

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 262**

51 Int. Cl.:

C07C 41/16	(2006.01)	C07C 45/30	(2006.01)
C07C 41/18	(2006.01)	C07C 213/02	(2006.01)
C07C 41/26	(2006.01)	C07C 217/58	(2006.01)
C07C 41/32	(2006.01)	C07C 217/60	(2006.01)
C07C 303/28	(2006.01)	C07C 231/02	(2006.01)
C07C 303/30	(2006.01)		
C07C 43/23	(2006.01)		
C07C 309/65	(2006.01)		
C07C 309/66	(2006.01)		
C07C 309/73	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2014 PCT/FR2014/053157**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15082847**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2014 E 14821794 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 3077354**

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

30 Prioridad:

05.12.2013 FR 1362198

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

28.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRIERE, JEAN-FRANÇOIS;
LEBEUF, RAPHAËL;
LEVACHER, VINCENT;
HARDOUIN, CHRISTOPHE y
LECOUVE, JEAN-PIERRE**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

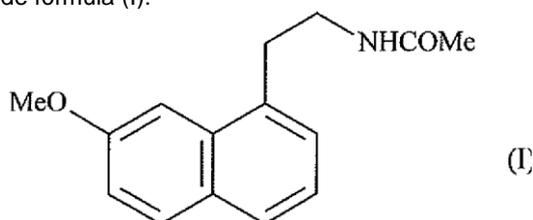
ES 2 661 262 T3

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

- 5 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):



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

- 10 En efecto, tiene la doble particularidad de ser, por un lado, agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otro lado, 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, trastornos del apetito y obesidad.

La agomelatina, su preparación y su uso terapéutico se describe en las patentes europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

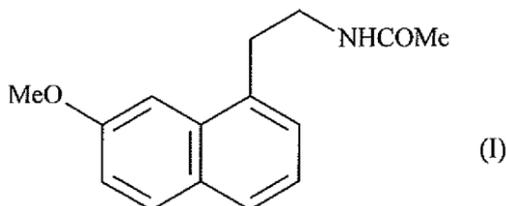
- 15 Dado el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder acceder a él con un procedimiento de síntesis industrial de alto rendimiento, fácilmente trasponible a escala industrial, y que condujera a la agomelatina con un buen rendimiento y excelente pureza.

- 20 La patente EP 0 447 285 describe la obtención de agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona. En la patente EP 1 564 202, la solicitante ha desarrollado una nueva ruta de síntesis mucho más eficiente e industrializable, en solo cuatro etapas, a partir de 7-metoxi-1-tetralona, que permite obtener la agomelatina de forma altamente reproducible en una forma cristalina bien definida. Sin embargo, la búsqueda de nuevas vías de síntesis, en particular de materias primas menos costosas que la 7-metoxi-1-tetralona, sigue siendo relevante en la actualidad.

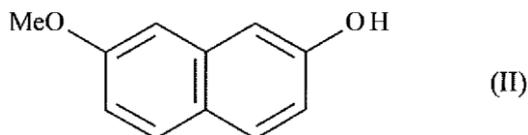
- 25 La solicitante ha continuado sus investigaciones y ha desarrollado un nuevo procedimiento de síntesis de agomelatina a partir de 7-metoxinaftalen-2-ol: esta nueva materia prima tiene la ventaja de ser sencilla, de fácil acceso en grandes cantidades con menor coste. El 7-metoxinaftalen-2-ol también tiene la ventaja de presentar en su estructura un núcleo naftaleno, lo que evita integrar en la síntesis una etapa de aromatización, siendo dicha etapa siempre delicada desde el punto de vista industrial.

- 30 Este nuevo procedimiento también permite obtener la agomelatina de manera reproducible y sin necesidad de una purificación laboriosa, con una pureza compatible con su utilización como principio activo farmacéutico.

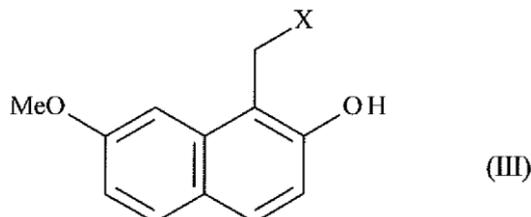
Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



- 35 caracterizado porque se hace reaccionar 7-metoxinaftalen-2-ol, de fórmula (II):

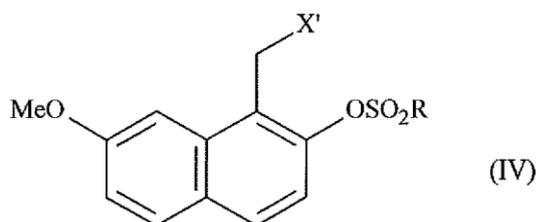


5 al cual se introduce, en la posición 1 del compuesto de fórmula (II), el grupo $-CH_2-X$, donde X representa un grupo $-N(CH_3)_2$, $-CO-N(CH_2-Ph)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH=CH_2$ o $-CO-NH_2$, para conducir al compuesto de fórmula (III):



donde X representa un grupo $-N(CH_3)_2$, $-CO-N(CH_2-Ph)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH=CH_2$ o $-CO-NH_2$;

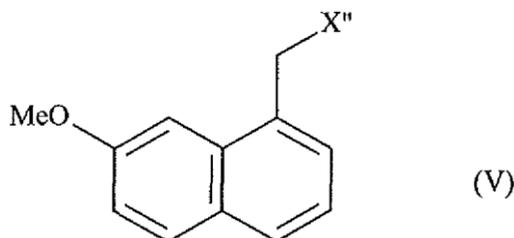
10 compuesto de fórmula (III) que se somete a una reacción de sulfonilación en el alcohol aromático y cuyo sustituyente X se modifica, antes o después de la etapa de sulfonilación del alcohol aromático, mediante reacciones de química clásica, para conducir al compuesto de fórmula (IV):



donde X' representa un grupo $-CN$, $-CO-NH_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-N(CH_2-Ph)_2$, $-CH_2-NH-CO-CH_3$, $-CH(OH)-CH_2-OH$, $-CHO$ o (2,5-dioxopirrolidin-1-il)metilo y R representa un grupo $-CH_3$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-CF_3$ o toluilo;

15 compuesto de fórmula (IV) que se somete a una reacción de desoxigenación en presencia de un metal de transición y de un agente reductor para conducir:

- cuando X' representa el grupo $-CH_2-NH-CO-CH_3$, directamente al compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido;
- o al compuesto de fórmula (V):



20 donde X'' representa un grupo $-CN$, $-CH_2-N(CH_2-Ph)_2$, $-CH_2-OH$, $-CO-NH_2$, $-CH(OH)-CH_2-OH$ o (2,5-dioxopirrolidin-1-il)metilo;

compuesto de fórmula (V) que se somete entonces a reacciones de química clásica para conducir al compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

25 Una variante del procedimiento de síntesis industrial consiste en que, durante la transformación del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV), el grupo X no se modifica. El compuesto resultante sulfonilado en su alcohol aromático se somete a continuación a una reacción de desoxigenación

por acción de un metal de transición y de un agente reductor. El grupo X se modifica posteriormente por reacciones químicas clásicas para conducir al compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

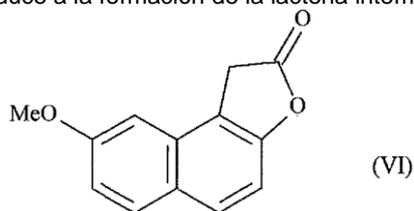
El compuesto de fórmula (II) es comercial o es fácilmente accesible para los expertos en la técnica mediante reacciones químicas clásicas o descritas en la bibliografía.

- 5 En el procedimiento según la invención, la transformación del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III) donde X representa el grupo $-N(CH_3)_2$ se lleva a cabo según la reacción de Mannich por acción de formaldehído en presencia de dimetilamina.

- 10 En el procedimiento según la invención, la transformación del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III) donde X representa el grupo $-CH_2-OH$ consiste en que el compuesto de fórmula (II) se somete a la acción de glicoxal (o etano-1,2-diona), seguida por la acción de un agente reductor. Ventajosamente, el agente reductor es hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, trietilborohidruro de litio o borano-dimetilsulfuro. Preferiblemente, el agente reductor es hidruro de litio y aluminio.

- 15 En el procedimiento según la invención, la transformación del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III) donde X representa el grupo $-CO-NH_2$ o $-CO-N(CH_2-Ph)_2$ se lleva a cabo por la acción de glicoxal, seguida por la acción del compuesto de fórmula $NHR'R'$ en un medio caliente, donde R' representa H o un grupo $-CH_2-Ph$.

Dicha reacción con glicoxal que conduce a la formación de la lactona intermedia de fórmula (VI):



preferiblemente se lleva a cabo en dos etapas.

- 20 En la primera etapa, el compuesto de fórmula (II) se pone en solución en un medio básico en presencia de glicoxal. Preferentemente, la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y más particularmente hidróxido de potasio.

- 25 En la segunda etapa, el producto intermedio, concretamente 8-metoxi-1,2-dihidronafto(2,1-*b*)furano-1,2-diol, se pone directamente en solución en un medio ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, para conducir a la lactona intermedia de fórmula (VI).

