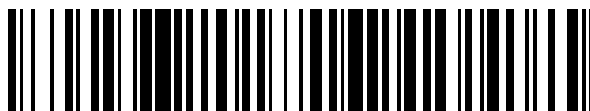


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 173**

51 Int. Cl.:

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 231/14 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

C07C 233/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2012 E 12703857 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2661423**

54 Título: **Nuevo procedimiento de síntesis de agomelatina**

30 Prioridad:

05.01.2011 FR 1100023

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.06.2015

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**ZARD, SAMIR;
SIRE, BÉATRICE y
BOUMEDIENE, MEHDI**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

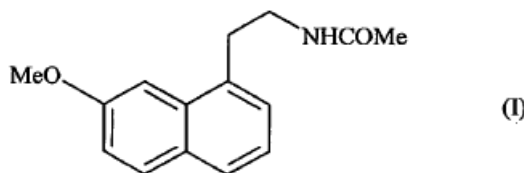
ES 2 539 173 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento de síntesis de agomelatina

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis industrial de agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



5

La agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, tiene propiedades farmacológicas interesantes.

En efecto, presenta la doble particularidad de ser, por una parte, agonista con respecto a los receptores del sistema melatonérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren actividad sobre el sistema nervioso central y, más particularmente, en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, problemas de apetito y obesidad.

10

La agomelatina, su preparación y su utilización terapéutica se han descrito en las patentes europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

15

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder acceder al mismo mediante un proceso de síntesis industrial eficiente, fácilmente trasladable a la escala industrial, para producir agomelatina con un alto rendimiento y una pureza excelente.

La patente EP 0 447 285 describe la obtención de agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona.

20

En la patente EP 1 564 202, la solicitante ha perfeccionado una nueva vía de síntesis mucho más eficiente e industrializable en sólo cuatro etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona, que permite obtener agomelatina de forma reproducible en una forma cristalina bien definida.

Sin embargo, actualmente se siguen buscando nuevas vías de síntesis, en particular a partir de materias primas menos costosas que la 7-metoxi-1-tetralona.

25

La solicitante ha proseguido sus investigaciones y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de síntesis de agomelatina a partir de 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona y un derivado xantato: estas nuevas materias primas tienen la ventaja de ser simples y fácilmente accesibles en grandes cantidades y a bajo coste.

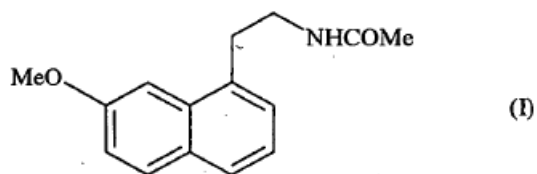
Esta vía de síntesis se basa en la realización de reacciones radicalarias poco frecuentes y, sin embargo, muy eficaces. La transposición de estas reacciones a escala industrial en reactores de flujo continuo es prometedora en la medida en que resulta más fácil controlar la propagación de la reacción en cadena.

30

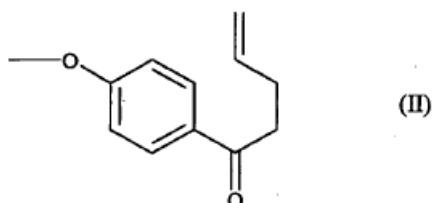
Por otro lado, este nuevo procedimiento permite obtener agomelatina de forma reproducible y sin necesidad de una purificación laboriosa, con una pureza compatible con su utilización como principio activo farmacéutico. En efecto, la agomelatina se puede sintetizar así en 6 etapas, durante las cuales sólo se aísla uno de los productos intermedios.

35

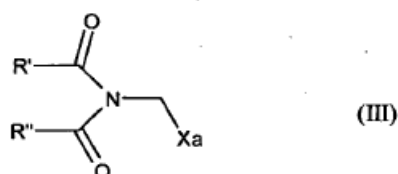
Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



caracterizado porque se somete a reacción 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona, de fórmula (II):

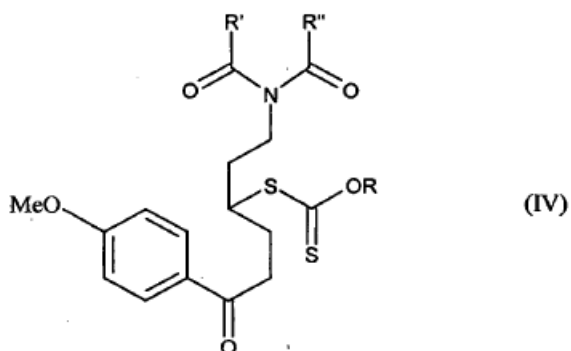


con un compuesto de fórmula (III), en presencia de un iniciador radicalario:



5

donde R' y R'', iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R' y R'' forman juntos una cadena alquilo(C₂-C₃), pudiendo el anillo así formado estar fusionado con un fenilo, y Xa representa un grupo -S-C(S)-OR, donde R representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, para obtener el aducto de fórmula (IV):



10

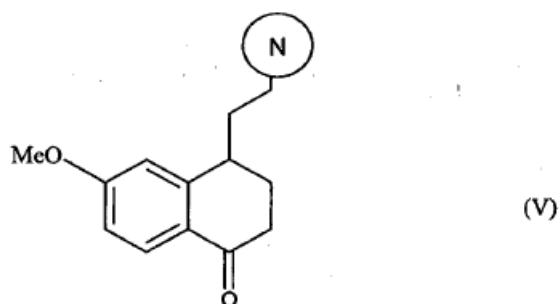
donde R, R' y R'' tienen los significados arriba definidos,

compuesto de fórmula (IV) que opcionalmente se puede aislar,

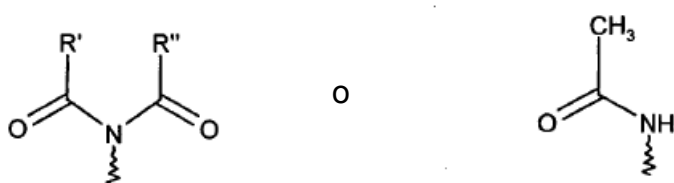
cuya función amina opcionalmente se puede desproteger y convertir en una función acetamida,

