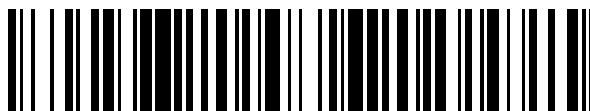


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 682**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/37 (2006.01)

C07C 255/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2012 E 12703858 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2661422**

54 Título: **Procedimiento e intermedios de síntesis de agomelatina**

30 Prioridad:

05.01.2011 FR 1100024

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

21.09.2016

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

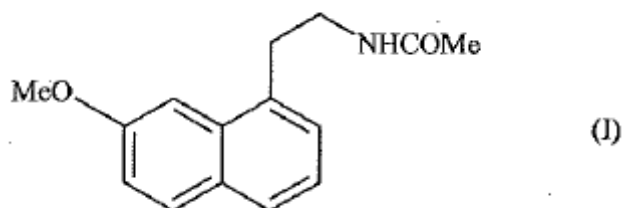
ES 2 583 682 T3

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

Procedimiento e intermedios de síntesis de agomelatina

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



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
10 respecto a los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren actividad en 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
15 desfases horarios, problemas del apetito y obesidad.

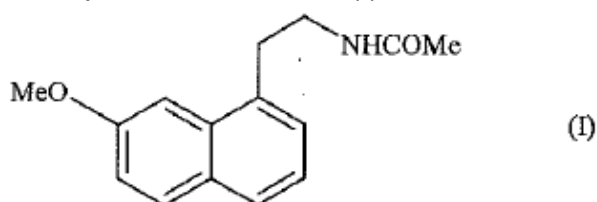
La agomelatina, su preparación y su utilización terapéutica se describen en las patentes europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

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

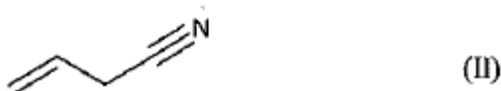
La patente EP 0 447 285 describe el acceso a la agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona. En la patente EP 1 564 202, la solicitante ha perfeccionado una nueva vía de síntesis mucho más eficiente e industrializable,
25 en solo cuatro etapas, a partir de 7-metoxi-1-tetralona, que permite obtener agomelatina de forma muy 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.

La solicitante ha proseguido sus investigaciones y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de síntesis de agomelatina a partir de cianuro de alilo y un derivado de xantato: estas nuevas materias primas tienen la ventaja de ser simples y fácilmente accesibles en grandes cantidades y a menor coste. Esta vía de síntesis se basa en llevar a cabo 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. 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 de este modo en 6 etapas, durante las cuales solo se aíslan dos de sus productos intermedios.

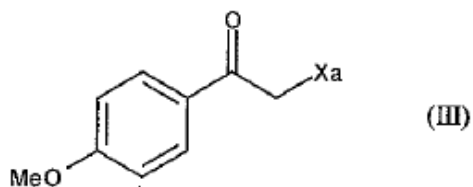
Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



caracterizado porque un cianuro de alilo de fórmula (II):

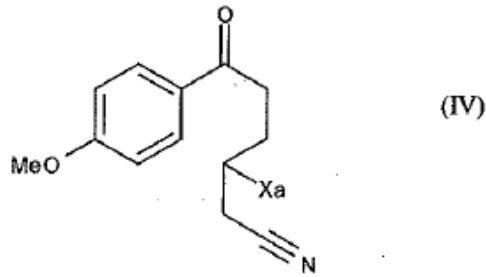


se somete a reacción con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un iniciador radicalario:



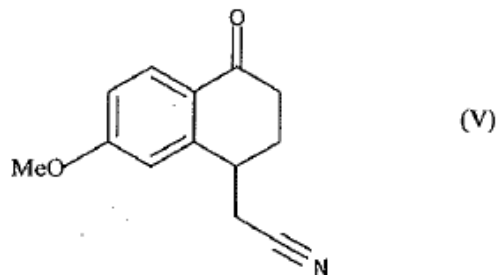
donde Xa representa un grupo -S-C(S)-OR, siendo R un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

para obtener el compuesto de fórmula (IV):



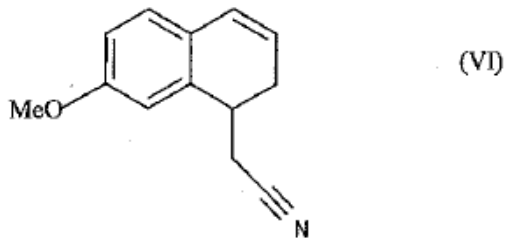
donde Xa tiene el significado arriba definido,

pudiendo aislarse opcionalmente este último compuesto antes de someterlo a una
 5 reacción de ciclación en presencia de un iniciador radicalario para formar el
 compuesto de fórmula (V):



