

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 968**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2011 PCT/CN2011/075438**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011 WO11153939**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2011 E 11791930 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2580189**

54 Título: **Intermedios de agomelatina y método de preparación de los mismos**

30 Prioridad:

08.06.2010 CN 201010197370

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

01.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZHANG, PENG;
HUANG, YU;
YUAN, ZHEDONG;
SHAN, HANBIN y
YU, XIONG**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 656 968 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

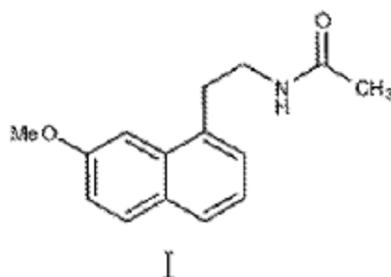
Intermedios de agomelatina y método de preparación de los mismos

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a compuestos intermedios para la preparación de agomelatina, así como a los métodos de preparación de los mismos.

Antecedentes de la invención

La agomelatina tiene la estructura química como se muestra en la fórmula (I), con el nombre químico N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y el nombre comercial
10 Valdoxan. Tiene efectos farmacológicos dobles, ya que no solo es agonista para de receptores del sistema melatoninérgico, sino también antagonista del receptor 5HT_{2C}. Dichas propiedades le confieren actividad en el sistema nervioso central, en especial en el tratamiento de la depresión mayor, trastornos afectivos estacionales, disomnia, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema digestivo,
15 insomnios y fatigas debidos a desfases horarios, trastornos del apetito y obesidad. Es el primer agente antidepresivo de tipo melatonina que puede tratar eficazmente trastornos depresivos, mejorar parámetros del sueño y mantener la función sexual. Fue aprobada por la UE el 24 de febrero de 2009 con el nombre comercial Valdoxan®/Thymanax®.

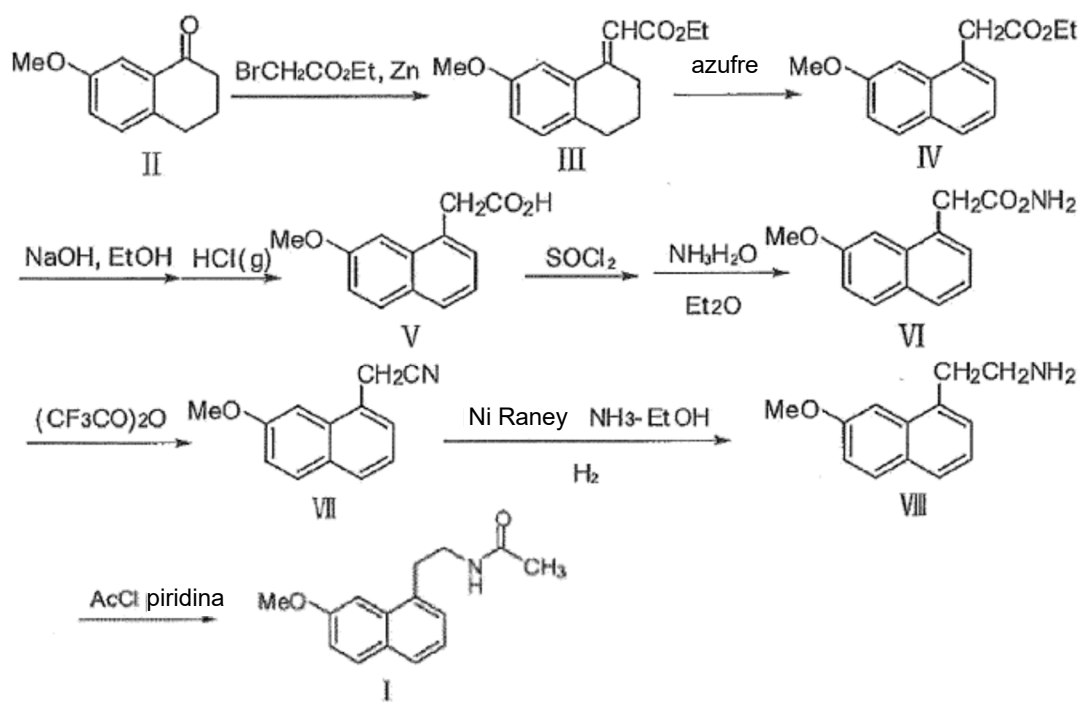


20

Teniendo en cuenta el valor farmacéutico del compuesto, es importante obtenerlo con un método de síntesis industrial eficaz, que pueda ser convertido fácilmente en producción a gran escala en la industria y permita obtener agomelatina con un buen rendimiento y alta pureza.