15

que se somete a una reacción de ciclación en presencia de un iniciador radicalario para formar el compuesto de fórmula (V):

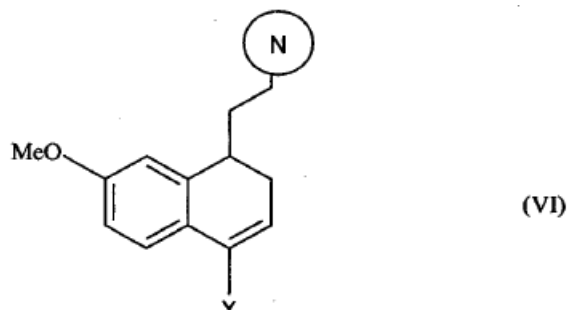


donde el grupo designa una amina protegida definida de la siguiente manera:



donde R' y R'' tienen los significados arriba definidos,

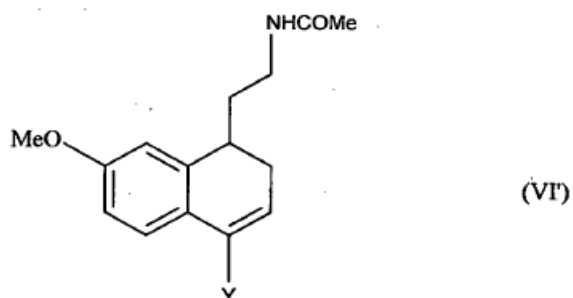
- 5 compuesto de fórmula (V) cuya función amina opcionalmente se puede desproteger, dicho compuesto de fórmula (V) o bien se somete a una reducción/esterificación seguida de deshidratación, o bien se transforma en un haluro vinílico para obtener el compuesto de fórmula (VI):



donde Y representa un átomo de halógeno (denominado X posteriormente) o un átomo de hidrógeno,

- 10 teniendo el grupo la definición indicada más arriba,

compuesto de fórmula (VI) cuya función amina protegida se convierte en caso dado en una función acetamida, es decir, si esta conversión no ha tenido lugar anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula (VI'):

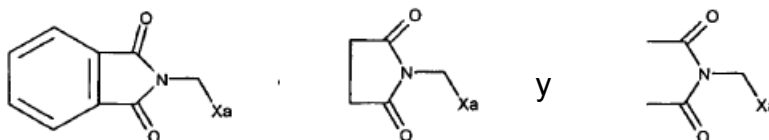


donde Y tiene el significado arriba definido,

el cual finalmente se somete a una reacción de aromatización para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

- Los especialistas en la técnica pueden acceder al compuesto de fórmula (II) mediante reacciones químicas clásicas y/o descritas en la literatura (Pattisson, V.A. y col., J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 4295).

Los compuestos de fórmula (III) preferentes son:



donde Xa = -S-C(S)-OR es como se ha definido anteriormente.

En el grupo Xa preferente, R representa un grupo etilo.

- 10 En los procedimientos según la invención, la iniciación de las reacciones radicalarias se realiza por vía térmica. Preferentemente, el medio de reacción se calienta a una temperatura entre 50°C y 140°C.

- Los peróxidos son iniciadores radicalarios particularmente adecuados para la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (III), o para la ciclación del compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (V). Como ejemplos se pueden mencionar en particular peróxido de diisobutirilo, peroxineodecanoato de cumilo, peroxineodecanoato de *terc*-amilo, peroxidicarbonato de di(2-etilhexilo), peroxineodecanoato de *terc*-butilo, peroxidicarbonato de dibutilo, peroxidicarbonato de dicetilo, peroxidicarbonato de dimiristilo, peroxineoheptanoato de *terc*-butilo, peroxipivalato de *terc*-amilo, peróxido de didecanoilo, peroxi-2-etilhexanoato de *terc*-amilo, peroxiisobutirato de *terc*-butilo, 1,4-di(*terc*-butilperoxicarbo)ciclohexano, peroxiacetato de *terc*-butilo, peroxibenzoato de *terc*-butilo, peróxido de di-*terc*-amilo, peróxido de *terc*-butilcumilo, peróxido de bis-*tert*iobutilo, peróxido de dicumilo, peróxido de dilauroilo (DLP), peróxido de dibenzoilo o peroxidicarbonato de di(4-*terc*-butilciclohexilo).

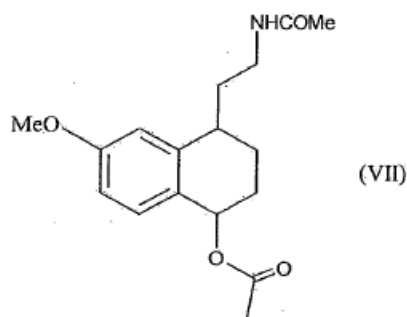
Preferentemente, la reacción de adición se inicia en presencia de peróxido de dilauroilo.

- En una forma de realización preferente de la invención, la reacción de ciclación del aducto de fórmula (IV) se realiza en presencia de peróxido de dilauroilo, o en presencia de peróxido de dilauroilo y peróxido de dibenzoilo.

Las reacciones de adición y/o ciclación tienen lugar en un disolvente de uso clásico en la química radicalaria, como 1,2-dicloroetano, diclorometano, benceno, tolueno, trifluorometilbenceno, clorobenceno, hexano, ciclohexano, heptano, octano, acetato de etilo, alcohol *tert*-butílico y sus mezclas.