- 30 En el procedimiento según la invención, la transformación del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III) donde X representa el grupo $-CH=CH_2$ se realiza siguiendo la redistribución sigmatrópica de Claisen por acción de bromuro de alilo en medio básico, seguida de redistribución térmica. La acción del bromuro de alilo es en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, *tert*-butilato de potasio, metanolato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o carbonato de sodio. Una forma de realización ventajosa consiste en emplear carbonato de potasio como base durante la etapa de reacción con bromuro de alilo.

- 35 En el procedimiento según la invención, la transformación del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV) consiste en una etapa de sulfonilación del alcohol aromático, seguida por la modificación del grupo X por reacciones químicas clásicas, donde X es tal como se define anteriormente. Según otra forma de realización ventajosa, la transformación del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV) consiste en la modificación del grupo X por reacciones químicas clásicas, seguida de una etapa de sulfonilación del alcohol aromático, donde X es tal como se define anteriormente.

- 40 Dicha etapa de sulfonilación se lleva a cabo por la acción de cloruro de sulfonilo, anhídrido sulfónico o sulfonimida. Según una forma de realización preferente, la etapa de sulfonilación se lleva a cabo por la acción de cloruro de tosilo, cloruro de *n*-propilsulfonilo, anhídrido trifílico o feniltrifimida (o *N,N*-bis(trifluorometilsulfonil)-anilina).

- 45 En el procedimiento según la invención, la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) consiste en una etapa de desoxigenación en presencia de un metal de transición y de un agente reductor.

Preferiblemente, el metal de transición es níquel, paladio o platino. El metal de transición puede estar en forma de una sal o en forma de un cuerpo simple. Preferiblemente, la sal de metal de transición es una sal de níquel o una sal de paladio, y más preferiblemente una sal de níquel.

5 Ventajosamente, el agente reductor es o bien un hidruro, tal como borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio; o bien un aminoborano, tal como dimetilamina-borano; o bien un alcoxisilano, tal como dimetoximetilsilano; o bien un alquilsilano, tal como trietilsilano; o bien un metal alcalinotérreo, tal como magnesio; o bien dihidrógeno. De acuerdo con otra forma de realización preferente, la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) consiste en una etapa de desoxigenación en presencia de níquel, en particular una sal de níquel, y de un hidruro, preferentemente borohidruro de sodio.

10 Según otra forma de realización preferente, la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) consiste en una etapa de desoxigenación en presencia de paladio y dihidrógeno. El dihidrógeno se usa directamente en forma gaseosa o bien se obtiene indirectamente por descomposición de formiato de amonio. Según otra forma de realización preferente, la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) consiste en una etapa de desoxigenación en presencia de paladio y de un metal alcalinotérreo, preferentemente magnesio.

De acuerdo con otra forma de realización preferente, la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) consiste en una etapa de desoxigenación en presencia de un metal de transición, de un agente reductor y de un ligando. El ligando preferiblemente es un ligando de fosfina y en particular trifenilfosfina.

20 Según una forma de realización particular, la etapa de desoxigenación del compuesto de fórmula (IV) donde X' representa el grupo $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$, se lleva a cabo:

- o bien en presencia de níquel, en particular una sal de níquel, y de un hidruro, preferiblemente borohidruro sódico;
 - o bien en presencia de paladio y dihidrógeno;
- 25 - o bien en presencia de paladio y un metal alcalinotérreo;

conduciendo directamente a la formación del compuesto de fórmula (I).

Este procedimiento es particularmente interesante por las siguientes razones:

- permite obtener a escala industrial el compuesto de fórmula (I) con alto rendimiento a partir de una materia prima simple y de bajo coste;
- 30 - permite evitar una reacción de aromatización, siendo tal etapa siempre delicada desde el punto de vista industrial, ya que el núcleo naftalénico está presente en el sustrato de partida;
- permite obtener agomelatina a partir de 7-metoxinaftalen-2-ol con un número reducido de etapas.

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

35 Los compuestos de fórmula (V) obtenidos según el procedimiento de la invención son útiles como compuestos intermedios de síntesis de agomelatina. Los compuestos de fórmula (V) obtenidos según el procedimiento de la invención son nuevos, excepto (7-metoxinaftalen-1-il)acetonitrilo, *N,N*-dibencil-2-(7-metoxinaftalen-1-il)etanoamina, 2-(7-metoxinaftalen-1-il)etanol y 2-(7-metoxinaftalen-1-il)acetamida.

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

- 40 - 1-[(dimetilamino)metil]-7-metoxinaftalen-2-ol;
- *N,N*-dibencil-2-(2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-il)acetamida;
 - 1-(2-hidroxietil)-7-metoxinaftalen-2-ol;
 - 2-(2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-il)acetamida;
 - 7-metoxi-1-(prop-2-eno-1-il)naftalen-2-ol.

45 Los compuestos de fórmula (IV) preferentes son los siguientes:

- trifluorometanosulfonato de 1-(cianometil)-7-metoxinaftalen-2-ilo;
 - 4-metilbencenosulfonato de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo;
 - trifluorometanosulfonato de 1-[2-(dibencilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo;
 - propano-1-sulfonato de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo;
- 50 - propano-1-sulfonato de 1-[2-(2,5-dioxipirrolidin-1-il)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo;
- 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxietil)-7-metoxinaftalen-2-ilo;

- 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-amino-2-oxoetil)-7-metoxinaftalen-2-ilo;
- 4-metilbencenosulfonato de 7-metoxi-1-(2-oxoetil)naftalen-2-ilo;
- 4-metilbencenosulfonato de 1-(2,3-dihidroxipropil)-7-metoxinaftalen-2-ilo.

5 El (2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-il)acetonitrilo, 4-metilbencenosulfonato de 7-metoxi-1-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etil)naftalen-2-ilo, propano-1-sulfonato de 7-metoxi-1-{2-[[propilsulfonil]oxi]etil}naftalen-2-ilo y acetato de 1-[2-(acetilamino)-etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo son nuevos y útiles como intermedios para la síntesis de agomelatina.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno. Con el fin de validar los pasos de reacción, los intermedios de síntesis se aíslan y caracterizan sistemáticamente. Sin embargo, es posible optimizar considerablemente los procedimientos limitando el número de productos intermedios aislados. Las estructuras de los compuestos descritos se confirman por las técnicas espectroscópicas habituales: RMN de protón (s = singlete; ls = singlete ancho; d = doblete; t = triplete; dd = doblete de dobletes; m = multiplete); RMN de carbono (s = singlete; d = doblete; t = triplete; q = cuadruplete); espectrometría de masas por ionización con electro-espary (ESI).

15 **Ejemplo 1: n-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida**

Etapas A: 1-[(dimetilamino)metil]-7-metoxinaftalen-2-ol

A una solución de 7-metoxinaftalen-2-ol (1,74 g, 10 mmol) en etanol (10 ml) se añade, a temperatura ambiente, dimetilamina (40% en agua; 1,52 ml; 12 mmol) y a continuación formaldehído (37% en agua; 0,78 ml; 10,5 mmol). Después de agitar durante una hora, el disolvente se evapora. El producto bruto obtenido (rendimiento cuantitativo) se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Análisis espectroscópico RMN ¹H (DMSO-d₆, 300, 13 Mhz, δ en ppm): 11,18 (ls, 1H); 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,6 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,93 (dd, J = 8,8 y 2,3 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 3,96 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 2,3 (s, 6H).

25 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,5 MHz, δ en ppm): 157,7 (s); 156,1 (s); 134,3 (s); 129,9 (d); 128,5 (d); 123,3 (s); 116,0 (d); 114,2 (d); 112,0 (s); 101,6 (d); 55,8 (t); 55,0 (q); 44,3 (2 x q).

Etapas B: (2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-il)acetonitrilo

30 Una solución del producto de la Etapa A anterior (1,155 g; 5 mmol) en dimetilformamida (5 ml), en presencia de cianuro de potasio (390 mg; 6 mmol), se calienta a 80°C durante 30 horas. Después de dilución en acetato de etilo, se añade una disolución acuosa de HCl 2M (5 ml). La mezcla se agita y luego se neutraliza por la adición de una disolución diluida de NaHCO₃. Las dos fases se separan y la fracción orgánica se lava tres veces con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. La evaporación del disolvente da un producto bruto, que luego se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter/éter de petróleo 40/60) para conducir al producto esperado.

35 Análisis espectroscópico RMN ¹H (acetona-d₆, 300, 13 MHz, δ en ppm): 9,25 (ls, 1H, OH); 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,03 (dd, J = 9,1 y 2,5 Hz, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,96 (s, 3H).

Análisis espectroscópico RMN ¹³C (acetona-d₆, 75,5 MHz, δ en ppm): 159,9 (s); 154,1 (s); 135,1 (s); 131,1 (d); 130,4 (d); 124,9 (s); 119,1 (s); 116,2 (d); 115,7 (d); 108,7 (s); 102,1 (d); 55,6 (q); 13,6 (t).

Etapas C: trifluorometanosulfonato de 1-(cianometil)-7-metoxinaftalen-2-ilo

40 A una solución del producto de la Etapa B anterior (120 mg; 0,52 mmol) en diclorometano (5 ml), se añaden N,N-bis(trifluorometilsulfonil)anilina (204 mg; 0,571 mmol) y trietilamina (72 μl; 0,52 mmol). Después de agitar durante 16 horas, los disolventes se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo, gradiente 10/90 a 20/80) para dar el producto del título (125 mg; 70%).