- 25 Se han desarrollado muchos métodos de síntesis de agomelatina, que se pueden dividir en líneas generales en cuatro tipos, siendo en todos los casos el material de partida el compuesto de fórmula (II). La descripción de patente europea EP1447285

describe un método para la preparación de agomelatina (I): por reacción de 7-metoxitetralona (II) con bromoacetato de etilo mediante reacción de Reformatsky y después deshidro-aromatización con azufre para obtener (7-metoxi-1-naftil)acetato de etilo (IV), seguida de hidrólisis, cloración de acilo, amonificación, deshidratación y reducción para obtener el compuesto (VIII), que finalmente se acetila para obtener la agomelatina (I), tal como se muestra a continuación:

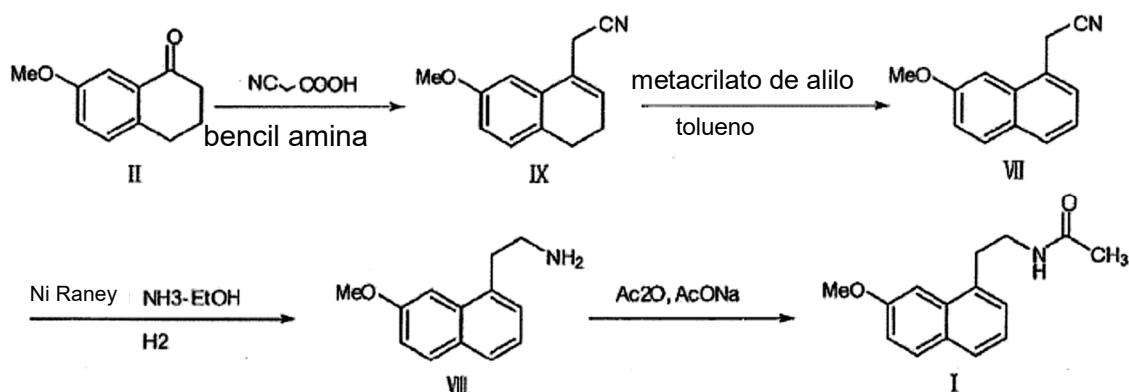


Sin embargo, el método arriba indicado tiene algunos defectos, que incluyen:

- 1) se necesitan ocho etapas para sintetizar 2-(7-metoxi-1-naftil)etilamina, con lo que el rendimiento medio es inferior al 30%;
- 2) cuando el método indicado se adapta a escala industrial, es difícil llevar a cabo la reacción, principalmente debido a la mala reproducibilidad de la primera etapa; la primera etapa es someter a reacción 7-metoxitetralona (II) con bromoacetato de etilo mediante reacción de Reformatsky para producir (7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)acetato de etilo, lo que requiere benceno como disolvente; teniendo en cuenta factores medioambientales, dicha etapa no satisface los requisitos de la producción a gran escala; y
- 3) la siguiente etapa para la aromatización del (7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)acetato de etilo normalmente es incompleta y, después de saponificación, con frecuencia resulta una mezcla de la que es difícil separar el producto puro (IV).

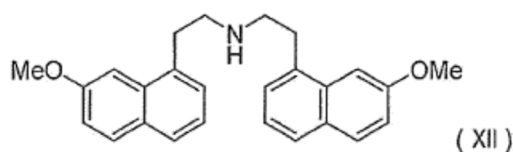
La patente china CN101486665 describe la preparación del compuesto IV arriba mostrado a partir de un derivado de acetato de etilo.

