step D: 4-[2-(Acetylamino)ethyl]-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl acetate

To a solution of the tetralone obtained in Step C (350 mg, 1.0 mmol) in isopropanol (10 mL) at ambient temperature there is added sodium borohydride (190 mg, 5.0 mmol). The mixture is stirred at reflux overnight and then a solution of sodium hydroxide (80 mg, 2.0 mmol) in water (2.0 mL) is added dropwise. The mixture is maintained under reflux for 30 minutes, and then acetone (1.5 mL) is added. After 10 minutes, the mixture is cooled to ambient temperature before being concentrated under reduced pressure. The oil thereby obtained is dissolved in dichloromethane (10 mL). Dimethylaminopyridine (270 mg, 2.2 mmol) is then added, followed by acetic anhydride (210 μ L, 2.2 mmol) dropwise. The solution is stirred at ambient temperature for 1 hour and then water is added. The pH of the solution is adjusted to from 8 to 9 by adding saturated sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous phase is extracted with dichloromethane and the organic phases are washed with saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (ethyl acetate-petroleum ether: 90-10, then ethyl acetate-methanol: 90-10) in the form of an oil in a yield of 79%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{17}H_{23}NO_4$: 305.1627; found: 305.1630.

Step E: N-[2-(7-Methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide

To a solution of the compound obtained in Step D (261 mg, 0.86 mmol) in a mixture of methanol/water (2/0.2 mL) at ambient temperature there is added sodium hydroxide (86 mg, 2.14 mmol). The mixture is stirred for 1 hour under reflux, and the solution is then cooled. Hydrochloric acid (2.6 mL, 2.6 mmol, 1N) is added and the mixture is stirred overnight. The aqueous phase is extracted with dichloromethane, and the organic phases are washed with saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (ethyl acetate-petroleum ether: 90-10, then ethyl acetate-methanol: 90-10) in the form of an oil in a yield of 61%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{15}H_{19}NO_2$: 245.1416; found: 245.1413.

Step F:
N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

To a solution of the compound obtained in Step E (100 mg, 0.41 mmol) in dichloromethane (4 mL) there is added, at ambient temperature, DDQ (111 mg, 0.49 mmol). The reaction mixture is stirred for 2 days and then washed with saturated $NaHCO_3$ solution. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate, and the organic phases are collected and then dried using brine and then over $MgSO_4$. After filtration, the solvents are evaporated off under reduced pressure and the crude reaction mixture obtained is purified by chromatogra-

10

phy on a silica column (eluant: ethyl acetate/petroleum ether 90/10, then ethyl acetate/methanol 90/10) to yield the title product in a yield of 48%.

EXAMPLE 2

N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Step A: 2-[2-(7-Methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

The compound is obtained using the procedures described in Steps A to C of Example 1.

Step B: 2-[2-(4-Chloro-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

To a solution of DMF (190 μ L, 2.4 mmol) in 1.0 mL of dichloromethane at 0° C. there is added $POCl_3$ (190 mL, 2.0 mmol)² dropwise. After 30 minutes, the tetralone obtained in Step A (0.70 g, 2.0 mmol), dissolved in dichloromethane (2.0 mL), is added dropwise to the Vilsmeier reagent. The temperature of the reaction mixture is allowed to return to ambient temperature. The mixture is stirred until the reagents have completely disappeared (monitored by TLC). Saturated sodium acetate solution is then added, and then the solution is extracted with dichloromethane. The organic phase is washed with saturated NaCl solution and with water, and is then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The title compound is obtained by flash column chromatography (petroleum ether-ethyl acetate: 80-20) in the form of a solid in a yield of 75%.

²Lilienkamp A. et al., *Org. Letters*, 2003, 5, 3387

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{21}H_{18}ClNO_3$: 367.0975; found: 367.0975.