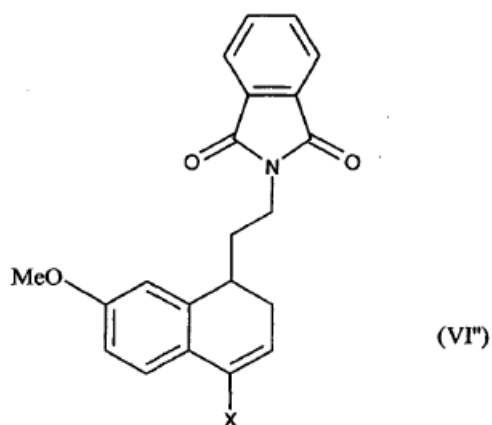
En los procedimientos según la invención preferentemente se utiliza acetato de etilo.

- 30 Cuando la amina del compuesto de fórmula (V) está protegida por un grupo ftalimida (es decir, R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el anillo así formado fusionado con un fenilo):
- el compuesto de fórmula (V) se somete ventajosamente a una reacción de desprotección de la amina y reducción de la función cetona, y después se somete a reacción con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VII):



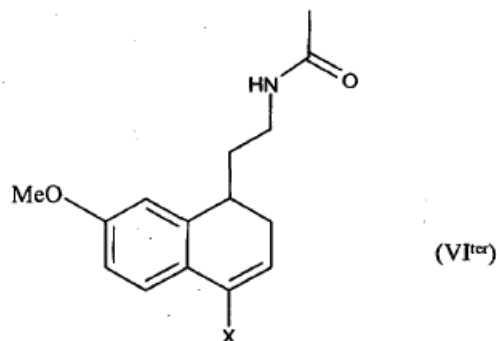
compuesto de fórmula (VII) que a continuación se saponifica y después se deshidrata antes de someterlo a una reacción de aromatización para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido,

- 5 – alternativamente, el compuesto de fórmula (V) se puede someter a una reacción de halogenación para obtener el compuesto de fórmula (VI''), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (VI):



donde X representa un átomo de halógeno (preferentemente Cl o Br),

- 10 siendo sometido a continuación dicho compuesto de fórmula (VI'') a una reacción de desprotección de la amina, y después a una reacción con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VI^{ter}), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (VI):



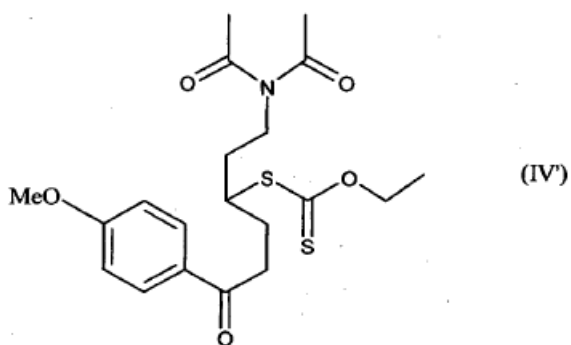
donde X tiene el significado arriba definido,

- 15 compuesto de fórmula (VI^{ter}) que finalmente se aromatiza en un medio básico para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

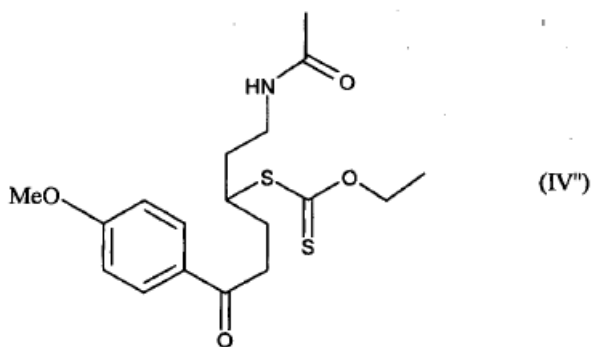
En una forma de realización preferente de la invención, la reacción de desprotección de la amina, cuando ésta está protegida por un grupo ftalimida, se realiza en presencia de un agente reductor, como borohidruro de sodio. También es posible utilizar agentes de tipo hidrazina.

- 5 Preferentemente, la etapa de aromatización del compuesto de fórmula (VII) se puede llevar a cabo con ayuda de una benzoquinona, tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), mientras que la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se realiza ventajosamente en presencia de una base fuerte y no nucleófila. Esta última reacción se lleva a cabo en un medio prótico polar. En una forma de realización preferente de la invención, la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se realiza en presencia de un par alcoholato/alcohol, de forma especialmente preferente en presencia del par *terc*-butilato de potasio/*terc*-butanol o del par 3-metil-3-pentilato de potasio/3-metil-3-pentanol.
- 10

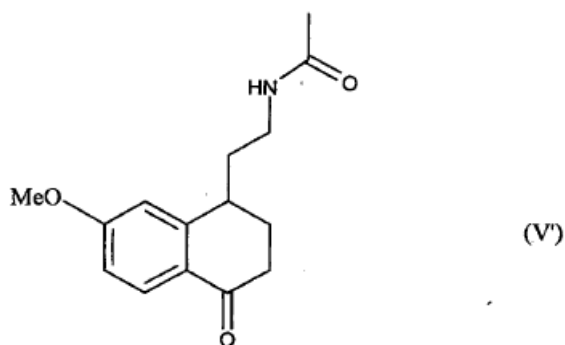
En otra variante de la invención, se lleva a cabo la adición de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), donde R' y R'' representan en cada caso un grupo metilo, para obtener un aducto de fórmula (IV'):



- 15 El cual se somete a una reacción de desprotección en presencia de una base (como trietilamina) para obtener el compuesto de fórmula (IV''), que opcionalmente se aísla:



- dicho compuesto de fórmula (IV'') se somete a continuación a una reacción de ciclación en presencia de un iniciador radicalario para obtener el compuesto de fórmula (V'), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (V):
- 20



el cual se transforma en un haluro vinílico y después se somete a una reacción de aromatización para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

Este procedimiento es particularmente interesante por las siguientes razones:

- 5 – permite obtener el compuesto de fórmula (I) a escala industrial con buenos rendimientos a partir de una materia prima simple y poco costosa;
- únicamente el producto intermedio de fórmula (V) requiere una etapa de purificación y aislamiento.