La patente china CN1680284 desarrolla otro método para la síntesis de agomelatina: reacción de 7-metoxitetralona (II) con ácido cianoacético produciendo el compuesto intermedio (IX), el producto intermedio (IX) se deshidrogena en presencia de un catalizador de hidrogenación Pd-C, con metacrilato de alilo como agente de deshidrogenación, seguido de reducción para generar el compuesto (VIII), y finalmente el compuesto (VIII) se convierte en agomelatina (I) por acetilación. El rendimiento total es de aproximadamente un 72%, tal como se muestra a continuación:



Sin embargo, el método arriba indicado presenta algunos defectos:

- 1) en la vía de reacción se utilizan ciertos agentes carcinógenos, por ejemplo en la conversión de la fórmula (II) a la fórmula (IX) se utiliza el sistema catalizador bencilamina/ácido heptanoico, de alta toxicidad;
- 2) durante la conversión de la fórmula (IX) a (VII) se utiliza metacrilato de propilo como agente de deshidrogenación, lo que resulta en una gran contaminación medioambiental; además, se ha comprobado que esta etapa de reacción tiene un bajo rendimiento y es difícil de reproducir; y
- 3) durante el proceso de hidrogenación de la conversión de la fórmula (VII) a (VIII) se genera un subproducto de fórmula (XII); dado que la naturaleza del subproducto es similar al producto deseado y que esta etapa es la penúltima, resulta difícil purificar el producto deseado y la pérdida de rendimiento después de la recristalización es grande.



Teniendo en cuenta el valor medicinal y las buenas perspectivas del mercado de la agomelatina, es importante sintetizar el compuesto de fórmula (I) de un modo eficaz para la industrialización.

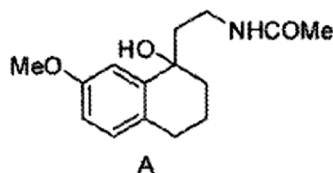
5 Descripción de la invención y otras descripciones

Un objetivo de la presente descripción es proporcionar dos nuevos compuestos intermedios para la preparación de agomelatina. Cuando se utilizan estos nuevos compuestos para preparar agomelatina, es simple de manipular y fácil de elaborar (sin operaciones complicadas como rectificación y separación por cromatografía en columna), se controla fácilmente, con alta pureza y rendimiento y es adecuado para la producción industrial.

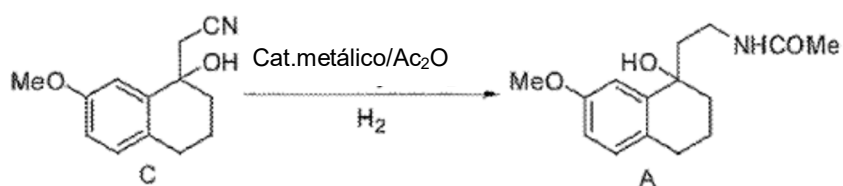
Otro objetivo de la presente descripción es proporcionar métodos de preparación de los dos compuestos intermedios arriba indicados y el uso de los mismos.

Con estos fines se utilizan las siguientes soluciones técnicas.

15 La invención a proteger está formada por una parte de la presente descripción y se refiere al compuesto A tal como se define en la reivindicación 1, a un método para la preparación del compuesto A tal como se define en la reivindicación 2, a un método para la preparación del compuesto B tal como se define en la reivindicación 9, y a métodos para la preparación de agomelatina tal como se define en las reivindicaciones 5 y 10. Se utiliza el compuesto de fórmula (A):

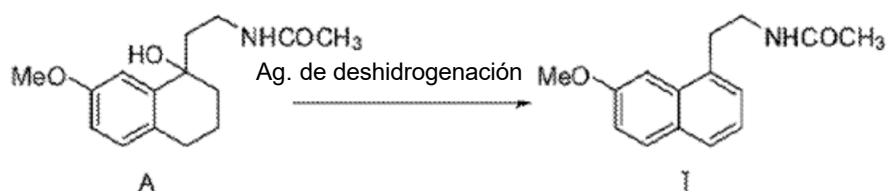


El método para la preparación del compuesto de fórmula (A) es la acilación reductora del compuesto de fórmula (C) bajo condiciones de hidrogenación catalítica, en presencia de anhídrido acético.