45 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,85-7,78 (m, 3H); 4,13 (s, 2H); 3,98 (s, 3H).

Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 159,9 (s); 133,2 (s); 131,2 (d); 130,8 (d); 128,0 (s); 125,0 (s); 120,3 (d); 118,6 (s, J = 318 Hz); 116,9 (s); 116,8 (d); 116,0 (s); 102,3 (d); 55,6 (g); 15,2 (t).

50 Espectrometría de masas (ESI; mlz (%)): 345 (45) [M]⁺; 212 (100); 184 (15); 169 (34); 140 (18).

Etapas D: (7-metoxinaftalen-1-il)acetonitrilo

Una solución del producto de la Etapa C anterior (73 mg; 0,212 mmol) en etanol absoluto (4 ml), en presencia de paladio al 10% sobre carbono (4,5 mg, 0,004 mmol) y trietilamina (150 µl), se hidrogena (4 bar) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtra a través de Celite, se lava con acetato de etilo, se evaporan los disolventes y a continuación se purifica el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 15/85) para dar el producto del título (28 mg; 67%).

- 5 Punto de fusión: 86-87°C.
Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,32 (dd, J = 7,8 y 7,1 Hz, 1H); 7,21 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 4,0 (s, 2H); 3,94 (s, 3H).
- 10 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 158,5 (s); 132,0 (s); 130,6 (d); 129,1 (s); 128,8 (d); 127,1 (d); 124,4 (s); 123,2 (d); 118,8 (d); 117,7 (s); 101,3 (d); 55,4 (q); 21,9 (t).

Etapa E: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

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

- 20 Punto de fusión: 108°C.
Análisis espectroscópico RMN ¹H (CD₃ OD, 300, 13 MHz, δ en ppm): 8,21 (ls, 1H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31 - 7,2 (m, 2H); 7, 11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CD₃ OD, 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 159,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

25 **Ejemplo 2: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida**

Etapa A: 4-metilbencenosulfonato de 1-[(dimetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo

30 A una solución del producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 1 (2,042 g; 8,84 mmol) en dimetilformamida (8 ml) se añade *tert*-butilato de potasio (1,091 g; 9,724 mmol) y luego, al cabo de los 5 minutos, se añade cloruro de tosilo (1,684 g; 8,84 mmol). Después de agitar durante 6 horas, la solución se diluye en acetato de etilo y se lava dos veces con agua y a continuación con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se evapora. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo, gradiente 30/70 a 70/30) para dar el producto esperado en forma de un sólido (1,94 g; 57%).

- 35 Punto de fusión: 115-118°C.
Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,7 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,14 (dd, J = 9,0 y 2,3 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 3, 93 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 2,47 (s, 3H); 2,24 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 158,4 (s); 146,9 (s); 145,5 (s); 135,1 (s); 133,2 (s); 130,0 (2 x d); 129,9 (d); 129,1 (d); 128,6 (2 x d); 127,8 (s); 125,7 (s); 118,5 (d); 117,9 (d); 104,5 (d); 55,3 (q); 54,2 (t); 45,6 (2 x q); 21,9 (q).

Etapa B: 4-metilbencenosulfonato de 1-(cianometil)-7-metoxinaftalen-2-ilo

45 A una solución del producto de la Etapa A anterior (1,5 g; 9,9 mmol) en dimetilformamida (8 ml) se añade yodometano (267 µl; 4,29 mmol). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se añade cianuro de potasio (304 mg; 4,68 mmol). La solución se agita durante otras 16 horas, luego se diluye en acetato de etilo, se lava con agua y con salmuera tres veces, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. La evaporación del disolvente da un producto bruto, que luego se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 40/60) para dar el producto esperado (1,276 g; 89%).

- 50 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,22-7,15 (m, 2H); 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 3,98 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 2,45 (s, 3 H).

Etapa C: 4-metilbencenosulfonato de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo

En un matraz sellado, se introduce el producto de la Etapa B anterior (54 mg; 0,147 mmol), cloruro de níquel hexahidrato (35 mg; 0,147 mmol), diclorometano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml). A continuación se hace burbujear argón durante 5 minutos en la solución y se añade cuidadosamente a continuación borohidruro de sodio (100 mg; 2,94 mmol) en pequeñas porciones. Después de agitar durante 30 minutos bajo argón y a temperatura ambiente, se añade agua. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se filtra en Celite y se lava a continuación con diclorometano. La fracción orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se filtra. Después de evaporación de los disolventes, el producto bruto obtenido se pone en presencia de anhídrido acético (1 ml) y acetato de sodio (50 mg) bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vierte en una solución diluida de Na₂CO₃ y el producto se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. La evaporación del disolvente da un producto bruto, que luego se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el producto esperado en forma de un sólido (24 mg; 40%).

Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,14 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 5,97 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,53-3,46 (m, 2H); 3,22-3,17 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,95 (s, 3H).

Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 170,9 (s); 158,9 (s); 146,4 (s); 145,7 (s); 134,6 (s); 133,3 (s); 130,1 (2 x d); 130,0 (d); 128,5 (2 xd); 128,2 (d); 127,7 (s); 126,2 (s); 119,2 (d); 117,8 (d); 103,3 (d); 55,8 (q); 39,4 (t); 26,4 (t); 23,4 (q); 21,9 (q).

20 *Etapa D: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida*

En un matraz sellado, se introduce el producto de la Etapa C anterior (83 mg; 0,2 mmol), cloruro de níquel (26 mg, 0,2 mmol) y metanol (4 ml). Se hace burbujear argón entonces durante 5 minutos en la solución y luego se añade borohidruro de sodio (136 mg; 4 mmol) con precaución en pequeñas porciones. Después de agitar durante 30 minutos bajo argón y a temperatura ambiente, la mezcla se filtra a través de Celite, se lava a continuación con acetato de etilo y se evaporan los disolventes. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el producto esperado (39 mg; 80%).

Análisis espectroscópico RMN ¹H (CD₃ OD, 300, 13 MHz, δ en ppm): 8,21 (ls, 1H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31 - 7,2 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).

Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CD₃ OD, 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 159,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

Ejemplo 3: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

Etapa A: 8-metoxinafto[2,1-b]furan-2(1H)-ona

35 Se añade gota a gota una solución acuosa al 85% de hidróxido de potasio (2,76 g; 40 mmol) y de 7-metoxinaftalen-2-ol (6,96 g; 40 mmol) en agua (80 ml), a temperatura ambiente, a una solución de glioxal (40% en agua; 28 ml; 240 mmol). Después de agitar durante 3 horas, el precipitado blanco se recoge por filtración y se lava con agua. El sólido obtenido (8-metoxi-1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-1,2-diol) se pone en solución en 1,2-dicloroetano (160 ml) y se añade a continuación una disolución acuosa de HCl 3M (300 ml).

40 La mezcla heterogénea se calienta a 50°C bajo agitación vigorosa. Al cabo de 1,5 horas, todo el sólido se disuelve y las dos fases se separan. La fase orgánica se recoge y los disolventes se evaporan. El bruto se seca por azeotropía con tolueno para dar el producto del título (8,69 g), que se utilizará directamente para la siguiente etapa sin más purificación.

45 Análisis espectroscópico RMN ¹H (DMSO-d₆, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,12 - 7,06 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 3,89 (s, 3H).

Etapa B: N,N-dibencil-2-(2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-il)acetamida

50 En un matraz, se introduce el producto de la Etapa A anterior (1,976 g; 9,23 mmol) y dibencilamina (4 ml, 20,3 mmol) y se calienta a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar, el residuo se diluye con acetato de etilo (200 ml). La adición de una disolución acuosa de HCl 2M precipita la sal clorhidrato de dibencilamina, que a continuación se filtra a través de Celite. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de HCl 2M y a continuación con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporación de los disolventes, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 30/70) para dar el producto esperado en forma de un sólido (2,88 g; 76%)

Punto de fusión: 155-157°C.

Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 9,85 (ls, 1H); 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,4-7,24 (m, 6H); 7,18-7,14 (m, 4H); 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,95-6,91 (m, 2H); 4,72 (s, 2H); 4,64 (s, 2H); 4,21 (s, 2H); 3,55 (s, 3H).

- 5 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 174,6 (s); 158,6 (s); 155,8 (s); 136,4 (s); 135,5 (s); 134,1 (s); 130,6 (d); 129,3 (d); 129,2 (2 x d); 128,9 (2 x d); 128,4 (2 x d); 128,1 (d); 127,8 (d); 126,4 (2 x d); 124,6 (s); 117,5 (d); 114,9 (d); 111,5 (s); 101,2 (d); 55,9 (q); 50,8 (t); 49,0 (t); 31,5 (t).

Etapa C: 1-[2-(dibencilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ol

- 10 A una solución del producto de la Etapa B anterior (230 mg; 0,56 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añade una solución 1M de complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (1,7 ml; 1,7 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas y se añade a continuación una disolución acuosa de HCl 2M (10 ml). Después de agitar durante toda la noche, se añade una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH neutro y se extrae el producto tres veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y el disolvente se evapora. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 30/70) para dar el producto esperado (150 mg; 72%).

Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 12,09 (ls, 1H); 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,44 - 7,26 (m, 10H); 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,0 (dd, J = 8,8 y 2,4 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,79 (s, 4H); 3,21-3,18 (m, 2H); 3,01-2,98 (m, 2H).

Etapa D: trifluorometanosulfonato de 1-[2-(dibencilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo

- 20 A una solución del producto de la Etapa C anterior (303 mg; 0,763 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade a 0°C anhídrido trifílico (135 µl; 0,801 mmol). Después de agitar durante 2 horas a esta temperatura, el disolvente se evapora. El residuo se recoge en una mezcla dietil éter/solución acuosa semi-saturada de NaHCO₃. Después de separación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporación de los disolventes, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 10/90) para dar el producto esperado (306 mg; 76%).

Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,44 - 7,4 (m, 4H); 7,35 - 7,22 (m, 7H); 7,15 (dd, J = 8,9 y 2,3 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 3,78 (s, 4H); 3,6 (s, 3H); 3,43-3,37 (m, 2H); 2,91-2,86 (m, 2H).

- 30 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 158,9 (s); 146,1 (s); 139,8 (2 x s); 134,3 (s); 130,3 (d); 128,7 (4 x d); 128,6 (d); 128,3 (4 x d); 128,1 (s); 127,4 (s); 127,0 (2 x d); 119,5 (d); 118,7 (s, J_{C-F} = 318 Hz); 116,8 (d); 102,8 (d); 58,3 (2 x t); 55,3 (q); 52,5 (t); 24,6 (t).

Etapa E: N,N-dibencil-2-(7-metoxinaftalen-1-il)etanoamina

- 35 En un matraz se introduce el producto de la Etapa D anterior (130 mg; 0,25 mmol), acetato de paladio (5,6 mg; 0,025 mmol), trifetilfosfina (20 mg; 0,075 mmol), formiato de amonio (142 mg; 2,25 mmol) y dimetilformamida (1 ml). Después de agitar durante 16 horas a 60°C, la solución se diluye en acetato de etilo, se lava con agua, se lava dos veces con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporación de los disolventes, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 10/90) para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (93 mg; 98%).

- 40 Punto de fusión: 92-93°C

Análisis espectroscópico RMN ¹H (CHCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,43-7,39 (m, 4H); 7,35-7,22 (m, 8H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 3,76 (s, 4H); 3,67 (s, 3H); 3,29-3,23 (m, 2H); 2,92-2,86 (m, 2H).

- 45 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 157,6 (s); 139,9 (2 x s); 135,3 (s); 133,2 (s); 130,3 (d); 129,3 (s); 128,7 (4 x d); 128,3 (4 x d); 127,3 (d); 127,0 (2 x d); 126,5 (d); 123,3 (d); 118,2 (d); 102,2 (d); 58,6 (2 t); 55,2 (q); 54,2 (t); 31,5 (t).

Etapa F: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

- 50 En un matraz colocado en un autoclave, se introduce el producto de la Etapa E anterior (66 mg; 0,173 mmol), hidróxido de paladio sobre carbono (20% Pd, 60% de humedad; 10 mg), etanol (2 ml) y acetato de etilo (2 ml). El autoclave se llena con hidrógeno bajo presión (5 bar) y se agita la mezcla durante 30 horas. La solución se filtra a continuación en Celite, se lava con etanol y se evaporan los disolventes. Al producto bruto de reacción se añade anhídrido acético (500 µl) y acetato de sodio (100 mg). Al cabo de 4 horas de agitación, la mezcla se diluye en acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución acuosa de

sosa 2M y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporar los disolventes, se obtiene el producto esperado puro (41 mg; 98%).

- 5 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CD₃ OD, 300, 13 MHz, δ en ppm): 8,21 (ls, 1H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31-7,2 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CD₃ OD, 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 159,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

Ejemplo 4: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

Etapa A: 1-(2-hidroxietil)-7-metoxinaftalen-2-ol

- 10 El producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 3 (8,96 g; 40 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (160 ml), se añade a continuación hidruro de litio y aluminio (1,52; 40 mmol) por porciones a 0°C bajo flujo de nitrógeno. Se agita la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se para la reacción a 0°C por adición de acetato de etilo y después agua. Se añade una disolución acuosa de ácido sulfúrico 1M (80 ml). Al cabo de una hora de agitación, se filtra la mezcla heterogénea en Celite y se lava con acetato de etilo.
15 Después de decantación y separación, la fase orgánica se lava con agua y a continuación con salmuera. La solución se filtra de nuevo a través de una fina capa de sílice y se evaporan los disolventes para conducir al producto del título sin más purificación (8,21 g; 94% a partir de 7-metoxinaftalen-2-ol).

- 20 Análisis espectroscópico RMN ¹H (DMSO-d₆, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,6 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,9 (dd, J = 8,8 y 2,4 Hz, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,79-3,73 (m, 2H); 3,31-3,25 (m, 2H).

Etapa B: 4-metilbencenosulfonato de 7-metoxi-1-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etil)-naftalen-2-ilo

- 25 En un matraz se introduce el producto de Etapa A anterior (436 mg; 2 mmol), diclorometano (10 ml), trietilamina (670 µl; 4,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (12 mg; 0,1 mmol). Después de enfriamiento a 0°C, se añade cloruro de tosilo (800 mg; 4 mmol) en una porción, se agita la solución durante 2 horas a 0°C y a continuación durante 14 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, se recoge el residuo en acetato de etilo y agua. La fracción orgánica se lava con agua y salmuera, se seca en sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporación del disolvente, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo, gradiente 20/80 a 30/70) para dar el producto del título (728 mg; 69%).
30 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,15 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,2 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,34 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 2,47 (s, 3H); 2,39 (s, 3H).

Etapa C: 4-metilbencenosulfonato de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo

- 35 En un matraz sellado se introduce el producto de la Etapa B anterior (124 mg; 0,236 mmol), acetonitrilo (1 ml) y una disolución acuosa de amoníaco al 35% (1 ml). Se coloca el matraz en un baño calentado a 110°C y se agita la solución durante 3,5 horas. Después de enfriar, la solución se diluye en acetato de etilo, se lava con una disolución diluida de NaHCO₃, con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporar los disolventes, el producto bruto se disuelve en anhídrido acético (1 ml) y se añade a continuación acetato de sodio (300 mg). Después de 14 horas de agitación, se vierte la mezcla en una solución diluida de NaHCO₃. Después de 30 minutos de agitación, se extrae el producto tres veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporar los disolventes, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el producto del título (84 mg; 86%).
40 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,14 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 6,89 (d, 8,9 Hz, 1H); 5,97 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,53-3,46 (m, 2H); 3,22-3,17 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,95 (s, 3H).
50 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 170,9 (s); 158,9 (s); 146,4 (s); 145,7 (s); 134,6 (s); 133,3 (s); 130,1 (2 x d); 130,0 (d); 128,5 (2 x d); 128,2 (d); 127,7 (s); 126,2 (s); 119,2 (d); 117,8 (d); 103,3 (d); 55,8 (q); 39,4 (t); 26,4 (t); 23,4 (q); 21,9 (q).

Etapa D: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

Se obtiene el producto del título según el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 2 utilizando el producto de la Etapa C anterior como reactivo de partida.

Análisis espectroscópico RMN ^1H (CD_3OD , 300, 13 MHz, δ en ppm): 8,21 (ls, 1H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31-7,20 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).

5 Análisis espectroscópico RMN ^{13}C (CD_3OD , 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 159,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

Ejemplo 5: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

Etapa A: propano-1-sulfonato de 7-metoxi-1-[2-[(propilsulfonil)oxi]etil]naftalen-2-ilo

10 Se pone en solución el producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 4 (2,45 g; 11,238 mmol) en diclorometano (60 ml) y se añade a continuación trietilamina (3,7 ml; 26,4 mmol). Después de enfriar a 0°C, se añade gota a gota cloruro de *n*-propilsulfonilo (2,8 ml; 24,6 mmol). Al cabo de dos horas de agitación a temperatura ambiente se evapora el disolvente. El residuo obtenido se recoge en dietil éter y agua. Después de separación, se lava la fase orgánica con una disolución acuosa diluida de HCl, con agua y con salmuera,

15 se seca en sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporar el disolvente, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 20/80) para dar el producto del título en forma de un sólido (3,335 g; 66% en 3 Etapas a partir de 7-metoxinaftalen-2-ol).

20 Análisis espectroscópico RMN ^1H (CDCl_3 , 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,72 (m, 2H); 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,17 (dd, J = 9,0 y 2,4 Hz, 1H); 4,48 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,6 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 3,45-3,4 (m, 2H); 3,04-2,98 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa B: propano-1-sulfonato de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo

25 En un matraz sellado se introduce el producto de Etapa A anterior (532 mg; 1,237 mmol), acetonitrilo (18 ml) y una disolución acuosa de amoníaco al 35% (18 ml). La mezcla se coloca a continuación en un baño calentado a 110°C durante 3 horas. A continuación se evaporan los disolventes bajo presión reducida, realizando un azeótropo con etanol. El producto bruto se solubiliza en anhídrido acético (5 ml) y, en un segundo paso, se añade acetato de sodio (500 mg). Al cabo de una hora de agitación, la solución se diluye con acetato de etilo y a continuación se vierte con precaución en una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después de 15 minutos de agitación, las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae dos

30 veces con acetato de etilo. Se juntan las fracciones orgánicas, se lavan con agua y después con salmuera, se secan en sulfato de sodio y se filtran. Después de evaporación del disolvente, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el producto del título (289 mg; 64%).