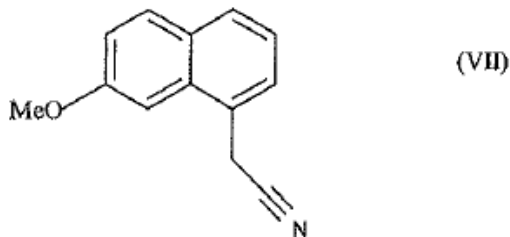
compuesto de fórmula (V) que opcionalmente también se puede aislar,

que se somete a una reacción de reducción/deshidratación para obtener el
 compuesto de fórmula (VI):



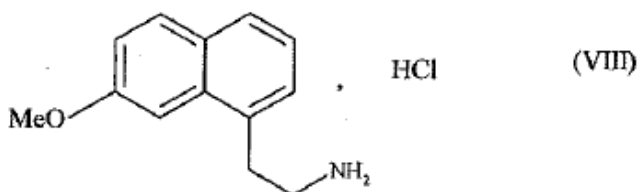
10

que a continuación se somete a una reacción de aromatización, para obtener el
 compuesto de fórmula (VII):



que se somete a una reducción con hidrógeno en presencia de níquel de Raney en un medio prótico polar y a una reacción con anhídrido acético, para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

En una forma de realización preferente de la invención, el compuesto de fórmula (VII) se somete a continuación a una reducción con hidrógeno en presencia de níquel de Raney en un medio de etanol amoniacal, y después se salifica con ácido clorhídrico para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y después anhídrido acético para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (VII) se puede someter a una reducción con hidrógeno en presencia de níquel de Raney en un medio que contiene anhídrido acético en un medio prótico polar, para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

En el compuesto de fórmula (III) preferente, Xa representa un grupo -S-C(S)-OC₂H₅.

En los procedimientos según la invención, la iniciación de las reacciones radicalarias se realiza por vía térmica. Preferentemente, el medio de reacción se lleva a una temperatura entre 50°C y 140°C. De forma especialmente preferente, la ciclación se realiza a una temperatura entre 130 y 135°C.

Los peróxidos son iniciadores radicalarios particularmente adecuados para efectuar la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (III), o para la ciclación del compuesto de fórmula (IV) en 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 didecanoílo, peroxi-2-etilhexanoato de *terc*-amilo, peroxiisobutirato de

tert-butilo, 1,4-di(*tert*-butilperoxicarbo)ciclohexano, peroxiacetato de *tert*-butilo, peroxibenzoato de *tert*-butilo, peróxido de di-*tert*-amilo, peróxido de *tert*-butilo cumilo, peróxido de bis-*tert*-butilo, peróxido de dicumilo, peróxido de dilauroílo (DLP) o peroxidicarbonato de di(4-*tert*-butilciclohexilo).

- 5 Preferentemente, la reacción se inicia en presencia de peróxido de dilauroílo.

La cantidad de peróxido de dilauroílo utilizada en la ciclación oscila preferentemente entre 1 y 2,5 equivalentes. En un modo de realización preferente de la invención, el peróxido de dilauroílo se añade de forma fraccionada en el medio.

- 10 Las reacciones de adición y/o ciclación tienen lugar en un disolvente utilizado de forma clásica 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. Preferentemente, en la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) al
15 compuesto de fórmula (III) se utiliza acetato de etilo, mientras que la ciclación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) se realiza ventajosamente en clorobenceno, acetato de etilo o butirato de etilo. En este último caso, el clorobenceno es particularmente preferente.

- La transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (VI)
20 se realiza ventajosamente en presencia de un ácido de Lewis, tal como isopropóxido de aluminio o isopropóxido de samario. Además, esta transformación tiene lugar preferentemente en un alcohol (primario o secundario) y de forma especialmente preferente en isopropanol.

- Preferiblemente una vez consumida toda la tetralona (V) al final de la
25 transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de la fórmula (VI), se añade a la mezcla una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico.

- La aromatización del compuesto (VI) se realiza en presencia de una quinona, preferentemente en presencia de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) o de tetraclorobenzoquinona (TCQ). De forma especialmente preferente, la
30 aromatización se realiza en presencia de TCQ a reflujo del tolueno.