Los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII) obtenidos según el procedimiento de la invención son nuevos y
10 útiles como productos intermedios en la síntesis de agomelatina.

Los compuestos de fórmula (V) preferentes son los siguientes:

- 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- *N*-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

15 Los compuestos de fórmula (VI) preferentes son los siguientes:

- 2-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- 2-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- *N*-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- *N*-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,

20 – *N*-[2-(7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en forma alguna.

Los productos intermedios de síntesis se han aislado y caracterizado sistemáticamente para validar correctamente la vía de reacción. No obstante, los procedimientos se pueden optimizar considerablemente
25 limitando el número de productos intermedios aislados. De este modo, el ejemplo 5 detallado más abajo corresponde a la misma vía de reacción que la seguida en el ejemplo 4, con la diferencia de que únicamente se ha aislado *N*-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

Ejemplo 1: *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

*Etapas A: ditiocarbonato de S-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]-O-etilo*

30 A una solución fría (0°C) de *N*-(clorometil)ftalimida (40,0 g, 205,0 mmol) en acetona (400 ml) se añade poco a poco O-etilxantato de potasio (36,1 g, 225,0 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos y después se evapora el disolvente. El residuo así obtenido se recoge en agua. La fase acuosa se extrae con

diclorometano, mientras que las fases orgánicas se secan sobre MgSO_4 y se concentran bajo presión reducida. El residuo así obtenido se recrystaliza en una mezcla acetato de etilo - éter de petróleo para obtener el producto indicado en el título con un rendimiento del 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, (CDCl_3 , 400 MHz) CH_2 -5), 4,68 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, CH_2 -7), 1,46 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3 -8).

^{13}C NMR (δ , 210,2 (CS), 166,6 (NCO), 134,4 (CH-1), 131,8 (C-3), 123,6 (CH-2), ppm) (CDCl_3 , 100 70,5 (CH_2 -7), 41,2 (CH_2 -5), 13,7 (CH_3 -8). MHz)

Etapas B: Ditiocarbonato de S-[1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(4-metoxifenil)-4-oxo-butil]-O-etilo

- 10 Una mezcla de 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona¹ (11,0 g, 57,6 mmol) y del xantato obtenido en la etapa A (19,4 g, 69,2 mmol) en acetato de etilo (580 ml) se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A continuación se añade un 10 mol% de peróxido de dilauroílo cada 1,5 horas. Después de la adición de 4 x 10 mol% y 1 x 5 mol% de peróxido de dilauroílo, el disolvente se evapora finalmente y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20) para obtener el compuesto indicado en el título en forma de un aceite, con un rendimiento del 78%.

¹La 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en Pattisson, V.A. y col., J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 4295.

HRMS (EI, m/z) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_2$: 471,1174; hallado: 471,1172.

Etapas C: 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

- 20 Una solución del producto obtenido en la etapa B (20,6 g, 43,7 mmol) en clorobenceno (660 ml) se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A continuación se añade un 10 mol% de peróxido de dilauroílo cada 15 minutos hasta el consumo completo del reactivo inicial. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Luego se introduce acetonitrilo para provocar la precipitación de una gran parte de los derivados de peróxido de dilauroílo. A continuación, la mezcla se filtra, se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 90-10 y después 70-30) para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido con un rendimiento del 39%.

HRMS (EI, m/z) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 349,1314; hallado: 349,1316.

Etapas D: Acetato de 4-[2-(acetilamino)etil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo

- 30 A una solución de tetralona obtenida en la etapa C (350 mg, 1,0 mmol) en isopropanol (10 ml) a temperatura ambiente se añade borohidruro de sodio (190 mg, 5,0 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante una noche y después se añade gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmol) en agua (2,0 ml). La mezcla se mantiene a reflujo durante 30 minutos, después se añade acetona (1,5 ml). Al cabo de 10 minutos, la mezcla se enfría a temperatura ambiente antes de concentrarla bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en diclorometano (10 ml). A continuación se añade dimetilaminopiridina (270 mg, 2,2 mmol), después anhídrido acético (210 μl , 2,2 mmol) gota a gota. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añade agua. El pH de la solución se ajusta a un valor entre 8 y 9 por adición de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Después de purificación mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y después acetato de etilo - metanol: 90-10) se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento del 79%.

HRMS (EI, m/z) calculado para $C_{17}H_{23}NO_4$: 305,1627; hallado: 305,1630.

Etapas E: N-[2-(7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida

A una mezcla del compuesto obtenido en la etapa D (261 mg, 0,86 mmol) en una mezcla metanol/agua (2/0,2 ml) a temperatura ambiente se añade hidróxido de sodio (86 mg, 2,14 mmol). La mezcla se agita durante 1 hora a reflujo, después se enfría la solución. Luego se añade ácido clorhídrico (2,6 ml, 2,6 mmol, 1N) y la mezcla se agita durante una noche. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Después de purificación mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y después acetato de etilo-metanol: 90-10) se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento del 61%.

HRMS (EI, m/z) calculado para $C_{15}H_{19}NO_2$: 245,1416; hallado: 245,1413.

Etapas F: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

A una solución del compuesto obtenido en la etapa E (100 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (4 ml) se añade a temperatura ambiente DDQ (111 mg, 0,49 mmol). El medio de reacción se agita durante 2 horas, después se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se recogen y después se secan con salmuera y luego sobre $MgSO_4$. Después de filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el producto de reacción bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna flash (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 90/10 y después acetato de etilo/metanol 90/10) para obtener el producto indicado en el título con un rendimiento del 48%.

20 **Ejemplo 2: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida**

Etapas A: 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

El compuesto se obtiene aplicando los procedimientos descritos en las etapas A a C del ejemplo 1.