35 Análisis espectroscópico RMN ^1H (CDCl_3 , 300, 13 MHz, δ en ppm) 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,16 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 5,95 (m, 1H); 4,02 (s, 3H); 3,62-3,54 (m, 2H); 3,43-3,32 (m, 2H); 2,09 (m, 2H); 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Análisis espectroscópico RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz, δ en ppm): 170,9 (s); 159,0 (s); 145,6 (s); 134,7 (s); 130,2 (d); 128,6 (d); 127,7 (s); 126,0 (s); 119,2 (d); 118,1 (d); 103,3 (d); 55,9 (g); 53,6 (t); 39,4 (t); 26,5 (t); 23,4 (q); 17,6 (t); 13,1 (q).

40 *Etapa C: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida*

En un matraz se introduce el producto de la Etapa B anterior (327 mg; 0,896 mmol), acetato de amonio (1,19 g; 15,54 mmol), paladio al 10% sobre carbono (95 mg; 0,09 mmol), etanol (3 ml) y magnesio en polvo (83 mg; 3,584 mmol). Al cabo de 16 horas de agitación, la mezcla heterogénea se filtra en Celite y se lava con acetato de etilo. Después de evaporación de los disolventes, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía

45 en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el producto del título (190 mg; 87%).

Análisis espectroscópico RMN ^1H (CD_3OD , 300, 13 MHz, δ en ppm): 8,21 (ls, 1H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31-7,2 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).

50 Análisis espectroscópico RMN ^{13}C (CD_3OD , 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 159,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

Ejemplo 6: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

Etapa A: propano-1-sulfonato de 1-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo

- 5 En un matraz se introduce el producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 (240 mg; 0,558 mmol), carbonato de potasio (231 mg; 1,674 mmol), succinimida (66 mg; 0,67 mmol) y dimetilformamida (2 ml). Después de agitar durante 16 horas a 100°C, se diluye la solución en acetato de etilo, se lava con una disolución acuosa diluida de HCl, con agua y con salmuera, después se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporar el disolvente, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 70/30) para conducir al producto del título (123 mg; 57%).

- 10 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,7 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,6 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,16 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 4,05 (s, 3); 3,86-3,8 (m, 2H); 3,58-3,52 (m, 2H); 3,33-3,27 (m, 2H); 2,72 (s, 4H); 2,14 (m, 2H); 1,2 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 177,3 (2 x s); 159,1(s); 145,3 (s); 134,4 (s); 130,4 (d); 128,8 (d); 127,7 (s); 124,2 (s); 119,2 (d); 118,4 (d); 102,4 (d); 55,8 (q); 53,5 (t); 37,7 (t); 28,4 (2 x t); 24,7 (t); 17,5 (t); 13,1 (q).

Etapa B: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

- 15 En un matraz se introduce el producto de Etapa A anterior (65 mg; 0,16 mmol), acetato de amonio (240 mg; 3,12 mmol), paladio al 10% sobre carbono (16,5 mg; 0,016 mmol), metanol (0,7 ml) y magnesio en polvo (8 mg; 0,36 mmol) en una sola porción. Después de agitar durante 12 horas a 30°C, se filtra la mezcla heterogénea en Celite y se lava con acetato de etilo. Después de evaporar los disolventes, el producto bruto se disuelve en etanol (2 ml) en un tubo sellado y a continuación se añade una disolución acuosa de sosa (180 mg; 4,5 mmol en 1 ml de agua). La mezcla se diluye a continuación en anhídrido acético (5 ml) y se introduce acetato de sodio (500 mg). Al cabo de una hora de agitación, la solución se diluye en acetato de etilo y se vierte cuidadosamente en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de 15 minutos de agitación, las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se juntan, se lavan con agua y con salmuera, se secan en sulfato de sodio y se filtran. Después de evaporación del disolvente, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el producto del título (14,4 mg; 37%).

- 20 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CD₃OD, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31- 7,2 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).
30 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CD₃OD, 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

Ejemplo 7: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida*Etapa A: 4-metilbencenosulfonato de 1 -(2-hidroxietil)-7-metoxinaftalen-2-ilo*

- 35 A una solución del producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 4 (109 mg; 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se añade a 0°C *tert*-butilato de potasio (56,4 mg, 0,5 mmol), a continuación, después de 5 minutos, cloruro de tosilo (95 mg; 0,5 mmol). Después de 3 horas de agitación, la solución se deja volver a temperatura ambiente y se agita durante 15 horas más. El disolvente se evapora y el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 50/50) para dar una mezcla de dos diastereoisómeros (116 mg; 62%) en una proporción 88:12. La mezcla se utiliza tal cual sin más purificación.

- 40 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,15 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,87 (t, J = 7 Hz, 2H); 3,23 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 2,46 (s, 3H).
45 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 158,6 (s); 146,7 (s); 145,7 (s); 134,5 (s); 133,3 (s); 130,3 (d); 130,1 (2 x d); 128,5 (2 x d); 128,2 (d); 127,8 (s); 125,7 (s); 118,5 (d); 118,3 (d); 103,4 (d); 62,1 (t); 55,5 (q); 29,7 (t); 21,9 (q).

Etapa B: 2-(7-metoxinaftalen-1-il)etanol

- 50 En un matraz sellado se introduce la mezcla de diastereoisómeros obtenida en la Etapa A anterior (80 mg; 0,176 mmol del isómero bueno), cloruro de níquel hexahidrato (51 mg; 0,215 mmol), diclorometano (2 ml) y metanol (2 ml). A continuación, se hace burbujear argón durante 5 minutos en la solución, después se añade cuidadosamente en pequeñas porciones borohidruro de sodio (146 mg; 4,3 mmol). Al cabo de una hora de agitación a temperatura ambiente bajo argón, se añade una disolución acuosa diluida de HCl. Después de 4 horas de agitación, se filtra la mezcla en Celite y se lava con etanol. El disolvente se evapora y el producto

bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 40/60) para dar el producto del título (22 mg; 62%).

- 5 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,3-7,21 (m, 3H); 7,13 (dd, J = 9,1 y 2,6 Hz, 1H); 3,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 388 (s, 3H); 3,24 (d, J = 6, 7 Hz, 2H); 1,99 (ls, 1H).
 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 157,8 (s); 133,2 (s); 133,0 (s); 130,4 (d); 129,4 (s); 127,7 (d); 127,1 (d); 123,3 (d); 118,1 (d); 102,5 (d); 62,7 (t); 55,4 (q); 36,4 (t).
 Espectrometría de masas (ESI; mlz(%)): 202 (29) [M]⁺; 171(100).

Etapa C: metanosulfonato de 2-(7-metoxinaftalen-1-il)etilo

- 10 A una solución del producto de la Etapa B anterior (275 mg; 1,361 mmol) en diclorometano (7 ml) se añaden a 0°C trietilamina (227 µl; 1,633 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (116 µl; 1,498 mmol). Al cabo de una hora de agitación, los disolventes se evaporan y el residuo se recoge en dietil éter y agua. Después de separación, se lava la fase orgánica tres veces con agua y salmuera, se seca en sulfato de sodio y se filtra. La evaporación del disolvente da el producto esperado limpio sin más purificación adicional (356 mg; 93%).
- 15 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,31-7,21 (m, 3H); 7,13 (dd, J = 9,1 y 2,5 Hz, 1H); 4,47 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,45 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 2,77 (s, 3H).
 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 158,2 (s); 133,0 (s); 133,0 (s); 130,6 (s); 130,4 (d); 129,3 (s); 128,0 (d); 127,7 (d); 123,2 (d); 118,4 (d); 101,9 (d); 67,9 (t); 55,5 (q); 37,4 (q); 33,3 (t).

20 *Etapa D: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida*

- En un matraz se introduce el producto de la Etapa C anterior C (356 mg; 1,271 mmol), acetonitrilo (7 ml) y una disolución acuosa de amoníaco al 35% (5 ml). El matraz se coloca un baño calentado a 110°C y la solución se agita durante 3 horas. La solución se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa de sosa 2M, agua, salmuera y luego se seca en sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporación del disolvente, el producto bruto se disuelve en anhídrido acético (2 ml) en presencia de acetato de sodio (500 mg). Después de una hora de agitación, se añade agua y acetato de etilo y, al cabo de 15 minutos de agitación, la fase orgánica se lava dos veces con una disolución acuosa de sosa 2M, con agua y con salmuera, se seca en sulfato de sodio y se filtra. El disolvente se evapora y el producto bruto obtenido se purifica a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el
- 25 producto del título (230 mg; 74%).
- 30 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CD₃ OD, 300, 13 MHz, δ en ppm): 8,21 (s, 1H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31-7,2 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).
 Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CD₃ OD, 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 159,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

Ejemplo 8: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

Etapa A: 2-(2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-il)acetamida

- 40 En un matraz sellado se introduce una solución metanólica de amoníaco 7N (10 ml; 70 mmol) y el producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 3 (1,5 g; 7 mmol). Al cabo de 18 horas de agitación a 100°C, se evapora el disolvente para dar el producto del título en bruto (1,58 g; 98%), que se utiliza directamente sin más purificación adicional.
- Análisis espectroscópico RMN ¹H (DMSO-d₆, 300, 13 MHz, δ en ppm): 9,87 (ls, 1H); 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,36 (ls, 1H); 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,01 (ls, 1H); 6,94 (dd, J = 9,0 y 2,4 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,79 (s, 2H).