El catalizador utilizado en la conversión del compuesto de fórmula (C) en el compuesto de fórmula (A) es un catalizador metálico convencional, tal como cobalto activado, níquel (Ni) activado, preferiblemente Ni de Raney; la cantidad de catalizador puede corresponder a 0,1-0,3 veces la cantidad del compuesto C en peso; la cantidad de anhídrido acético corresponde a 1-3 veces la cantidad molar del compuesto C, de forma especialmente preferente 1-1,3 veces. El disolvente orgánico utilizado en esta reacción es un disolvente orgánico de uso común, tal como dioxano, THF, acetonitrilo o anhídrido acético, preferiblemente THF. La temperatura de reacción óptima es de 10-50°C, de forma especialmente preferente 20-30°C. El tiempo de reacción depende del consumo completo de reactivos detectados, normalmente de 6-12 horas. Una vez completa la reacción, el procedimiento de elaboración se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales en la técnica.

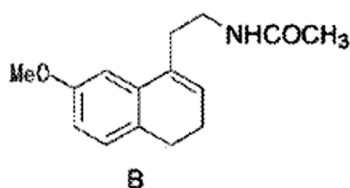
En la presente invención se proporciona el método para la preparación de agomelatina utilizando el compuesto A, que comprende la deshidratación y aromatización del compuesto A, para obtener el producto deseado de fórmula I:



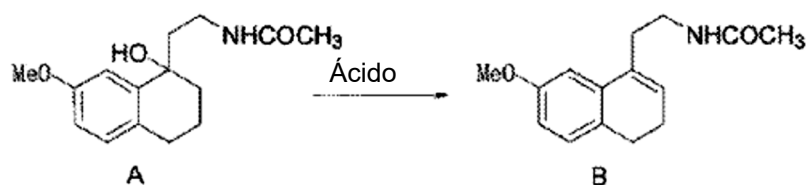
En la conversión del compuesto A en el compuesto I por aromatización tal como se muestra más arriba, el agente de deshidrogenación preferentemente es diclorodicianobenzoquinona (DDQ), correspondiendo la cantidad de dicho agente de deshidrogenación preferiblemente a 1-3 veces la cantidad molar del compuesto A, de forma especialmente preferente 1-1,3 veces. El disolvente orgánico utilizado en esta reacción es un disolvente orgánico de uso común, por ejemplo uno de los siguientes: tolueno, dioxano, THF, acetonitrilo o ácido acético glacial, o cualquier mezcla de los mismos, preferiblemente la mezcla de tolueno y ácido acético glacial, la mezcla de acetonitrilo y ácido acético glacial, o ácido acético glacial. La cantidad de dicho disolvente orgánico es generalmente de 10-50 ml/g del compuesto A. La

temperatura de reacción es preferiblemente de 30-150°C, de forma especialmente preferente 50-100°C. El tiempo de reacción depende del consumo completo de reactivos detectados, normalmente de 30 minutos a 12 horas. Una vez completa la reacción, el procedimiento de elaboración se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales en la técnica.

Se utiliza el compuesto de fórmula (B):



El método para la preparación del compuesto de fórmula (B) es la deshidratación del compuesto A bajo condiciones ácidas:

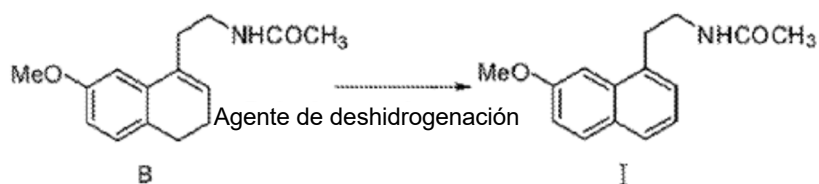


10

El ácido utilizado en la conversión del compuesto A en el compuesto B es un ácido convencional, tal como un aluro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido acético y similares. El disolvente orgánico utilizado es un disolvente orgánico de uso común, tal como alcoholes, dioxano, THF o acetonitrilo, preferiblemente un disolvente alcohólico, por ejemplo acetato de etilo, acetona y similares. La cantidad de dicho disolvente orgánico corresponde generalmente a 10-50 ml/g del compuesto A. La temperatura de reacción es preferiblemente de -20-40°C, de forma especialmente preferente 0-30°C. El tiempo de reacción depende del consumo completo de reactivos detectados, normalmente de 1-3 horas. Una vez completa la reacción, el procedimiento de elaboración se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales en la técnica.