Etapas B: 2-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una solución de DMF (190 ml, 2,4 mmol) en 1,0 ml de diclorometano a 0°C se añade gota a gota $POCl_3$ (190 ml, 2,0 mmol)². Al cabo de 30 minutos, la tetralona obtenida en la etapa A (0,70 g, 2,0 mmol), disuelta en diclorometano (2,0 ml), se añade gota a gota al reactivo de Vilsmeier. Después se deja que la temperatura de la mezcla de reacción vuelva a temperatura ambiente. El medio se agita hasta la desaparición completa de los reactivos (seguido por TLC). A continuación se añade una disolución saturada de acetato de sodio, después la solución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl y agua, y después se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. Después de purificación mediante cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20) se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un sólido con un rendimiento del 75%.

² Lilienkamp A. y col., Org. Letters. 2003, 5,3387

HRMS (EI, m/z) calculado para $C_{21}H_{18}ClNO_3$: 367,0975; hallado: 367,0975.

Etapas C: N-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida

A una solución del compuesto obtenido en la etapa B (370 mg, 1,0 mmol) en isopropanol (10 ml) a temperatura ambiente se añade borohidruro de sodio (190 mg, 5,0 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 3 horas y después se añade gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmol) en agua (2,0 ml). La mezcla se mantiene a reflujo durante 30 minutos, después se añade acetona (1,5 ml). Al cabo de 10 minutos, la mezcla se enfría a temperatura ambiente antes de concentrarla bajo presión reducida.

- El aceite así obtenido se disuelve en diclorometano (10 ml). A continuación se añade dimetilaminopiridina (270 mg, 2,2 mmol), después anhídrido acético (210 μ l, 2,2 mmol) gota a gota. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añade agua. También se añaden unas gotas de ácido clorhídrico (1N) para obtener pH ácido. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Después de purificación mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y después acetato de etilo - metanol: 90-10) se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento del 71%.

HRMS (EI, m/z) calculado para $C_{15}H_{18}ClNO_2$: 279,1026; hallado: 279,1030.

10 *Etapas D: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida*

- A una solución del compuesto obtenido en la etapa C (125 mg, 0,45 mmol) en *terc*-butanol (1 ml) a reflujo se añade *terc*-butilato de potasio (200 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 3 horas, después se añade ácido clorhídrico (1N). La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Después de purificación mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y después acetato de etilo - metanol: 90-10) se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un sólido con un rendimiento del 68%.

HRMS (EI, m/z) calculado para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; hallado: 261,1369.

Ejemplo 3: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

20 *Etapas A: 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona*

El compuesto se obtiene aplicando los procedimientos descritos en las etapas A a C del ejemplo 1.

Etapas B: 2-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

- A una solución fría de fosfito de trifenílo (290 ml, 1,1 mmol) en diclorometano (3,5 ml) mantenida a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno se añade gota a gota bromo (60 ml, 1,2 mmol)³. A esta solución se añade trietilamina (180 μ l, 1,3 mmol) y la tetralona obtenida en la etapa A (350 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas mientras que su temperatura se lleva de vuelta a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calienta a reflujo durante una hora antes de concentrarla y purificarla mediante cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20). Se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento del 95%.

- 30 **HRMS** (EI, m/z) calculado para $C_{21}H_{18}BrNO_3$: 411,0470; hallado: 411,0470.

Etapas C: N-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida

- A una solución del compuesto obtenido en la etapa B (390 mg, 0,95 mmol) en isopropanol (10 ml) a temperatura ambiente se añade borohidruro de sodio (179 mg, 4,7 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 3 horas, después se añade gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (76 mg, 1,9 mmol) en agua (2,0 ml). La mezcla se mantiene a reflujo durante 30 minutos, después se añade acetona (1,5 ml). Al cabo de 10 minutos, la mezcla se enfría a temperatura ambiente antes de concentrarla bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en diclorometano (10 ml). A continuación se añade dimetilaminopiridina (255 mg, 2,1 mmol), después anhídrido acético (200 μ l, 2,1 mmol) gota a gota. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añade agua. También se añaden unas gotas de ácido clorhídrico (1N) para obtener pH ácido. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Después de purificación mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y

después acetato de etilo - metanol: 90-10) se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento del 64%.

³ Spaggiari A. y col.. J. Org. Chem. 2007, 72, 2216

HRMS (EI, m/z) calculado para C₁₅H₁₈BrNO₂: 323,0521; hallado: 323,0517.

5 *Etapla D: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida*

El compuesto se obtiene aplicando el procedimiento descrito en la etapa D del ejemplo 2.

Ejemplo 4: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Etapla A: ditiocarbonato de S-[(acetilamino)etil]-O-etilo

- 10 Se disuelven acetamida (29,5 g, 0,50 mol) y paraformaldehído (18,0 g, 0,6 mol) en anhídrido acético (250 ml) y ácido acético (50 ml). La solución se calienta a 80°C durante 5 horas, se enfría y se evapora. A continuación, se disuelve un 20% en peso del aceite resultante en etanol (200 ml) y se enfría a 0°C antes de añadirle O-etilxantato de potasio (19,2 g, 0,12 mol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas, después se añade agua y el etanol se retira en gran parte del medio bajo presión reducida. La suspensión se mantiene a 0°C durante 20 minutos y se filtra. Después de la disolución del residuo en
15 diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para obtener el compuesto indicado en el título en forma de un sólido con un rendimiento del 57%.

HRMS (EI, m/z) calculado para C₆H₁₁NO₂S₂: 193,0231; hallado: 193,0230.

Etapla B: ditiocarbonato de S-[(diacetilamino)etil]-O-etilo

- 20 Una solución de xantato obtenido en la etapa A (5,93 g, 30,7 mmol) en acetato de isoprenilo (45 ml) se lleva a reflujo durante una noche en presencia de cristales de ácido *p*-toluensulfónico, después se enfría y se concentra bajo presión reducida. Después de purificación mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 80-20) se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento cuantitativo.

HRMS (EI, m/z) calculado para C₈H₁₃NO₃S₂: 235,0337; hallado: 235,0338.