45 *Etapa B: acetato de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo*

- A una suspensión del producto de la Etapa A anterior (1,205 g; 5,216 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se añade hidruro de litio y aluminio (396 mg; 10,432 mmol). Después de agitar a reflujo durante 8 horas, se enfría la mezcla a 0°C y se añade agua (40 ml) y a continuación ácido cítrico (10 g). Al cabo de 14 horas de agitación, el medio se neutraliza con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y el producto se extrae tres veces con acetato de etilo. Las etapas orgánicas se juntan, se lavan con agua y salmuera, a continuación se secan en sulfato de sodio y se filtran. Después de evaporación, el producto bruto (802 mg) se disuelve en

- anhídrido acético (3 ml) en presencia de acetato de sodio (500 mg). Se agita la mezcla durante 16 horas para verterla a continuación en una disolución acuosa diluida de NaHCO₃. El producto se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y con salmuera, se secan en sulfato de sodio y se filtran. Después de evaporar los disolventes, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol, gradiente 100/0 a 95/5) para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (337 mg; 21%).

Punto de fusión: 149-151°C.

- Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,14 (dd, J = 8,8 y 2,2 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 5,75 (ls, 1H); 3,97 (s, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,19 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,9 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 170,7 (s); 170,6 (s); 158,6 (s); 147,5 (s); 134,3 (s); 130,3 (d); 128,2 (d); 127,5 (s); 124,1 (s); 119,0 (d); 118,2 (d); 102,9 (d); 55,6 (q); 39,1 (t); 25,9 (t); 23,4 (q); 21,1 (q).

Etapas C: 4-metilbencenosulfonato de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo

- A una solución de sosa (61 mg; 1,528 mmol) en etanol absoluto (10 ml) se añade el producto de la Etapa B anterior (230 mg; 0,764 mmol). Al cabo de una hora de agitación, el disolvente se evapora. El residuo se recoge en una mezcla acetato de etilo/disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico. Después de separación, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, a continuación se seca en sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporar el disolvente, se disuelve el producto bruto en diclorometano (4 ml) en presencia de trietilamina (150 µl; 2,47 mmol) y de cloruro de tosilo (174 mg; 0,917 mmol). Al cabo de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, se evapora el disolvente. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua. Después de separación, la fase orgánica se lava con agua y con salmuera, se seca en sulfato de sodio y se filtra. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el producto del título (261 mg; 83%).
- Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,14 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 6,89 (d, 8,9 Hz, 1H); 5,97 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,53-3,46 (m, 2H); 3,22-3,17 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,95 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 170,9 (s); 158,9 (s); 146,4 (s); 145,7 (s); 134,6 (s); 133,3 (s); 130,1 (2 x d); 130,0 (d); 128,5 (2 x d); 128,2 (d); 127,7 (s); 126,2 (s); 119,2 (d); 117,8 (d); 103,3 (d); 55,8 (q); 39,4 (t); 26,4 (t); 23,4 (q); 21,9 (q).

Etapas D: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 2 utilizando el producto de la Etapa C anterior como reactivo de partida.

- Análisis espectroscópico RMN ¹H (CD₃ OD, 300, 13 MHz, δ en ppm): 8,21 (ls, 1H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31-7,2 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CD₃ OD, 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 159,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

40 **Ejemplo 9: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida**

Etapas A: 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-amino-2-oxoetil)-7-metoxinaftalen-2-ilo

- A una solución del producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 8 (376 mg; 1,628 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añade a 0°C hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 78 mg; 1,953 mmol). Al cabo de 30 minutos de agitación, se añade en una porción cloruro de tosilo (341 mg; 1,79 mmol). Después de 2 horas de agitación, se diluye el medio de reacción en acetato de etilo, luego se lava dos veces con agua y dos veces con salmuera. La fase orgánica se seca en sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporación de los disolventes, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/diclorometano 30/70) para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (260 mg; 40%).

- Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,4 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,17 (dd, J = 9,0 y 2,4 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,02 (ls, 1H); 5,48 (ls, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,91 (s, 3H); 2,50 (s, 3H).

Etapas B: 2-(7-metoxinaftalen-1-il)acetamida

5 En un matraz sellado se introduce el producto obtenido en la Etapa A anterior (50 mg, 0,13 mmol), cloruro de níquel hexahidrato (31 mg, 0,13 mmol), diclorometano (1,3 ml) y metanol (1, 3 ml). A continuación, se hace burbujear argón durante 5 minutos en la solución, luego se añade con cuidado y por pequeñas porciones borohidruro de sodio (88 mg; 2,6 mmol). Después de agitar durante 1 hora bajo argón a temperatura ambiente, se añade agua. Al cabo de 15 minutos de agitación, se filtra la mezcla sobre Celite, se lava con diclorometano y con acetato de etilo. La fracción orgánica se seca en sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporación de los disolventes, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el producto del título (8 mg; 29%).

10 Análisis espectroscópico RMN ¹H (DMSO-d₆, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,62 (ls, 1H); 7,41-7,36 (m, 2H); 7,28 (dd, J = 8,0 y 7,1 Hz, 1H); 7,18 (dd, J = 9,0 y 2,4 Hz, 1H); 7,02 (ls, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,82 (s, 2H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,5 MHz, δ en ppm): 172,3 (s); 157,3 (s); 133,2 (s); 131,8 (s); 130,0 (d); 128,7 (s); 128,4 (d); 126,7 (d); 123,1 (d); 117,7 (d); 103,4 (d); 55,2 (q); 40,2 (t).

Etapa C: (7-metoxinaftalen-1-il)acetoniitrilo

15 El producto del título se obtiene según el protocolo descrito en la Etapa F de la Preparación 1 de la patente EP 0447285 utilizando el producto de la Etapa B anterior como reactivo de partida.

Punto de fusión: 86-87°C.

20 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,32 (dd, J = 7,8 y 7,1 Hz, 1H); 7,21 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 4,0 (s, 2H); 3,94 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 158,5 (s); 132,0 (s); 130,6 (d); 129,1 (s); 128,8 (d); 127,1 (d); 124,4 (s); 123,2 (d); 118,8 (d); 117,7 (s); 101,3 (d); 55,4 (q); 21,9 (t).

Etapa D: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

25 Se obtiene el producto del título según el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1 utilizando el producto de la Etapa C anterior.

Punto de fusión: 108°C.

30 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CD₃OD, 300, 13 MHz, δ en ppm): 8,21 (ls, 1H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31- 7,2 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CD₃OD, 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 159,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

Ejemplo 10: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

Etapa A: 2-metoxi -7-(prop-2-eno-1-iloxi)naftaleno

35 A una solución de 7-metoxinaftalen-2-ol (5,865 g; 33,71 mmol) y carbonato de potasio (13,96 g; 101,12 mmol) en acetona (33 ml) se añade bromuro de alilo (4,4 ml; 50,56 mmol). Después de agitar a 65°C durante 16 horas, se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se añade agua (60 ml). Después de agitar durante 3 horas, se extrae el producto tres veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se juntan, se lavan dos veces con agua y luego con salmuera, se secan en sulfato de sodio y se filtran. La evaporación de los disolventes proporciona un producto bruto (7,963 g) que se utiliza directamente en la etapa siguiente sin más purificación adicional.

40 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,08-6,99 (m, 3H); 6,13 (m, 1H); 5,48 (m, 1H); 5,34 (m, 1H); 4,65 (m, 1H); 3,92 (s, 3H).

Etapa B: 7-metoxi-1-(prop-2-eno-1-il)naftalen-2-ol

45 En un matraz, el producto de la Etapa A anterior (7,963 g; 33,71 mmol) se coloca en un baño calentado a 200°C durante 2,5 horas. Después de enfriar, el producto bruto se utiliza directamente en la etapa siguiente sin más purificación adicional.

Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,6 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,2 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,03 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,08 (m, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,14 (m, 1H); 5,1 (m, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,8 (m, 1H).

Etapa C: 4-metilbencenosulfonato de 7-metoxi-1-(prop-2-eno-1-il)naftalen-2-ilo

- A una solución del producto de la Etapa B anterior (2,5 g; 1 1,68 mmol) en diclorometano (22 ml) se añade trietilamina (1,95 ml; 14,02 mmol) y cloruro de tosilo (2,23 g; 11,68 mmol). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y se recoge el residuo en acetato de etilo y agua.
- 5 Después de la separación, se lava la fase orgánica con agua y con salmuera, se seca en sulfato de sodio y se filtra. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo, gradiente 10/90 a 20/80) para dar el producto del título (3,79 g; 88%).