En la presente invención se proporciona el método para la preparación de agomelatina utilizando el compuesto B, que comprende la reacción del compuesto B con un agente de deshidrogenación para obtener el producto deseado de fórmula I:

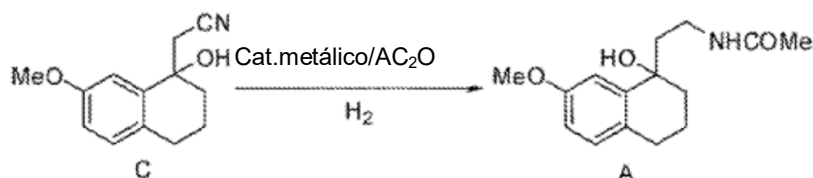
25



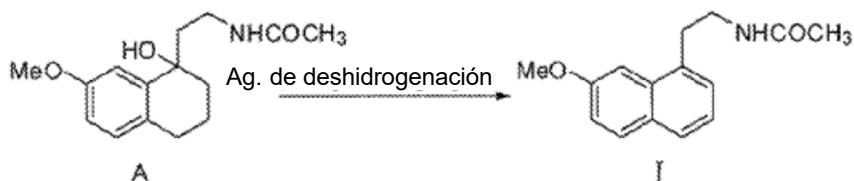
En la conversión del compuesto B en el compuesto I, el agente de deshidrogenación preferiblemente es diclorodicianobenzoquinona (DDQ), correspondiendo la cantidad de dicho agente de deshidrogenación preferiblemente a 1-3 veces la cantidad molar del compuesto B, de forma especialmente preferente 1-1,3 veces. El disolvente orgánico utilizado en esta reacción es un disolvente orgánico de uso común, tal como diclorometano, dioxano, THF, acetonitrilo, ácido acético glacial, o similares, preferiblemente diclorometano o tolueno. La cantidad de dicho disolvente orgánico corresponde generalmente a 10-50 ml/g del compuesto B. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0-50°C, de forma especialmente preferente 10-30°C. El tiempo de reacción depende del consumo completo de reactivos detectados, normalmente de 30 minutos a 6 horas. Una vez completa la reacción, el procedimiento de elaboración se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales en la técnica.

15 El método para la preparación de agomelatina comprende las siguientes etapas:

a. acilación reductora del compuesto C bajo condiciones de hidrogenación catalítica y en presencia de anhídrido acético para obtener el compuesto A

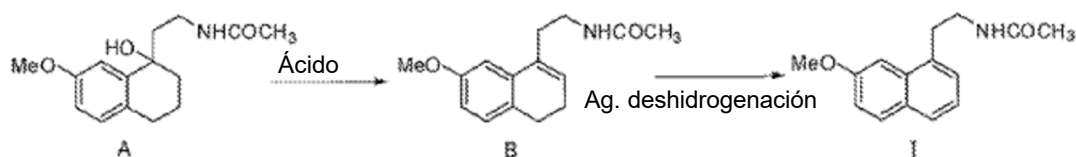


20 b. deshidratación y aromatización del compuesto A con un compuesto de deshidrogenación, para obtener el producto deseado de fórmula I



En el método para la preparación de agomelatina en la presente invención también se puede utilizar la siguiente vía, que consiste en deshidratar primero el compuesto

A bajo condiciones ácidas para producir el compuesto B, y después someter a reacción el compuesto B con un agente de deshidrogenación para obtener el producto deseado de fórmula I.



- 5 El compuesto intermedio de fórmula C se puede preparar por condensación de la fórmula II y acetonitrilo en presencia de catalizador.