Step C: N-[2-(4-Chloro-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide

To a solution of the compound obtained in Step B (370 mg, 1.0 mmol) in isopropanol (10 mL) at ambient temperature there is added sodium borohydride (190 mg, 5.0 mmol). The mixture is stirred for 3 hours under reflux, and then a solution of sodium hydroxide (80 mg, 2.0 mmol) in water (2.0 mL) is added dropwise. The mixture is maintained under reflux for 30 minutes, and then acetone (1.5 mL) is added. After 10 minutes, the mixture is cooled to ambient temperature before being concentrated under reduced pressure. The oil thereby obtained is dissolved in dichloromethane (10 mL). Dimethylaminopyridine (270 mg, 2.2 mmol) is then added, followed by acetic anhydride (210 μ L, 2.2 mmol) dropwise. The solution is stirred at ambient temperature for 1 hour and then water is added. A few drops of hydrochloric acid (1N) are also added to obtain an acid pH. The aqueous phase is extracted with dichloromethane and the organic phases are washed with saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (ethyl acetate-petroleum ether: 90-10, then ethyl acetate-methanol: 90-10) in the form of an oil in a yield of 71%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{15}H_{18}ClNO_2$: 279.1026; found: 279.1030.

Step D:
N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

To a solution of the compound obtained in Step C (125 mg, 0.45 mmol) in tert-butanol (1 mL) at reflux there is added

11

potassium tert-butyrate (200 mg, 1.8 mmol). The mixture is stirred for 3 hours under reflux and then hydrochloric acid (1N) is added. The aqueous phase is extracted with dichloromethane and the organic phases are washed with saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (ethyl acetate-petroleum ether: 90-10, then ethyl acetate-methanol: 90-10) in the form of a solid in a yield of 68%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365; found: 261.1369.

EXAMPLE 3

N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Step A: 2-[2-(7-Methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isindole-1,3(2H)-dione

The compound is obtained using the procedures described in Steps A to C of Example 1.

Step B: 2-[2-(4-Bromo-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isindole-1,3(2H)-dione

To a cold solution of triphenyl phosphite (290 μ L, 1.1 mmol) in dichloromethane (3.5 mL), maintained at -78° C. under a nitrogen atmosphere, bromine (60 μ L, 1.2 mmol) is added dropwise³. Triethylamine (180 μ L, 1.3 mmol) and the tetralone obtained in Step A (350 mg, 1.0 mmol) are added to the solution. The reaction mixture is stirred for 18 hours whilst its temperature is brought back to ambient temperature. The mixture is then heated at reflux for one hour before being concentrated and purified by flash column chromatography (petroleum ether-ethyl acetate: 80-20). The title compound is obtained in the form of an oil in a yield of 95%.

³Spaggiari A. et al., *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2216

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{21}H_{18}BrNO_3$: 411.0470; found: 411.0470.

Step C: N-[2-(4-Bromo-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide

To a solution of the compound obtained in Step B (390 mg, 0.95 mmol) in isopropanol (10 mL) at ambient temperature there is added sodium borohydride (179 mg, 4.7 mmol). The mixture is stirred for 3 hours under reflux, and then a solution of sodium hydroxide (76 mg, 1.9 mmol) in water (2.0 mL) is added dropwise. The mixture is maintained under reflux for 30 minutes, and then acetone (1.5 mL) is added. After 10 minutes, the mixture is cooled to ambient temperature before being concentrated under reduced pressure. The oil thereby obtained is dissolved in dichloromethane (10 mL). Dimethylaminopyridine (255 mg, 2.1 mmol) is then added, followed by acetic anhydride (200 μ L, 2.1 mmol) dropwise. The solution is stirred at ambient temperature for 1 hour and then water is added. A few drops of hydrochloric acid (1N) are also added to obtain an acid pH. The aqueous phase is extracted with dichloromethane and the organic phases are washed with saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (ethyl acetate-petroleum ether: 90-10, then ethyl acetate-methanol: 90-10) in the form of an oil in a yield of 64%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{15}H_{18}BrNO_2$: 323.0521; found: 323.0517.

12

Step D:

N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

The compound is obtained using the procedure described in Step D of Example 2.