- 10 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,8 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,6 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,14 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz); 7,1 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 5,79 (m, 1H); 5,02-4,95 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,68 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 2,46 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 158,3 (s); 146,1 (s); 145,5 (s); 135,5 (d); 134,4 (s); 133,3 (s); 130,1 (d); 130,0 (2 x d); 128,5 (2 x d); 128,0 (d); 127,7 (s); 126,6 (s); 118,5 (d); 118,4 (d); 116,1 (t); 103,9 (d); 55,4 (q); 30,5 (t); 21,8 (q).

15 *Etapa D: 4-metilbencenosulfonato de 1-(2,3-dihidroxiopropil)-7-metoxinaftalen-2-ilo*

- A una solución del producto de la Etapa C anterior (3,786 g; 10,29 mmol) en acetona (40 ml) y agua desionizada (10 ml) se añade 4-metilmorfolina *N*-óxido hidratada (1,666 g; 12,35 mmol) y tetróxido de osmio (4% en agua; 653 µl; 0,01 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, se añade tiosulfato de sodio pentahidrato (1 g). Después de otra hora de agitación, los disolventes se evaporan. El residuo se recoge en acetato de etilo y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca en sulfato de sodio y se filtra. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (3,617 g; 87%).
- 20

- 25 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,13 (dd, J = 9,0 y 2,4, 1H); 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,63-3,47 (m, 2H); 3,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 2,9 (ls, 1H); 2,62 (ls, 1H); 2,44 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 158,6 (s); 146,8 (s); 145,8 (s); 134,6 (s); 133,1 (s); 130,2 (d); 130,1 (2 x d); 128,4 (2 x d); 128,3 (d); 127,7 (s); 125,4 (s); 118,6 (d); 118,0 (d); 103,6 (d); 72,0 (d); 65,8 (t); 55,5 (q); 30,1 (t); 21,8 (q).
- 30

Etapa E: 4-metilbencenosulfonato de 7-metoxi-1-(2-oxoetil)naftalen-2-ilo

- A una solución del producto de la Etapa D anterior (1,23 g; 3,06 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (3 ml) se añade peryodato de sodio (785 mg; 3,671 mmol) y una disolución acuosa de HCl 2M (1,8 ml). Al cabo de 30 minutos, la mezcla se neutraliza con una disolución acuosa diluida de NaHCO₃ y el producto se extrae a continuación con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se juntan, se secan en sulfato de sodio y se filtran. La evaporación de los disolventes proporciona el producto del título en forma de un sólido blanco limpio (1,13 g; 100%), que se utiliza directamente en la etapa siguiente.
- 35

Punto de fusión: 101-103°C.

- 40 Análisis espectroscópico RMN ¹H (CDCl₃, 300, 13 MHz, δ en ppm): 9,43 (t, J = 2,6 Hz, 1H); 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,17 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 3,98 (d, J = 2,6 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 2,46 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm): 199,2 (d); 159,1 (s); 146,8 (s); 146,0 (s); 134,7 (s); 132,7 (s); 130,4 (d); 130,2 (2 x d); 129,4 (d); 128,6 (2 x d); 127,6 (s); 120,1 (s); 119,1 (d); 118,6 (d); 102,9 (d); 55,5 (q); 41,7 (t); 21,9 (q).

45 *Etapa F: 2-(7-metoxinaftalen-1-il)etanol*

- A una solución del producto de la Etapa E anterior (950 mg, 2,567 mmol) en metanol (13 ml) se añade bajo argón cloruro de níquel (366 mg; 2,824 mmol) y borohidruro sódico (1,3 g; 38,2 mmol) en porciones pequeñas. Después de agitar durante una hora, la mezcla se hidroliza con una disolución acuosa de HCl 2M (80 ml) y luego se agita durante 30 minutos en presencia de acetato de etilo. La solución heterogénea se filtra a través de Celite y se lava con acetato de etilo. Las dos fases se separan y la fracción orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 40/60) para dar el producto del título como un sólido blanco (442 mg; 85%).
- 50

Análisis espectroscópico RMN ^1H (CDCl_3 , 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,3-7,21 (m, 3H); 7,13 (dd, J = 9,1 y 2,6 Hz, 1H); 3,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,24 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 1,99 (ls, 1H).

- 5 Análisis espectroscópico RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz, δ en ppm): 157,8 (s); 133,2 (s); 133,0 (s); 130,4 (d); 129,4 (s); 127,7 (d); 127,1 (d); 123,3 (d); 118,1 (d); 102,5 (d); 62,7 (1); 55,4 (q); 36,4 (t).

Espectrometría de masas (ESI; mlz (%)): 202 (29) [M] $^{+}$; 171(100)

Etapa G: metanosulfonato de 2-(7-metoxinaftalen-1-il)etilo

El producto del título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 7 utilizando el producto de la Etapa F anterior como reactivo de partida.

- 10 Análisis espectroscópico RMN ^1H (CDCl_3 , 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,31-7,21 (m, 3H); 7,13 (dd, J = 9,1 y 2,5 Hz, 1H); 4,47 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,45 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 2,77 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz, δ en ppm): 158,2 (s); 133,0 (s); 133,0 (s); 130,6 (s); 130,4 (d); 129,3 (s); 128,0 (d); 127,7 (d); 123,2 (d); 118,4 (d); 101,9 (d); 67,9 (t); 55,5 (q); 37,4 (q); 33,3 (t).

- 15 *Etapa H: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida*

El producto del título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 7 utilizando el producto de la Etapa G anterior como reactivo de partida.

- 20 Análisis espectroscópico RMN ^1H (CD_3 , 300, 13 MHz, δ en ppm): 8,21 (ls, 1H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31-7,2 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23 - 3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ^{13}C (CD_3OD , 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 159,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

Ejemplo 11: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

Etapa A: 3-(7-metoxinaftalen-1-il)propano-1,2-diol

- 25 En un matraz sellado se introduce bajo argón el producto obtenido en la Etapa D del Ejemplo 10 (44 mg; 0,11 mmol), cloruro de níquel (16 mg; 0,12 mmol) y metanol (1 ml). A continuación se añade borohidruro sódico (74 mg; 2,19 mmol) cuidadosamente en pequeñas porciones. Después de agitar durante 2 horas, se añade agua (1 ml), a continuación peróxido de hidrógeno (35% en agua; 1 ml) y la mezcla se agita durante 2 horas. Se añade a continuación salmuera y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. La evaporación de los disolventes da un producto limpio (22 mg; 86%) sin necesidad de una purificación adicional.
- 30

Análisis espectroscópico RMN ^1H (CDCl_3 , 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,32-7,23 (m, 3H); 7,16 (dd, J = 9,1 y 2,4 Hz, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,72-3,55 (m, 2H); 3,25-3,1 (m, 2H); 2,54 (ls, 2H, OH).

- 35 *Etapa B: (7-metoxinaftalen-1-il)acetaldehído*

El producto del título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 10 utilizando el producto de la Etapa A anterior en lugar de 4-metilbencenosulfonato de 1-(2,3-dihidroxipropil)-7-metoxinaftalen-2-ilo.

- 40 Análisis espectroscópico RMN ^1H (CDCl_3 , 300, 13 MHz, δ en ppm): 9,74 (t, J = 2,6 Hz, 1H); 7,74-7,84 (m, 2H); 7,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,19 (dd, J = 9,0 Hz y 2,4 Hz, 1H); 7,1 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 4,05 (d, J = 2,6 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H).
Análisis espectroscópico RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300, 13 MHz, δ en ppm): 19,85; 158,29-133,54; 130,44; 129,32; 129,07; 128,23; 126,83; 123,36; 118,63; 102,12; 55,36; 48,83.

Etapa C: 2-(7-metoxinaftalen-1-il)etanol

- 45 A una solución del producto de la Etapa B anterior (20 mg; 0,1 mmol) en etanol (1 ml) se añade borohidruro de sodio (38 mg; 1 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se hidroliza con una disolución acuosa de HCl 2M (2 ml) y se agita a continuación durante 30 minutos en presencia de acetato de etilo (1 ml). La solución se extrae 4 veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se juntan,

se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 20/80) para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (19,8 mg; 98%).

5 Análisis espectroscópico RMN ^1H (CDCl_3 , 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,3-7,21 (m, 3H); 7,13 (dd, J = 9,1 y 2,6 Hz, 1H); 3,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,24 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 1,99 (ls, 1H).

Análisis espectroscópico RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz, δ en ppm): 157,8 (s); 133,2 (s); 133,0 (s); 130,4 (d); 129,4 (s); 127,7 (d); 127,1 (d); 123,3 (d); 118,1 (d); 102,5 (d); 62,7 (t); 55,4 (q); 36,4 (t).

Espectrometría de masas (ESI; mlz (%)): 202 (29) $[\text{M}]^+$; 171(100)

10 *Etapa D: metanosulfonato de 2-(7-metoxinaftalen-1-il)etilo*

El producto del título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 7 utilizando el producto de la Etapa C anterior como reactivo de partida.

15 Análisis espectroscópico RMN ^1H (CDCl_3 , 300, 13 MHz, δ en ppm): 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,31-7,21 (m, 3H); 7,13 (dd, J = 9,1 y 2,5 Hz, 1H); 4,47 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,45 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 2,77 (s, 3H).

Análisis espectroscópico RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz, δ en ppm): 158,2 (s); 133,0 (s); 133,0 (s); 130,6 (s); 130,4 (d); 129,3 (s); 128,0 (d); 127,7 (d); 123,2 (d); 118,4 (d); 101,9 (d); 67,9 (t); 55,5 (q); 37,4 (q); 33,3 (t).

