

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 031684

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2019.02.28

(21) Номер заявки  
201600439

(22) Дата подачи заявки  
2014.12.04

(51) Int. Cl. C07C 45/45 (2006.01)  
C07C 45/65 (2006.01)  
C07C 47/575 (2006.01)  
C07C 309/65 (2006.01)  
C07C 309/66 (2006.01)  
C07C 309/73 (2006.01)  
C07C 233/18 (2006.01)  
C07C 303/28 (2006.01)

(54) СПОСОБ СИНТЕЗА 7-МЕТОКСИНАФТАЛИН-1-КАРБАЛЬДЕГИДА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ АГОМЕЛАТИНА

(31) 1362200

(32) 2013.12.05

(33) FR

(43) 2016.11.30

(86) PCT/FR2014/053159

(87) WO 2015/082849 2015.06.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

(72) Изобретатель:  
Бриер Жан-Франсуа, Лебёф Рафаэль,  
Леваше Венсан, Ардуен Кристоф,  
Лекув Жан-Пьер (FR)

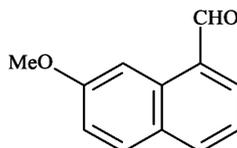
(74) Представитель:  
Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,  
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,  
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,  
Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)

(56) GARIGIPATI R. S. ET AL.: "Novel frameworks for trifluoromethyl ketone and phosphonate TSA inhibitors of type II PLA2", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 7, no. 11, 3 June 1997 (1997-06-03), pages 1421-1426, XP004136229, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(97)00246-1 page 1423, line 10 schéma I, étapes a)-e)

FR-A1-2918369

KANDAGATLA, B. ET AL.: "A facile synthesis of melatonergic antidepressant agomelatine", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 53, 26 October 2012 (2012-10-26), pages 7125-7127, XP002727615, cited in the application schéma 2, étapes a)-d)

(57) Способ промышленного синтеза соединения формулы (I)



(I)

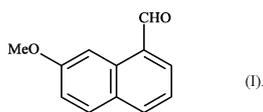
B1

031684

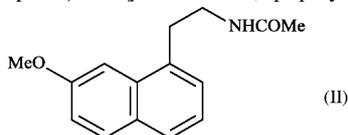
031684 B1

Изобретение относится к новому способу промышленного синтеза 7-метокси-1-нафталин-1-карбальдегида и к его применению в промышленном производстве агомелатина или N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамида.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу промышленного синтеза соединения формулы (I)



Соединение формулы (I), полученное согласно способу изобретения, является полезным в синтезах агомелатина или N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамида, формулы (II)



Агомелатин или N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамид обладает ценными фармакологическими свойствами.

Он по факту имеет двойную характеристику, будучи, с одной стороны, агонистом рецепторов мелатонергетической системы и, с другой стороны, антагонистом рецептора 5-HT<sub>2C</sub>. Эти свойства обеспечивают активность в центральной нервной системе и, более конкретно, в лечении большой депрессии, сезонного аффективного расстройства, нарушений сна, патологий сердечно-сосудистой системы, патологий органов пищеварения, бессонницы и усталости через нарушение суточного ритма организма, нарушения аппетита и ожирении.

Агомелатин, его получение и его применение в лечении описано в описаниях Европейских патентов EP 0447285 и EP 1564202.

Принимая во внимание фармацевтическое значение этого соединения важно иметь возможность получать его способом эффективного синтеза, который является ликвидным в промышленном масштабе и который дает в результате агомелатин с хорошим выходом и с отличной чистотой, начиная с экономичных и легко получаемых исходных материалов.

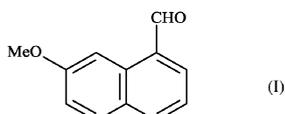
Описание к патенту EP 0447285 описывает получение агомелатина в восемь стадий, начиная с 7-метокси-1-тетралона. Тем не менее, быстро обнаружилось трудности в осуществлении такого способа при переходе на промышленный масштаб.

В литературе описано получение 7-метокси-нафталин-1-карбальдегида в 5 стадий, начиная с 8-амино-нафталин-2-ола (Kandagatla et al., Tetrahedron Lett. 2012, 53., 7125-7127). Получение 7-метокси-нафталин-1-карбальдегида в 4 стадии, начиная с 7-метокситетралона, также было описано (Garipati et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 1421-1426). 7-Метокси-1-тетралон и 8-аминонафталин-2-ол являются, тем не менее, дорогими исходными материалами, и, следовательно, все еще продолжается поиск новых путей синтеза, конкретно, начиная с менее дорогих реагентов.