EXAMPLE 4

N-[2-(7-ethoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Step A: S-[(Acetylamino)methyl]-O-ethyl dithiocarbonate

Acetamide (29.5 g, 0.50 mol) and paraformaldehyde (18.0 g, 0.6 mol) are dissolved in acetic anhydride (250 mL) and acetic acid (50 mL). The solution is heated at 80° C. for 5 hours, cooled and evaporated. 20% by weight of the resulting oil is then dissolved in ethanol (200 mL) and cooled to 0° C. before adding potassium O-ethylxanthate (19.2 g, 0.12 mol). The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 6 hours, and then water is added and a large part of the ethanol is removed from the mixture under reduced pressure. The suspension is held at 0° C. for 20 minutes and filtered. After dissolving the residue in dichloromethane, the organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to yield the title compound in the form of a solid in a yield of 57%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_6H_{11}NO_2S_2$: 193.0231; found: 193.0230.

Step B: S-[(Diacetylamino)methyl]-O-ethyl dithiocarbonate

A solution of the xanthate obtained in Step A (5.93 g, 30.7 mmol) in isoprenyl acetate (45 mL) is refluxed overnight in the presence of a few crystals of p-toluenesulphonic acid and is then cooled and concentrated under reduced pressure. The title compound is obtained in the form of an oil after purification by flash column chromatography (ethyl acetate-petroleum ether: 80-20) in a quantitative yield.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_8H_{13}NO_3S_2$: 235.0337; found: 235.0338.

Step C: S-[1-[2-(Diacetylamino)ethyl]-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutyl]-O-ethyl dithiocarbonate

The compound of Step B is used directly without having been purified. The oil obtained in the Step above (25% by weight) is added to a solution of 1-(4-methoxyphenyl)-4-penten-1-one (2.92 g, 15.3 mmol) in ethyl acetate (8 mL) and refluxed under a nitrogen atmosphere for 15 minutes. 10 mol % dilauroyl peroxide (305 mg) are then added every 1.5 hours. After adding 2x10 mol % and 1x5 mol % dilauroyl peroxide, the solvent is evaporated off. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (ethyl acetate-petroleum ether: 90-10, then pure ethyl acetate) in the form of an oil in a yield of 72%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{20}H_{27}NO_5S_2$: 425.1331; found: 425.1331.

Step D: N-[2-(7-methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide

A solution of the compound obtained in Step C (1.10 g, 2.59 mmol) in ethyl acetate (52 mL) is refluxed under a nitrogen atmosphere for 15 minutes, and then dibenzoyl peroxide (940 mg, 3.88 mmol) and 20 mol % dilauroyl peroxide

13

(206 mg) are added every 1.5 hours until the reagent has completely disappeared. The mixture is then cooled to ambient temperature and concentrated under reduced pressure. The oil thereby obtained is dissolved in methanol (5 mL) in the presence of triethylamine (3.6 mL) and then refluxed for 1 hour. The mixture is concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (ethyl acetate-petroleum ether: 90-10, then ethyl acetate-methanol: 80-20) to yield the title compound in the form of an oil in a yield of 56%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365; found: 261.1369.

Step E:

N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

To a solution of DMF (93 μ L, 1.2 mmol) in 0.5 mL of dichloromethane at 0° C. there is added $POCl_3$ (92 mL, 1.0 mmol) dropwise. After 30 minutes, the tetralone obtained in Step D (261 mg, 1.0 mmol), dissolved in dichloromethane (1 mL), is added dropwise to the Vilsmeier reagent. The reaction mixture is allowed to return to ambient temperature, being stirred overnight. Saturated sodium acetate (NaOAc) solution is then added and the solution is then extracted with dichloromethane. The organic phase is washed using saturated NaCl solution and water and is then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated.

The residue is dissolved in tert-butanol (2 mL) and refluxed. Potassium tert-butyrate (450 mg, 4.0 mmol) is added, and the mixture is maintained under reflux for 3 hours. After cooling to ambient temperature, hydrochloric acid (1N) is added. The aqueous phase is extracted with dichloromethane, and the organic phase is washed with saturated NaCl solution and then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (ethyl acetate-petroleum ether: 90-10, then ethyl acetate-methanol: 90-10) in the form of a solid in a yield of 53%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365; found: 261.1369.