Etapa E: N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida

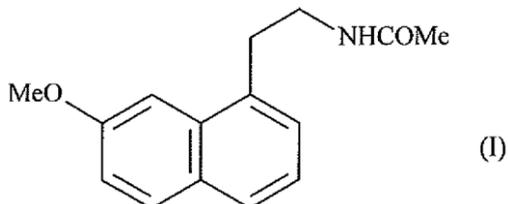
20 El producto del título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 7 utilizando el producto de la Etapa D anterior como reactivo de partida.

Análisis espectroscópico RMN ^1H (CD_3OD , 300, 13 MHz, δ en ppm): 8,21 (ls, 1H); 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,31-7,2 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,52-3,44 (m, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,94 (s, 3H).

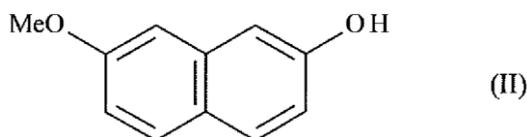
25 Análisis espectroscópico RMN ^{13}C (CD_3OD , 75,5 MHz, δ en ppm): 173,4 (s); 159,4 (s); 135,1 (s); 134,6 (s); 131,2 (d); 130,8 (s); 128,2 (d); 127,9 (d); 124,2 (d); 119,3 (d); 103,2 (d); 55,9 (q); 41,4 (t); 34,2 (t); 22,6 (q).

Reivindicaciones

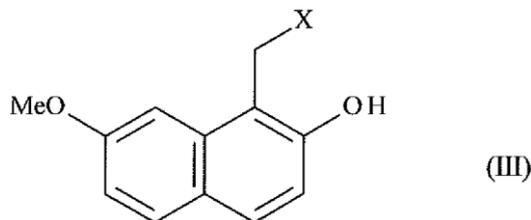
1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



- 5 caracterizado porque se hace reaccionar 7-metoxinaftalen-2-ol, de fórmula (II):



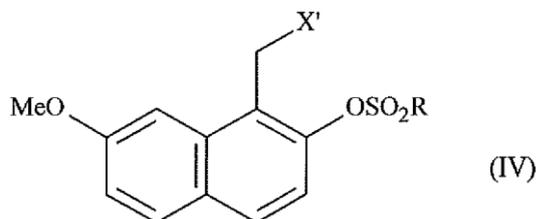
al cual se introduce, en la posición 1 del compuesto de fórmula (II), el grupo $-\text{CH}_2-\text{X}$, donde X representa un grupo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{Ph})_2$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ o $-\text{CO}-\text{NH}_2$, para conducir al compuesto de fórmula (III):



10

donde X representa un grupo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{Ph})_2$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ o $-\text{CO}-\text{NH}_2$;

compuesto de fórmula (III) que se somete a una reacción de sulfonilación en un alcohol aromático y cuyo sustituyente X se modifica, antes o después de la etapa de sulfonilación del alcohol aromático, mediante reacciones de química clásica, para conducir al compuesto de fórmula (IV):



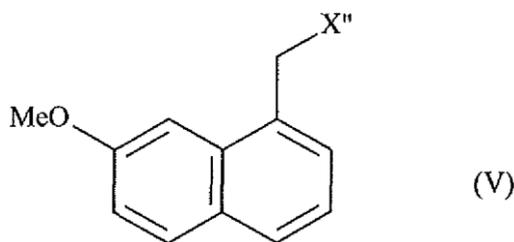
15

donde X' representa un grupo $-\text{CN}$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{Ph})_2$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CHO}$ o (2,5-dioxopirrolidin-1-il)metilo y R representa un grupo $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ o toluilo;

20

compuesto de fórmula (IV) que se somete a una reacción de desoxigenación en presencia de un metal de transición y de un agente reductor para conducir:

- cuando X' representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$, directamente al compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido;
- o al compuesto de fórmula (V):



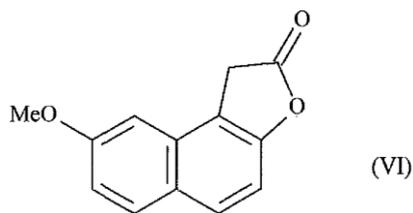
donde X'' representa un grupo -CN, -CH₂ - N(CH₂-Ph)₂, -CH₂-OH, -CO-NH₂, -CH(OH)-CH₂-OH o (2,5-dioxopirrolidin-1-il)metilo;

- 5 compuesto de fórmula (V) que se somete entonces a reacciones de química clásica para conducir al compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.
2. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo por la acción de formaldehído y dimetilamina para conducir al compuesto de fórmula (III) donde X representa -N(CH₃)₂.
 - 10 3. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo por la acción de glioxal seguido de la acción de un agente reductor para conducir al compuesto de fórmula (III) donde X representa -CH₂-OH.
 - 15 4. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo por la acción de glioxal seguido de la acción del compuesto de fórmula NHR'R' donde R' representa H o un grupo -CH₂-Ph, para conducir al compuesto de fórmula (III) donde X representa -CO-NH₂ o -CO-N(CH₂-Ph)₂.
 - 20 5. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo por la acción de bromuro de alilo seguido de reordenamiento térmico para conducir al compuesto de fórmula (III) donde X representa -CH=CH₂.
 - 25 6. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque, durante la transformación del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV), la etapa de sulfonilación se lleva a cabo por la acción de un cloruro de sulfonilo, de un anhídrido sulfónico o de una sulfonimida.
 - 30 7. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV) consiste en una etapa de sulfonilación del alcohol aromático seguido de la modificación del grupo X por reacciones químicas clásicas, siendo X tal como se define en la fórmula (III).
 - 35 8. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV) consiste en la modificación del grupo X por reacciones químicas clásicas, seguido de una etapa de sulfonilación del alcohol aromático, siendo X tal como se define en la fórmula (III).
 - 40 9. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en presencia de níquel y de un hidruro.
 - 45 10. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en presencia de paladio y de dihidrógeno.
 - 50 11. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en presencia de paladio y de un metal alcalinotérreo.

12. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (IV) donde X' representa el grupo -CH₂-NH-CO-CH₃ en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo en presencia de níquel y de un hidruro.
- 5 13. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (IV) donde X' representa el grupo -CH₂-NH-CO-CH₃ en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo en presencia de paladio y de dihidrógeno.
- 10 14. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (IV) donde X' representa el grupo -CH₂-NH-CO-CH₃ en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo en presencia de paladio y de un metal alcalinotérreo.
- 15 15. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 1 útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).
16. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 15 seleccionado entre los siguientes compuestos:
- 20
- 1-[(dimetilamino)metil]-7-metoxinaftalen-2-ol;
 - N,N-dibencil-2-(2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-il)acetamida;
 - 1-(2-hidroxi-etil)-7-metoxinaftalen-2-ol;
 - 2-(2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-il)acetamida;
 - 7-metoxi-1-(prop-2-eno-1-il)naftalen-2-ol.
- 25 17. Utilización del compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 15 o 16 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).
18. Compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 1, útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).
- 30 19. Compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 18 seleccionado entre los siguientes compuestos:
- trifluorometanosulfonato de 1-(cianometil)-7-metoxinaftalen-2-ilo;
 - 4-metilbencenosulfonato de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo;
 - trifluorometanosulfonato de 1-[2-(dibencilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo;
 - propano-1-sulfonato de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo;

35

 - propano-1-sulfonato de 1-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo;
 - 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxi-etil)-7-metoxinaftalen-2-ilo;
 - 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-amino-2-oxoetil)-7-metoxinaftalen-2-ilo;
 - 4-metilbencenosulfonato de 7-metoxi-1-(2-oxoetil)naftalen-2-ilo;
 - 4-metilbencenosulfonato de 1-(2,3-dihidroxipropil)-7-metoxinaftalen-2-ilo.
- 40 20. Utilización del compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 18 o 19 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).
- 45 21. Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos:
- 1-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]pirrolidin-2,5-diona;
 - 3-(7-metoxinaftalen-1-il)propano-1,2-diol;
- útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).
- 50 22. Utilización del compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 21 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).
- 55 23. (2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-il)acetónitrilo, 4-metilbencenosulfonato de 7-metoxi-1-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etil)naftalen-2-il, propano-1-sulfonato de 7-metoxi-1-{2-[(propilsulfonil)oxi]etil}naftalen-2-ilo y acetato de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo útiles como intermedios de la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).
- 60 24. Utilización de (2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-il)acetónitrilo, 4-metilbenceno-sulfonato de 7-metoxi-1-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etil)naftalen-2-ilo, propano-1-sulfonato de 7-metoxi-1-{2-[(propilsulfonil)oxi]etil}naftalen-2-ilo y acetato 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoxinaftalen-2-ilo según la reivindicación 23 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).
25. Compuesto de fórmula (VI)



útil como intermedio de la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

- 5
26. Utilización del compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 25 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).
- 10
27. Utilización del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).
28. Procedimiento de síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (III), caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) se obtiene por el procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 5.
- 15
29. Procedimiento de síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (IV), caracterizado porque el compuesto de fórmula (IV) se obtiene por el procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 8.