Los especialistas en la técnica pueden acceder al compuesto de la fórmula (II) por reacciones químicas clásicas y/o descritas en la literatura.

Este procedimiento es particularmente interesante por las siguientes razones:

- permite obtener el compuesto de fórmula (I) a escala industrial con buenos rendimientos a partir de una materia prima simple y poco costosa;
- únicamente los intermedios de fórmulas (VI) y (VII) requieren una etapa de purificación y aislamiento.

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

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

Los intermedios de síntesis se aíslan y caracterizan sistemáticamente para validar correctamente la vía de reacción. No obstante, los procedimientos se pueden optimizar considerablemente limitando el número de intermedios aislados. De este modo, el ejemplo 2 detallado más abajo corresponde a la misma vía de reacción que la tomada en el ejemplo 1, con la diferencia de que únicamente se aísla (7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo y (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo.

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

Etapas A: Ditiocarbonato de S-[1-(cianometil)-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutil]-O-etilo

Una solución de cianuro de alilo (4,8 ml, 60,0 mmol) y ditiocarbonato de S-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-O-etilo¹ (8,1 g, 30,0 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se lleva a reflujo durante 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Inicialmente se añade una cantidad de peróxido de dilauroílo (10 mol%) a la solución bajo reflujo. Al cabo de 1h 30 se introduce también otra cantidad de peróxido de dilauroílo (5 mol%). Una vez consumidos por completo los reactivos, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. A continuación, la mezcla bruta se purifica por cromatografía flash en columna (éter de petróleo - acetato de etilo: 95-5 a 80-20) para obtener el compuesto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento de un 98%.

¹ El ditiocarbonato de S-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-O-etilo se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en Batanero, B y col., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 320.

¹H RMN (δ, ppm) 7,93 (m, 2H, CH-4), 6,93 (m, 2H, CH-3), 4,67-4,57 (m, 2H, CH₂-13), 3,99 (m, 1H, CH-9), 3,87 (s, 3H, CH₃-1), 3,15 (t, 2H, J = 7,3 Hz, CH₂-7), 2,95 (dd, 2H, J = 17,0, 6,0

Hz, CH₂-10), 2,41-2,31 (m, 1H, CH₂-8), 2,19-2,08 (m, 1H, CH₂-8), 1,41 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃-14).

Etapa B: (7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)acetonitrilo

El compuesto de la etapa A, utilizado a continuación sin purificación, se redissuelve en clorobenceno (900 ml) y la solución se lleva a reflujo durante 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añade progresivamente peróxido de dilauroílo a la solución bajo reflujo (10 mol% cada 10 minutos). Al final de la reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Luego se añade acetonitrilo para provocar la precipitación de una gran parte de los derivados del peróxido de dilauroílo. A continuación, la mezcla se filtra, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía flash en columna (éter de petróleo - acetato de etilo: 60-40) para obtener el compuesto indicado en el título en forma de un sólido con un rendimiento de un 40%.

HRMS (EI, m/z) Calculado para C₁₃H₁₃NO₂: 215,0946; Hallado: 215,0946.

Etapa C: (7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

A una solución del compuesto obtenido en la etapa B (680 mg, 3,15 mmol) en isopropanol (15 ml) a temperatura ambiente se añade isopropóxido de aluminio (2,05 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se lleva a reflujo. Una vez consumidos por completo los reactivos, se añaden cristales de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado y en la parte superior del matraz se instala un aparato Dean-Stark. La mezcla se lleva de nuevo a reflujo durante 1 hora, a lo largo de la cual el isopropanol se sustituye progresivamente por tolueno con ayuda del aparato de Dean-Stark. A continuación, se añade una solución de HCl 1N y las fases resultantes se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, mientras que las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaHCO₃, con una disolución saturada de NaCl, después se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20) para obtener el producto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento de un 85%.

HRMS (EI, m/z) Calculado para C₁₃H₁₃NO: 199,0997; Hallado: 199,1001.

Etapa D: (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo

30 Método A:

A una solución del compuesto obtenido en la etapa C (1,0 g, 5,0 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente se le añade DDQ (1,4 g, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 días, después se lava con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, mientras que la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20) para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido con un rendimiento de un 55%.