EXAMPLE 5

N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Step A: S-[(Acetylamino)methyl]-O-ethyl dithiocarbonate

The title compound is obtained according to the experimental protocol described in Example 4.

Step B: N-[2-(7-methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide

A solution of the xanthate obtained in Step A (9.34 g, 48.3 mmol) in isoprenyl acetate (75 mL) is refluxed for 3 hours in the presence of a few crystals of p-toluenesulphonic acid and is then evaporated to yield S-[(diacetylamino)methyl]-O-ethyl dithiocarbonate. A sample of the crude product thereby obtained (1.0 g) is added to a solution of 1-(4-methoxyphenyl)-4-penten-1-one (800 mg, 4.20 mmol) in ethyl acetate (4 mL) and refluxed under a nitrogen atmosphere for 15 minutes. 10 mol % dilauroyl peroxide (170 mg) are then added every 1.5 hours. After adding 4x10 mol % and 1x5 mol % dilauroyl peroxide, the solvent is evaporated off to yield S-[1-[2-(diacetylamino)ethyl]-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutyl]-O-ethyl dithiocarbonate. The crude product thereby

14

obtained is dissolved in ethyl acetate (85 mL). The solution is refluxed under a nitrogen atmosphere for 15 minutes, and then dibenzoyl peroxide (1.53 g, 6.30 mmol) and 20 mol % dilauroyl peroxide (335 mg) are added every 1.5 hours until the reagent has completely disappeared. The mixture is then cooled to ambient temperature and concentrated under reduced pressure. The oil thereby obtained is dissolved in methanol (8.5 mL) in the presence of triethylamine (5.9 mL) and then refluxed for 1 hour. The mixture is concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (ethyl acetate-petroleum ether: 90-10, then ethyl acetate-methanol: 80-20) to yield the title compound in the form of an oil in a yield of 44%.

HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365; found: 261.1369.

Step C:

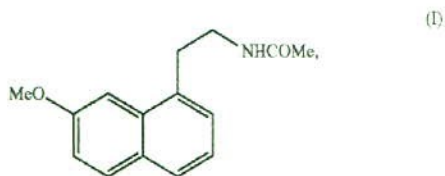
N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

The title compound is obtained according to the protocol described in Step E of Example 4.

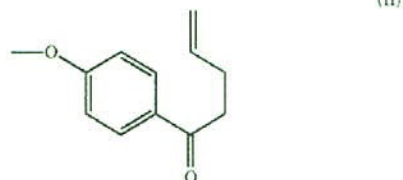
HRMS (EI, m/z) Calc. for $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365; found: 261.1369.

The invention claimed is:

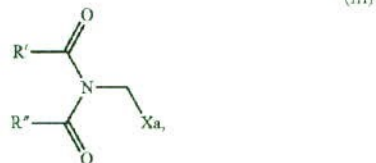
1. A process for the synthesis of a compound of formula (I):



wherein 1-(4-methoxyphenyl)-4-penten-1-one of formula (II):



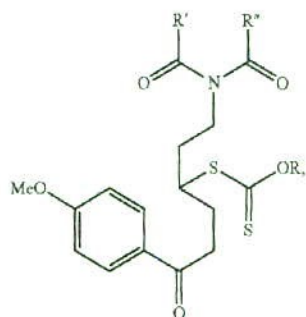
is reacted, in the presence of a free radical initiator, with a compound of formula (III):



wherein R' and R'' , which may be the same or different, each represent a linear or branched (C_1-C_6) alkyl group or R' and R'' together form a (C_2-C_3) alkylene chain, it being possible for the ring thereby formed to be fused with a phenyl group, and Xa represents a group $-S-C-$

15

(S)—OR wherein R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, to yield the adduct of formula (IV):



(IV) 5

10

15

wherein R, R' and R'' are as defined hereinbefore, wherein the compound of formula (IV) is optionally isolated,