El catalizador utilizado en la conversión del compuesto de fórmula II en el compuesto de fórmula (C) es butil-litio. Tanto la cantidad de catalizador como la cantidad de acetonitrilo corresponden a 1-3 veces la cantidad molar del compuesto II, de forma especialmente preferible 1-1,3 veces. El disolvente orgánico utilizado en esta reacción es un disolvente orgánico anhidro, tal como dioxano, THF y similares, que requiere un tratamiento de deshidratación o que puede ser adquirido directamente de proveedores comerciales. Normalmente, la cantidad de dicho disolvente orgánico es de 5-20 ml/g del compuesto II. La temperatura de reacción óptima es de -80 a -50°C, de forma especialmente preferente de -70 a -60°C. El tiempo de reacción depende del consumo completo de reactivos detectados, normalmente de 1 minuto a 3 horas. Una vez completa la reacción, el procedimiento de elaboración se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales en la técnica.

El compuesto C también se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la literatura relacionada, tal como *Journal of Medicinal Chemistry*, 1976, 19(6), 803.

Los reactivos y materiales de partida utilizados en la presente descripción son comerciales, a no ser que se especifique otra cosa.

Las ventajas de la presente descripción son: la presente descripción proporciona dos compuestos intermedios nuevos; cuando se utilizan estos compuestos para

preparar agomelatina, es simple de manipular y fácil de elaborar, sin operaciones complicadas tales como rectificación y separación por cromatografía en columna, bien controlada, con alta pureza, y adecuada para la producción industrial. A su vez, el método de preparación de los propios dos compuestos intermedios es simple y de alto rendimiento solo utilizando 7-metoxitetralona (II), mayoritariamente utilizada como material de partida original y sometiendo la misma a una etapa de reacción para obtener los compuestos intermedios, seguido de otra etapa de conversión de los compuestos intermedios en el producto deseado, agomelatina. Dichos procesos de reacción se han simplificado mucho, habiéndose mejorado el rendimiento de reacción y superada la dificultad de purificación del método previo, en comparación con la técnica previa para la preparación de agomelatina. Normalmente, el rendimiento de la presente descripción es superior al 70%

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se utilizan para ilustrar adicionalmente la presente invención, pero no están concebidos para limitar su alcance en modo alguno.

Ejemplo 1:

1) Síntesis de 2-(1-hidroxil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetonitrilo (compuesto C)

En un recipiente de reacción se introdujeron acetonitrilo (19,0 ml) y THF anhidro (50 ml), la mezcla se enfrió a -70°C con hielo seco/etanol, y después se añadió lentamente gota a gota una solución de n-butil-litio en n-hexano (2,5M, 142,0 ml). Después de agitar durante media hora a esta temperatura, se añadió lentamente gota a gota una solución del compuesto II (44,6 g) en THF anhidro (300 ml) y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se extinguió añadiendo cloruro de amonio acuoso saturado (700 ml), se extrajo con acetato de etilo (350 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado (350 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto indicado en el título (54,3 g), de color hueso. Rendimiento: 98,3%.

Ejemplo 2:

2) Síntesis de N-[2-(1-hidroxil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etil]-acetamida (compuesto A)

El compuesto C (54,3 g) se disolvió en THF (500 ml) y después se añadieron anhídrido acético (33,1 g) y Ni de Raney (10 g). La mezcla de reacción se hidrogenó manteniendo la presión de hidrógeno a 1,1 Mpa a una temperatura de 30°C hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para eliminar el THF. El residuo se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml), agua (150 ml) y NaCl acuoso saturado (150 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto A (56,9 g) de color hueso. Rendimiento: 85%.

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1,77-1,98 (m, 4H), 1,92 (s, 3H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,28 (s, OH), 2,67-2,77 (m, 2H), 3,28-3,50 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,32 (s, NH), 6,74-7,27 (m, 3H). ESI-MS (m/z): 286,1 (M+Na). P.f.: 106-109°C.