10 Método B:

A una solución de TCQ (615 mg, 2,5 mmol) en tolueno (1,5 ml) calentada a 80°C se le añade el compuesto obtenido en la etapa C (472 mg, 2,3 mmol) disuelto en tolueno (3,5 ml). A continuación, la mezcla se lleva a reflujo durante 2,5 horas, después se diluye en agua y se extrae con éter de petróleo. La fase orgánica se lava con una disolución de NaOH (30% en peso) y con agua, después se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20) para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido con un rendimiento de un 61%.

20 HRMS (EI, m/z) Calculado para C₁₃H₁₁NO: 197,0841; Hallado: 197,0838.

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

La reacción se realiza en una carga más grande con el fin de optimizar el rendimiento obtenido:

En un reactor de 8 litros se introducen 136 g de níquel de Raney, 2,06 l de etanol y 0,23 l de agua. Después se añade lentamente el compuesto obtenido en la etapa D (0,8 kg) en solución en anhídrido acético (2,4 l), bajo agitación a 70°C y bajo 30 bares de hidrógeno. Al finalizar la adición, el medio de reacción se agita durante 1 hora bajo hidrógeno a 30 bar, después se descomprime el reactor y los jugos se filtran. Después de concentrar el medio, el residuo se cristaliza en una mezcla etanol/agua 35/65 para obtener el producto indicado en el título con un rendimiento de un 89% y una pureza química superior al 99%.

Punto de fusión: 108°C

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

Etapa A: (7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

Una solución de cianuro de alilo (6,75 ml, 84,0 mmol) y ditiocarbonato de S-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-O-etilo¹ (11,3 g, 42,0 mmol) en acetato de etilo (45 ml) se lleva a reflujo durante 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Inicialmente se
5 añade una cantidad de peróxido de dilauroílo (10% en moles) a la solución a reflujo. Al cabo de 1h 30, se añade también otra cantidad de peróxido de dilauroílo (5 mol%). Una vez consumidos por completo los reactivos, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. La mezcla bruta se
10 redissuelve en clorobenceno (640 ml) y la solución se lleva a reflujo durante 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añade progresivamente peróxido de dilauroílo a la solución a reflujo (10 mol% cada 10 minutos). Al finalizar la reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Luego se añade acetonitrilo para provocar la precipitación de una gran parte de los derivados del peróxido de dilauroílo. A continuación, la
15 mezcla se filtra y se concentra bajo presión reducida. La fracción de aceite bruto así obtenida se redissuelve en isopropanol (100 ml) a temperatura ambiente en presencia de isopropóxido de aluminio (13,6 g, 66,6 mmol). La mezcla de reacción se lleva a reflujo. Una vez consumidos por completo los reactivos, se añaden cristales de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado y en la parte superior del
20 matraz se instala un aparato Dean-Stark. La mezcla se lleva de nuevo a reflujo durante 2 horas, a lo largo de las cuales el isopropanol se sustituye progresivamente por tolueno con ayuda del aparato Dean-Stark. A continuación, se añade una solución de HCl 1N y las fases resultantes se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, mientras que las fases orgánicas se lavan
25 con una disolución saturada de NaHCO₃, con una disolución saturada de NaCl, después se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20) para obtener el producto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento de un 24%.

30 HRMS (EI, m/z) Calculado para C₁₃H₁₃NO: 199,0997; Hallado: 199,1001.

Etapa B: (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo

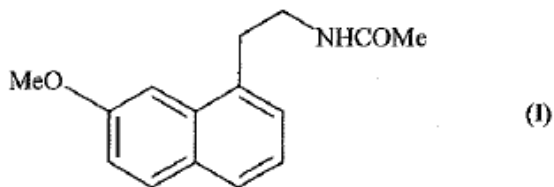
Se procede de forma análoga a la etapa D del Ejemplo 1.

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

Se procede de forma análoga a la etapa E del Ejemplo 1.

Reivindicaciones

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

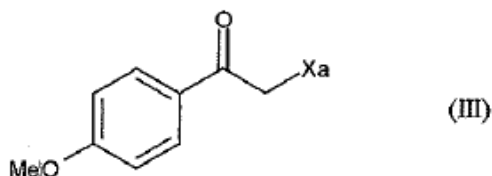


caracterizado porque un cianuro de alilo de fórmula (II):



5

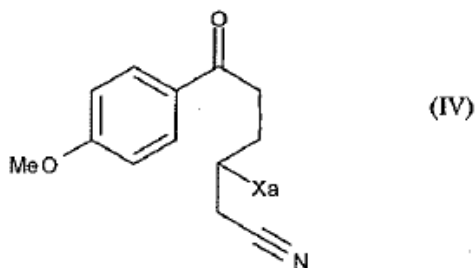
se somete a reacción con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un iniciador radicalario:



10

donde Xa representa un grupo -S-C(S)-OR, siendo R un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

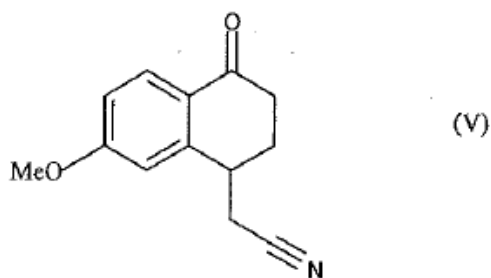
para obtener el compuesto de fórmula (IV):



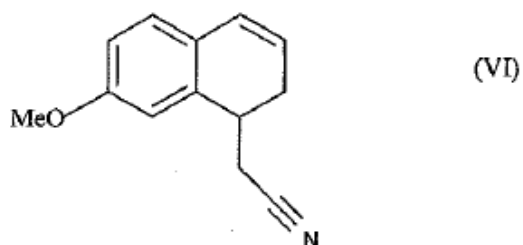
donde Xa tiene el significado arriba definido,

15

pudiendo aislarse opcionalmente este último compuesto antes de someterlo a una reacción de ciclación en presencia de un iniciador radicalario para obtener el compuesto de fórmula (V):

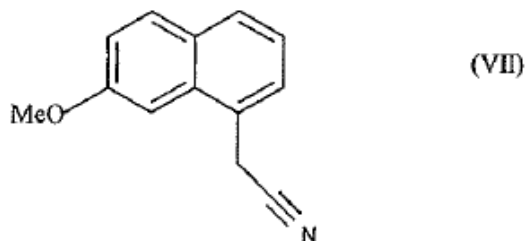


compuesto de fórmula (V) que opcionalmente también se puede aislar,
que se somete a una reacción de reducción/deshidratación para obtener el
compuesto de fórmula (VI):



5

que a continuación se somete a una reacción de aromatización, para
obtener el compuesto de fórmula (VII):

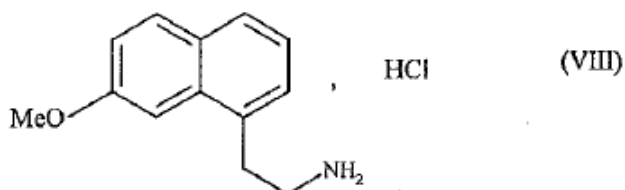


10

que se somete a una reducción con hidrógeno en presencia de níquel de
Raney en un medio prótico polar y a una reacción con anhídrido acético
para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un
sólido.

15

- 2.** Procedimiento de síntesis del compuesto de la fórmula (I) según la
reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII) se
somete a continuación a una reducción con hidrógeno en presencia de
níquel de Raney en un medio de etanol amoniacal y después se salifica
con ácido clorhídrico para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y después anhídrido acético para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

- 5 **3.** Procedimiento de síntesis del compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII) se somete a una reducción con hidrógeno en presencia de níquel de Raney en un medio que contiene anhídrido acético en un medio prótico polar, para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.
- 10 **4.** Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo Xa = -S-C(S)-OC₂H₅.
- 5.** 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°C y 140°C.
- 15 **6.** Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclación del compuesto de fórmula (IV) se realiza a una temperatura entre 130 y 135°C.
- 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 de fórmula (III) y la etapa de ciclación del compuesto de fórmula (IV) se inician en presencia de peróxido de dilauroílo.
- 20 **8.** 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) tiene lugar en clorobenceno.
- 25 **9.** Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de ciclación del aducto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) tiene lugar en acetato de etilo.

10. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (VI) se realiza en presencia de isopropóxido de aluminio.
- 5 11. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (VI) se realiza en isopropanol.
12. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque a la mezcla resultante de la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (VI) se añade una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico.
- 10 13. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI) se realiza en presencia de una quinona.
14. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI) se realiza en presencia de tetraclorobenzoquinona TCQ a reflujo de tolueno.
- 15 15. Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1, útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I) según la reivindicación 1.
16. Utilización del compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 15 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I) según la reivindicación 1.
- 20 17. Compuesto de la fórmula (VI) según la reivindicación 1, útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I) según la reivindicación 1.
18. Utilización del compuesto de la fórmula (VI) según la reivindicación 17 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I) según la reivindicación 1.
- 25