25 *Etapla C: ditiocarbonato de S-[1-[2-(diacetilamino)etil]-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutil]-O-etilo*

- El compuesto de la etapa B se utiliza a continuación sin haber sido purificado. El aceite obtenido en la etapa anterior (25% en peso) se añade a una solución de 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona (2,92 g, 15,3 mmol) en acetato de etilo (8 ml) y se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A continuación se
30 añade un 10 mol% de peróxido de dilauroilo (305 mg) cada 1,5 horas. Después de la adición de 2 x 10 mol% y 1 x 5 mol% de peróxido de dilauroilo, el disolvente se evapora. Después de purificación mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y después acetato de etilo puro) se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento del 72%.

HRMS (EI, m/z) calculado para C₂₀H₂₇NO₅S₂: 425,1331; hallado: 425,1331.

Etapla D: N-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida

- 35 Una solución del compuesto obtenido en la etapa C (1,10 g, 2,59 mmol) en acetato de etilo (52 ml) se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Después se añade peróxido de dibenzoilo (940 mg, 3,88 mmol) y un 20 mol% de peróxido de dilauroilo (206 mg) cada 1,5 horas hasta la desaparición completa del reactivo. A continuación, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en metanol (5 ml) en presencia de trietilamina (3,6 ml), después

se lleva a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y después acetato de etilo - metanol: 80-20) para obtener el compuesto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento del 56%.

- 5 **HRMS** (EI, m/z) calculado para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; hallado: 261,1369.

Etapas E: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

- A una solución de DMF (93 µl, 1,2 mmol) en 0,5 ml de diclorometano a 0°C se añade $POCl_3$ (92 µl, 1,0 mmol) gota a gota. Al cabo de 30 minutos, la tetralona obtenida en la etapa D (261 mg, 1,0 mmol), disuelta en diclorometano (1 ml), se añade gota a gota al reactivo de Vilsmeier. Después se deja que la mezcla de reacción vuelva a la temperatura ambiente, agitándola durante toda la noche. A continuación se añade una disolución saturada de acetato de sodio (NaOAc) y después la solución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl y agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en *tert*-butanol (2 ml) y se lleva a reflujo. Luego se añade *tert*-butilato de potasio (450 mg, 4,0 mmol) y la mezcla se mantiene a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade ácido clorhídrico (1N). La fase acuosa se extrae con diclorometano y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, después se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. Después de purificación mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y después acetato de etilo - metanol: 90-10) se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un sólido con un rendimiento del 53%.

- 20 **HRMS** (EI, m/z) calculado para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; hallado: 261,1369.

Ejemplo 5: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Etapas A: ditiocarbonato de S-[(acetilamino)etil]-O-etilo

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo experimental descrito en la etapa A del ejemplo 4.

- 25 *Etapas B: N-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida*

- Una solución del xantato obtenido en la etapa A (9,34 g, 48,3 mmol) en acetato de isoprenilo (75 ml) se lleva a reflujo durante 3 horas en presencia de cristales de ácido *p*-toluensulfónico y después se evapora para obtener el ditiocarbonato de S-[(diacetilamino)etil]-O-etilo. Una muestra del producto bruto así obtenido (1,0 g) se añade a una solución 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona (800 mg, 4,20 mmol) en acetato de etilo (4 ml) y se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A continuación se añade un 10 mol% de peróxido de dilauroilo (170 mg) cada 1,5 horas. Después de la adición de 4 x 10 mol% y 1 x 5 mol% de peróxido de dilauroilo, el disolvente se evapora para obtener ditiocarbonato de S-[1-[2-(diacetilamino)etil]-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutil]-O-etilo. El producto bruto así obtenido se disuelve en acetato de etilo (85 ml). La solución se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos y después se añade peróxido de dibenzoylo (1,53 g, 6,30 mmol) y un 20 mol% de peróxido de dilauroilo (335 mg) cada 1,5 horas hasta la desaparición completa del reactivo. A continuación, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en metanol (8,5 ml) en presencia de trietilamina (5,9 ml) y luego se lleva a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y después acetato de etilo - metanol: 80-20) para obtener el compuesto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento del 44%.

HRMS (EI, m/z) calculado para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; hallado: 261,1369.

Etapas C: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

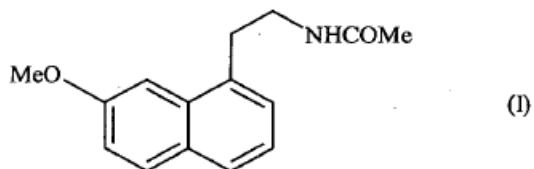
ES 2 539 173 T3

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la etapa E del ejemplo 4.

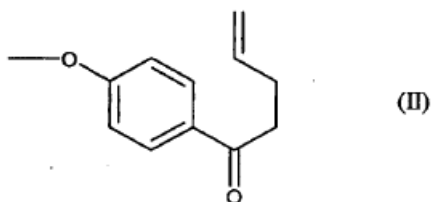
HRMS (EI, m/z) calculado para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; hallado: 261,1369.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):

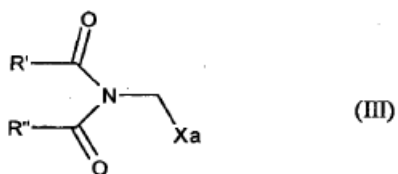


caracterizado porque se somete a reacción 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona, de fórmula (II):



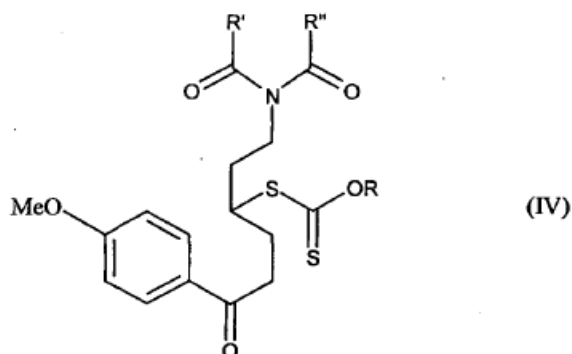
5

con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un iniciador radicalario:

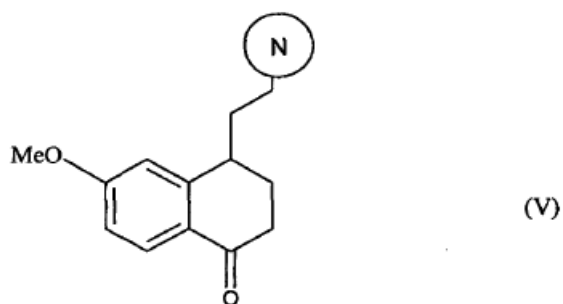


10 donde R' y R'', iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R' y R'' forman juntos una cadena alquilen(C₂-C₃), pudiendo el anillo así formado estar fusionado con un fenilo, y Xa representa un grupo -S-C(S)-OR, donde R representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

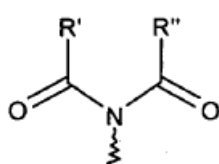
para obtener el aducto de fórmula (IV):



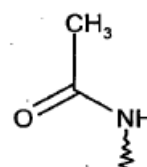
15 donde R, R' y R'' tienen los significados arriba definidos,
compuesto de fórmula (IV) que opcionalmente se puede aislar,
cuya función amina opcionalmente se puede desproteger y convertir en una función acetamida,
que se somete a una reacción de ciclación en presencia de un iniciador radicalario para dar el compuesto de fórmula (V):



donde el grupo  designa una amina protegida definida de la siguiente manera:



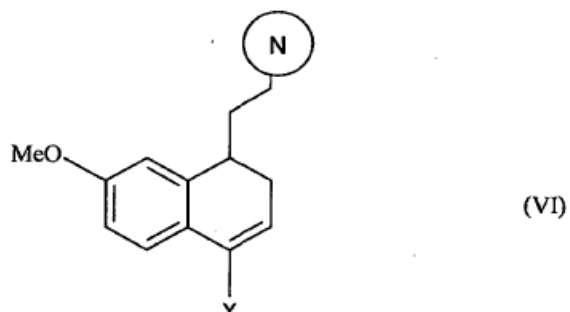
o



donde R' y R'' tienen los significados arriba definidos,

5 compuesto de fórmula (V) cuya función amina opcionalmente se puede desproteger,

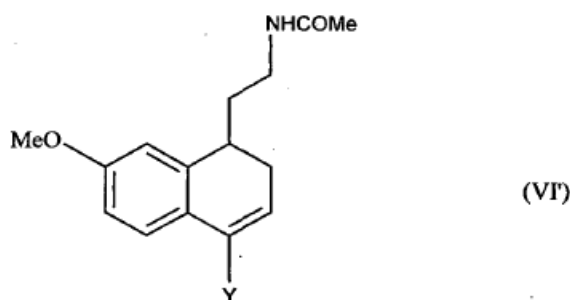
dicho compuesto de fórmula (V) o bien se somete a una reducción/esterificación seguida de una deshidratación, o bien se transforma en haluro vinílico para obtener el compuesto de fórmula (VI):



10

donde Y representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, teniendo el grupo  la misma definición anterior,

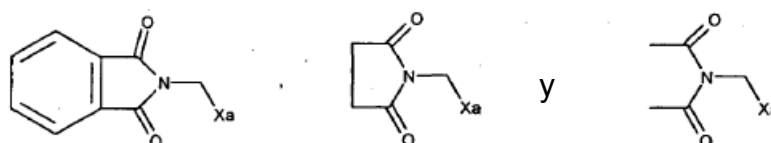
compuesto de fórmula (VI) cuya función amina protegida se convierte en caso dado en función acetamida, es decir, si esta conversión no ha tenido lugar anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula (VI'):



donde Y tiene el significado arriba definido,

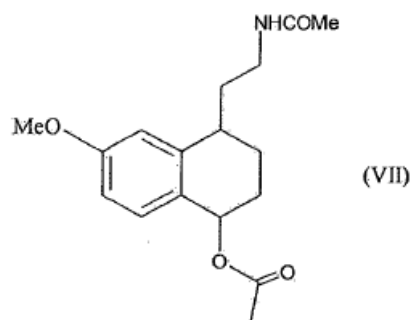
el cual finalmente se somete a una reacción de aromatización para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

- 5 2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) se selecciona de entre:



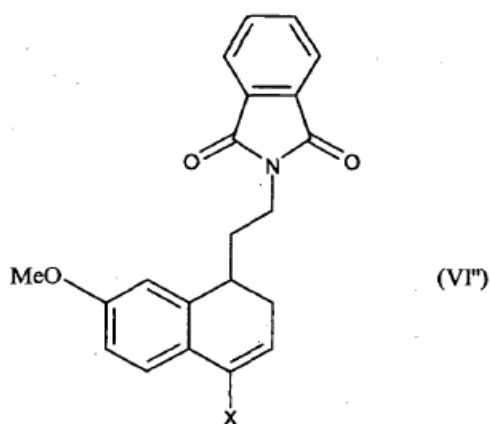
donde Xa = -S-C(S)-OR tiene el significado definido en la reivindicación 1.