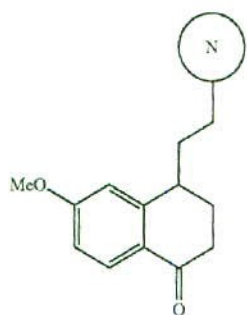
the amine function of which may optionally be deprotected and converted into an acetamide function,

which compound of formula (IV) is subjected to a cyclisation reaction in the presence of a free radical initiator to form the compound of formula (V):

20

25

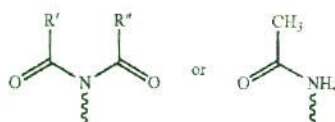
(V) 30



wherein the group



represents a protected amine function defined as follows:



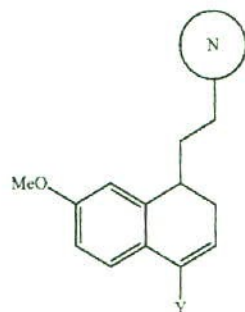
wherein R' and R'' are as defined hereinbefore,

the amine function of which compound of formula (V) may optionally be deprotected, wherein the compound of formula (V) is either subjected to reduction-esterification followed by dehydration or converted into a vinyl halide to yield the compound of formula (VI):

60

16

(VI)



wherein Y represents a halogen atom or a hydrogen atom, and the group



is as defined hereinbefore, the protected amine function of which compound of formula (VI) is converted into an acetamide function where applicable, i.e. when that conversion has not been carried out earlier, to yield the compound of formula (VI'):

35

40

45

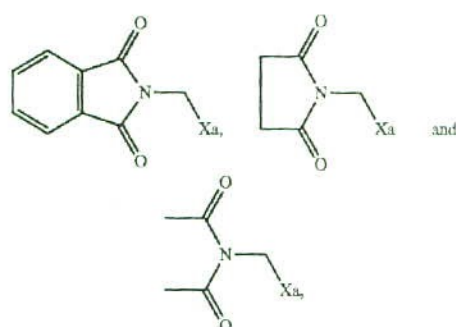
wherein Y is as defined hereinbefore, which compound of formula (VI') is subjected to an aromatisation reaction to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

2. The process according to claim 1, wherein the compound of formula (III) is selected from:

50

55

60



wherein Xa represents —S—C(S)—OR wherein R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group.

17

3. The process according to claim 1, wherein the group Xa represents $-S-C(S)-OC_2H_5$.

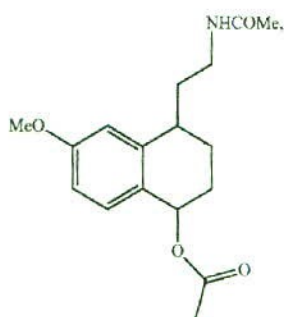
4. The process according to claim 1, wherein the free radical reactions are initiated by thermal means at a temperature of from 50 to 140° C.

5. The process according to claim 1, wherein the step of addition of the compound of formula (II) to the compound of formula (III) is initiated in the presence of dilauroyl peroxide.

6. The process according to claim 1, wherein the reaction of cyclisation of the adduct of formula (IV) is carried out in the presence of dilauroyl peroxide optionally with dibenzoyl peroxide.

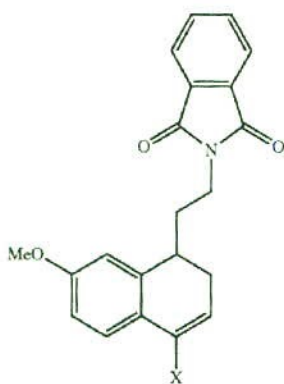
7. The process according to claim 1, wherein the step of addition of the compound of formula (II) to the compound of formula (III) and the step of cyclisation of the adduct of formula (IV) are carried out in ethyl acetate.