Ejemplo 3:

3) Síntesis de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida (compuesto I)

El compuesto A (56,0 g) se disolvió en tolueno (500 ml) y ácido acético (50 ml), se añadió DDQ (53,2 g) y la mezcla se calentó a 40°C durante aproximadamente 5 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml x 2), agua (250 ml) y NaCl acuoso saturado (250 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se recrystalizó a partir de etanol-agua (1:1) y se secó en un horno para obtener el producto indicado en el título en forma de un polvo blanco (43,8 g). Rendimiento: 85%.

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1,922 (s, 3H), 3,21-3,24 (t, 2H), 3,56-3,61 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 7,14-7,16 (q, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,46-7,47 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,72-7,74 (d, 1H), ESI-MS(m/z): 244,14 (M+H).

Ejemplo 4:

1) Síntesis de 2-(1-hidroxil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetonitrilo (compuesto C)

En un recipiente de reacción se introdujeron acetonitrilo (9,5 ml) y THF anhidro (25 ml), la mezcla se enfrió a -70°C con hielo seco/etanol y después se añadió lentamente gota a gota una solución de n-butil-litio en n-hexano (2,5M, 71,0 ml). Después de agitar durante media hora a esta temperatura, se añadió lentamente

gota a gota una solución del compuesto II (22,3 g) en THF anhidro (150 ml) y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se extinguió añadiendo cloruro de amonio acuoso saturado (350 ml), se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto indicado en el título (27,2 g), de color hueso. Rendimiento: 98,4%.

Ejemplo 5:

2) Síntesis de N-[2-(1-hidroxil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etil]-acetamida (compuesto A)

10 El compuesto C (27,2 g) se disolvió en THF (250 ml) y después se añadieron anhídrido acético (15,6 g) y Ni de Raney (4 g). La mezcla de reacción se hidrogenó manteniendo la presión de hidrógeno a 1,1 Mpa a una temperatura de 30°C hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para eliminar el THF. El residuo se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), agua (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto indicado en el título (28,0 g), de color hueso. Rendimiento: 85%.

15 ¹HNMR (CDCl₃) δ: 1,77-1,98 (m, 4H), 1,92 (s, 3H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,28 (s, OH), 2,67-2,77 (m, 2H), 3,28-3,50 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,32 (s, NH), 6,74-7,27 (m, 3H). ESI-MS (m/z): 286,1 (M+Na).

P.f.: 106-109°C.

Ejemplo 6:

3) Síntesis de N-[2-(7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)etil]acetamida (compuesto B)

25 El compuesto A (28,0 g) se disolvió en acetato de etilo (300 ml) para formar una suspensión, a la que después se le añadió HCl concentrado (12M, 13,3 ml) gota a gota a TA. La suspensión se fue aclarando gradualmente. La solución de reacción se agitó durante otras 2 horas y se vertió en agua (150 ml). Después de la separación de capas, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml x 2) y NaCl acuoso saturado (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto indicado en el título en forma de un aceite (25,5 g). Rendimiento: 97,8%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,944 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 4H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,59 (s, NH), 5,90-5,93 (m, 1H), 6,68-7,05 (m, 3H).

ESI-MS (m/z): 268,3 (M+Na).

Ejemplo 7:

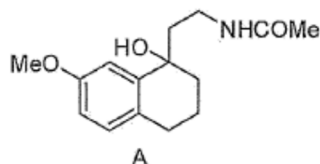
5 4) Síntesis de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida (compuesto I)

El compuesto B (25,5 g) se disolvió en diclorometano (250 ml), se añadió DDQ (26,1 g) por porciones y la mezcla se agitó a lo largo de la noche a TA. Una vez completa la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (150 ml x 2), agua (150 ml) y NaCl acuoso saturado (150 ml). La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se recrystalizó a partir de etanol-agua (1:1) y se secó en un horno para obtener un polvo blanco (46,4 g). Rendimiento: 91,8%.

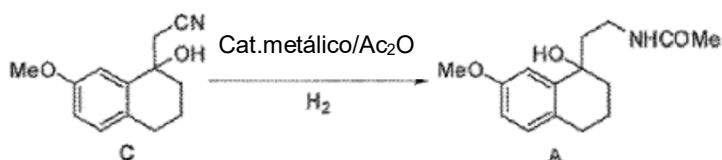
10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,922 (s, 3H), 3,21-3,24 (t, 2H), 3,56-3,61 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 7,14-7,16 (q, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,46-7,47 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 15 1H), 7,72-7,74 (d, 1H). ESI-MS (m/z): 244,14 (M+H).