- 10 3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el grupo Xa = -S-C(S)-OC₂H₅.
4. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque las reacciones radicalarias se inician por vía térmica a una temperatura entre 50 y 140°C.
- 15 5. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (III) se inicia en presencia de peróxido de dilauroílo.
6. Procedimiento de síntesis del compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de ciclación del aducto de fórmula (IV) se realiza en presencia de peróxido de dilauroílo, o en presencia de peróxido de dilauroílo y peróxido de dibenzoílo.
- 20 7. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) al compuesto (III) y la etapa de ciclación del aducto de fórmula (IV) se lleva a cabo en acetato de etilo.
- 25 8. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V), donde R' y R" forman juntos una cadena etileno, estando el anillo así formado fusionado con un fenilo, se somete a una reacción de desprotección de la amina y reducción de la función cetona, y después se somete a reacción con anhídrido acético para dar el compuesto de fórmula (VII):



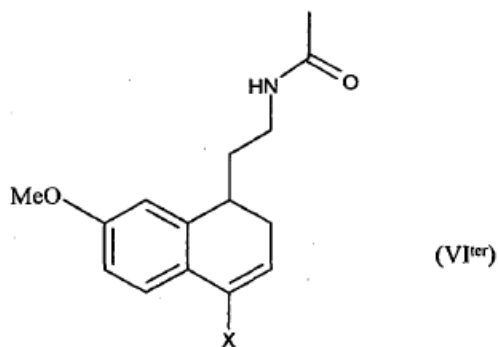
compuesto de fórmula (VII) que a continuación se saponifica y después se deshidrata antes de someterlo a una reacción de aromatización para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

- 5 9. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V), donde R' y R" forman juntos una cadena etileno, estando el anillo así formado fusionado con un fenilo, se somete a una reacción de halogenación para obtener el compuesto de fórmula (VI"), un caso particular de los compuestos de fórmula (VI):



10 donde X representa un átomo de halógeno (preferentemente Cl o Br),

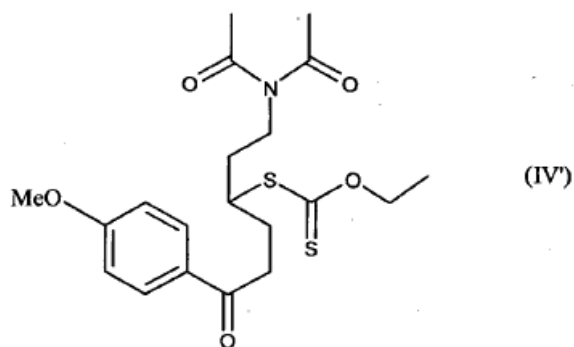
siendo sometido a continuación dicho compuesto de fórmula (VI'') a una reacción de desprotección de la amina y después a una reacción con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VI^{ter}), un caso particular de los compuestos de fórmula (VI):



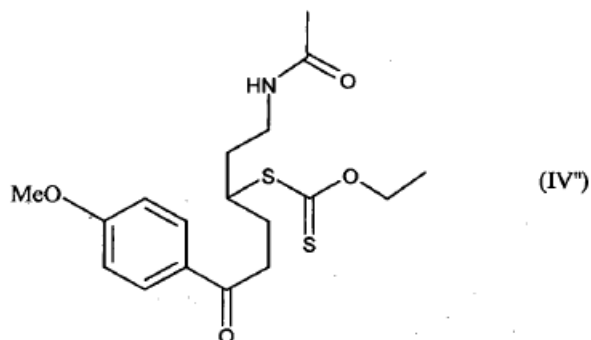
15 donde X tiene el significado arriba definido,

compuesto de fórmula (VI^{ter}) que finalmente se aromatiza en un medio básico para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

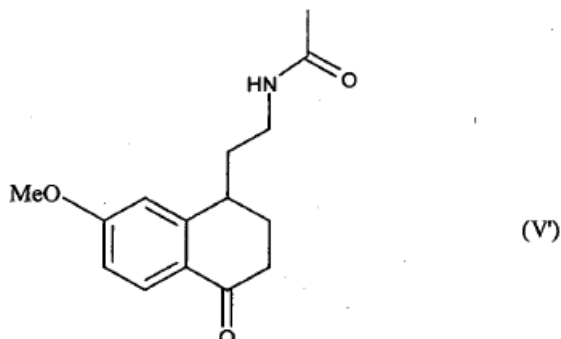
10. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de desprotección de la amina del compuesto de fórmula (V) cuando ésta está protegida por un grupo ftalimida se realiza en presencia de borohidruro de sodio o un agente de tipo hidrazina.
11. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8, caracterizado porque la etapa de aromatización del compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo con ayuda de una benzoquinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).
12. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 9, caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se realiza en presencia de una base fuerte y no nucleófila.
13. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 9, caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se lleva a cabo en presencia de un par alcoholato/alcohol.
14. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, caracterizado porque la aromatización del compuesto de la fórmula (VI^{ter}) se lleva a cabo en presencia del par *tert*-butilato de potasio/*tert*-butanol o del par 3-metil-3-pentilato de potasio/3-metil-3-pentanol.
15. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza la adición de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), donde R' y R'' representan en cada caso un grupo metilo, para obtener un aducto de fórmula (IV'):



que se somete a una reacción de desprotección en presencia de una base (como trietilamina) para obtener el compuesto de fórmula (IV''), que opcionalmente se aísla:



dicho compuesto de fórmula (IV'') se somete a continuación a una reacción de ciclación en presencia de un iniciador radicalario para obtener el compuesto de fórmula (V'), un caso particular de los compuestos de fórmula (V):



- 5 que se transforma en un haluro vinílico y después se somete a una reacción de aromatización para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.
16. Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1, para su uso como producto intermedio en la síntesis de agomelatina, de fórmula (I).
17. Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 16, seleccionado entre los siguientes compuestos:
- 10
- 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
 - *N*-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.
18. Utilización del compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 16 o 17 en la síntesis de agomelatina, de fórmula (I).
19. Compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 1, para su uso como producto intermedio en la síntesis de agomelatina, de fórmula (I).
- 15
20. Compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 19, seleccionado entre los siguientes compuestos:
- 20
- 2-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
 - 2-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
 - *N*-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
 - *N*-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
 - *N*-[2-(7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida.
21. Utilización del compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 19 o 20 en la síntesis de agomelatina, de fórmula (I).
- 25
22. Compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 8, para su uso como producto intermedio de síntesis de agomelatina, de fórmula (I).
23. Utilización del compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 22 en la síntesis de agomelatina, de fórmula (I).