8. The process according to claim 1, wherein the compound of formula (V) wherein R' and R" together form an ethylene chain, the ring thereby formed being fused to a phenyl group, is subjected to an amine-deprotecting reaction and is then reacted with acetic anhydride to form the compound of formula (VII):



which compound of formula (VII) is then hydrolysed and then dehydrated before being subjected to an aromatisation reaction to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

9. The process according to claim 1, wherein the compound of formula (V) wherein R' and R" together form an ethylene chain, the ring thereby formed being fused to a phenyl group, is subjected to a halogenation reaction to yield the compound of formula (VI''):

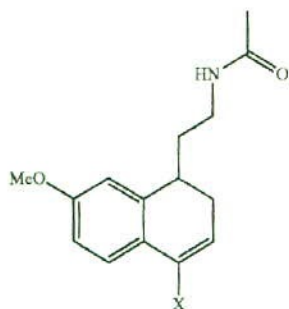


wherein X represents a halogen atom,

which compound of formula (VI'') is subjected to an amine-deprotecting reaction and then reacted with acetic anhydride to form the compound of formula (VI'''):

18

(VI'')



wherein X is as defined hereinbefore,

which compound of formula (VI'') is aromatised in a basic medium to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

10. The process according to claim 9, wherein X represents Cl.

11. The process according to claim 9, wherein X represents Br.

12. The process according to claim 1, wherein the reaction deprotecting the amine function of the compound of formula (V), when the amine function is protected by a phthalimide group, is carried out in the presence of sodium borohydride or a hydrazine-type agent.

13. The process according to claim 8, wherein the step of aromatisation of the compound of formula (VII) is carried out using a benzoquinone.

14. The process according to claim 13, wherein the benzoquinone is 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).

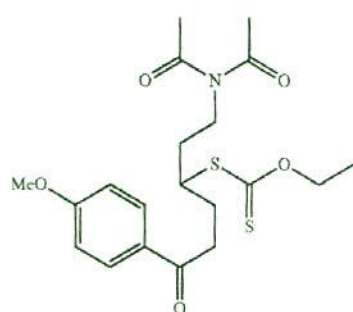
15. The process according to claim 9, wherein the aromatisation of the compound of formula (VI'') is carried out in the presence of a strong non-nucleophilic base.

16. The process according to claim 9, wherein the aromatisation of the compound of formula (VI'') is carried out in the presence of an alcoholate/alcohol couple.

17. The process according to claim 16, wherein the aromatisation of the compound of formula (VI'') is carried out in the presence of the couple potassium tert-butyrate/tert-butanol or the couple potassium 3-methyl-3-pentylate/3-methyl-3-pentanol.

18. The process according to claim 1, wherein the addition of the compound of formula (II) with the compound of formula (III) wherein R' and R" each represent a methyl group is carried out to yield the adduct of formula (IV'):

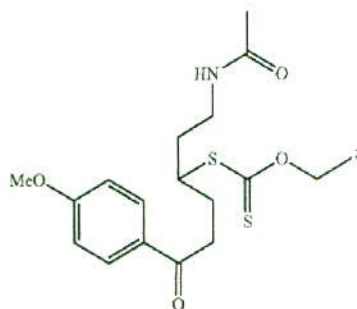
(IV')



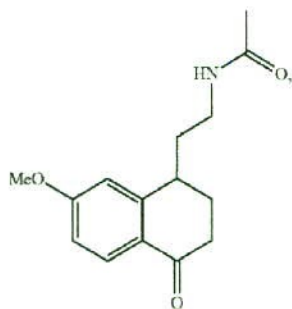
(IV')

which is subjected to a deprotection reaction in the presence of a base to yield the compound of formula (IV''), which is optionally isolated:

19



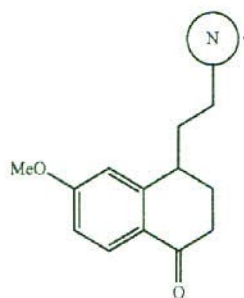
which compound of formula (IV^{''}) is then subjected to a cyclisation reaction in the presence of a free radical initiator to yield the compound of formula (V[']):



which compound of formula (V[']) is converted into a vinyl halide and then subjected to an aromatisation reaction to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

19. The process according to claim 18, wherein the base is triethylamine.

20. A process for the synthesis of agomelatine starting from the compound of formula (V):

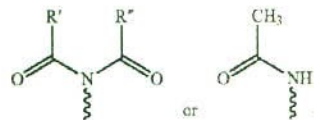


wherein the group



represents a protected amine function defined as follows:

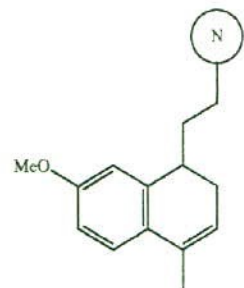
20

(IV^{''})

wherein R' and R'', which may be the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆) alkyl group or R' and R'' together form a (C₂-C₃) alkylene chain, it being possible for the ring thereby formed to be fused with a phenyl group, wherein the compound of formula (V) is obtained according to the synthesis process according to claim 1.

21. A process for the synthesis of agomelatine starting from the compound of formula (VI):

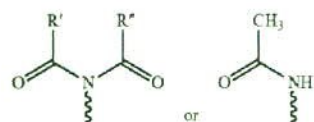
(VI)



wherein Y represents a halogen atom or a hydrogen atom, and the group



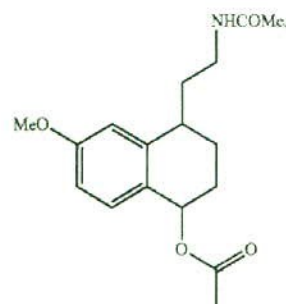
represents a protected amine function defined as follows:



wherein R' and R'', which may be the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆) alkyl group or R' and R'' together form a (C₂-C₃) alkylene chain, it being possible for the ring thereby formed to be fused with a phenyl group, wherein the compound of formula (VI) is obtained according to the synthesis process according to claim 1.

22. A process for the synthesis of agomelatine starting from the compound of formula (VII):

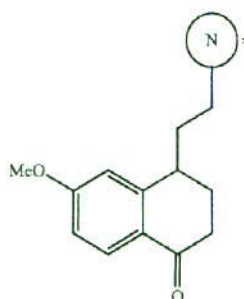
(VII)



wherein the compound of formula (VII) is obtained according to the synthesis process according to claim 8.

21

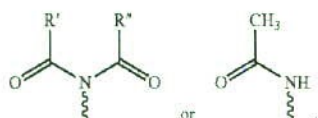
23. A compound of formula (V):



wherein the group



represents a protected amine function defined as follows:

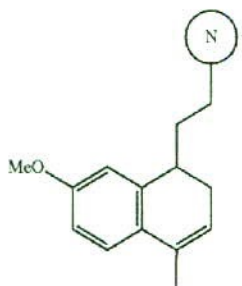


wherein R' and R'', which may be the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group or R' and R'' together form a (C₂-C₃)alkylene chain, it being possible for the ring thereby formed to be fused with a phenyl group.

24. The compound according to claim 23, which is selected from the following compounds:

2-[2-(7-methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isindole-1,3(2H)-dione and N-[2-(7-methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide.

25. A compound of formula (VI):

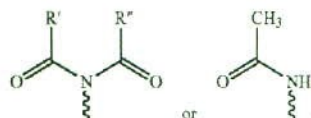


22

wherein Y represents a halogen atom or a hydrogen atom, and the group



represents a protected amine function defined as follows:



wherein R' and R'', which may be the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group or R' and R'' together form a (C₂-C₃)alkylene chain, it being possible for the ring thereby formed to be fused with a phenyl group.

26. The compound according to claim 25, which is selected from the following compounds:

2-[2-(4-chloro-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isindole-1,3(2H)-dione,

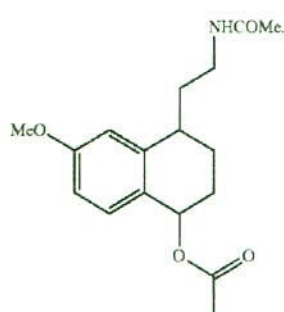
2-[2-(4-bromo-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]-1H-isindole-1,3(2H)-dione,

N-[2-(4-chloro-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide,

N-[2-(4-bromo-7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide, and

N-[2-(7-methoxy-1,2-dihydro-1-naphthyl)ethyl]acetamide.

27. A compound of formula (VII):



* * * * *