Reivindicaciones

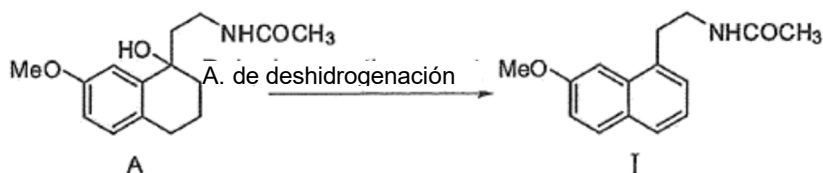
1. Compuesto A de la siguiente fórmula



2. Método para la preparación del compuesto A de la reivindicación 1, que comprende la acilación reductora del compuesto C bajo condiciones de hidrogenación catalítica y en presencia de anhídrido acético

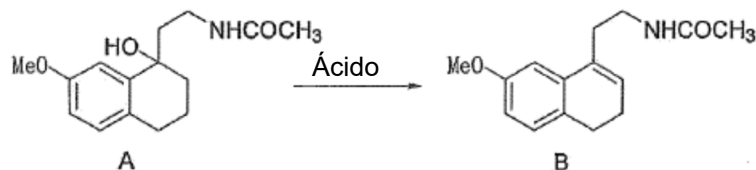


3. Método según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho catalizador metálico es Ni de Raney, cuya cantidad es 0,1-0,3 veces la cantidad del compuesto C en peso.
4. Método según la reivindicación 2, caracterizado porque la cantidad de dicho anhídrido acético es a 1-1,3 veces la cantidad molar del compuesto C.
5. Método para la preparación de agomelatina utilizando el compuesto A, que comprende la deshidratación y aromatización del compuesto A para obtener el producto deseado de fórmula I:

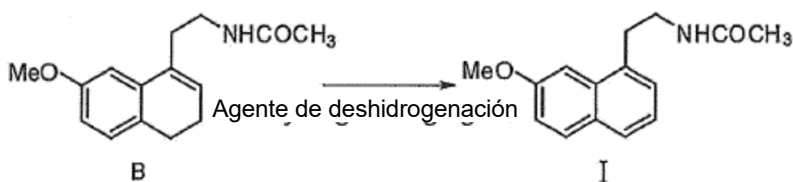


6. Método para la preparación de agomelatina utilizando el compuesto A según la reivindicación 5, caracterizado porque el agente de deshidrogenación utilizado en dicha aromatización es dicloro-dicianobenzoquinona.
7. Método para la preparación de agomelatina utilizando el compuesto A según la reivindicación 5, caracterizado porque la cantidad de dicho agente de deshidrogenación es 1-3 veces la cantidad molar del compuesto A.

8. Método para la preparación de agomelatina utilizando el compuesto A según la reivindicación 5, caracterizado porque el disolvente utilizado en la reacción es una mezcla de tolueno y ácido acético glacial, una mezcla de acetonitrilo y ácido acético glacial o ácido acético glacial.
- 5 9. Método para la preparación del compuesto B que comprende la deshidratación del compuesto A bajo condiciones ácidas:



10. Método para la preparación de agomelatina utilizando el compuesto B, que comprende la reacción del compuesto B con un agente de deshidrogenación para obtener el producto deseado de fórmula I:



11. Método para la preparación de agomelatina utilizando el compuesto B según la reivindicación 10, caracterizado porque dicho agente de deshidrogenación es dicloro-dicianobenzoquinona.
- 15 12. Método para la preparación de agomelatina utilizando el compuesto B según la reivindicación 10, caracterizado porque la cantidad de dicho agente de deshidrogenación es 1-3 veces la cantidad molar del compuesto B.
13. Método para la preparación de agomelatina utilizando el compuesto B según la reivindicación 10, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado en la reacción es diclorometano o tolueno.
- 20