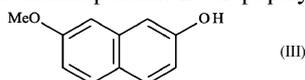
Заявитель продолжил свои исследования и развил новый промышленный синтез, который соответствуя требованиям воспроизводимости и не требуя трудоемкой очистки, дает агомелатин с чистотой, которая совместима с его применением в качестве фармацевтического активного действующего вещества, начиная с менее дорогого и более легко получаемого исходного материала.

Более конкретно, заявитель в данный момент развил новый промышленный способ синтеза, позволяющий получать 7-метоксинафталин-1-карбальдегид в соответствии с требованиями воспроизводимости, не требуя трудоемкой очистки, применяя 7-метоксинафталин-2-ол в качестве исходного материала. Этот новый исходный материал имеет преимущества, будучи простым и легко получаемым в больших количествах при малой стоимости. 7-Метоксинафталин-2-ол также имеет преимущества, имея в своей структуре систему нафталинового кольца, которая не допускает включения стадии ароматизации в синтезах -стадии, которая всегда является проблематичной с промышленной точки зрения.

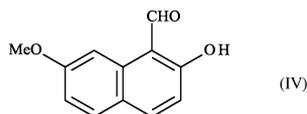
Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу промышленного синтеза соединения формулы (I)



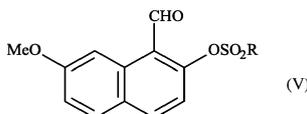
который отличается тем, что 7-метоксинафталин-2-ол формулы (III)



применяют для реакции, реакции формилирования, выполняемой в положении 1 соединения формулы (III), чтобы получить соединение формулы (IV)



где соединение формулы (IV) подвергают реакции сульфонилирования, чтобы получить соединение формулы (V)



где R означает  $-\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$  или толильную группу; где соединение формулы (V) подвергают реакции дезоксигенирования в присутствии переходного металла и восстановителя, чтобы получить соединение формулы (I), которое выделяют в форме твердого вещества.

Соединение формулы (III) является коммерчески доступным или легко получаемым специалистом в данной области техники, применяя химические реакции, которые являются общепринятыми или описаны в литературе.

R предпочтительно означает  $-\text{CH}_3$  или толильную группу.

В способе согласно изобретению, преобразование соединения формулы (III) в соединение формулы (IV) включает действие этилортоформиата в присутствии анилин с последующим гидролизом полученного промежуточного иминового соединения.

В способе согласно изобретению, преобразование соединения формулы (IV) в соединение формулы (V) включает стадию сульфонилирования выполняемую с помощью действия сульфонил хлорида, ангидрида сульфокислоты или сульфонида. В предпочтительном варианте осуществления, эту стадию сульфонилирования проводят с помощью действия сульфонил хлорида и, конкретно, тозил хлорида или мезил хлорида.

В способе согласно изобретению, преобразование соединения формулы (V) в соединение формулы (I) включает стадию дезоксигенирования в присутствии переходного металла и восстановителя.

Предпочтительно переходной металл представляет собой никель, палладий или платину. Переходной металл может быть или в форме соли или в форме простого вещества. Предпочтительно соль переходного металла является солью никеля или солью палладия, более предпочтительно солью палладия.

Преимущественно восстановителем является или гидрид, такой как боргидрид натрия или алюмогидрид лития; или аминоборан, такой как диметиламин боран; или алкоксисилан, такой как диметоксиметилсилан; или алкилсилан, такой как триэтилсилан; или щелочноземельный металл, такой как магний; или водород. Предпочтительно восстановитель представляет собой водород, который применяют прямо в его газообразной форме или непрямо, полученный разложением формиата аммония. Восстановителем предпочтительно является водород, полученный разложением формиата аммония.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления, преобразование соединения формулы (V) в соединение формулы (I) включает стадию дезоксигенирования в присутствии никеля, конкретно соли никеля, и гидрида, предпочтительно боргидрида натрия.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления преобразование соединения формулы (V) в соединение формулы (I) включает стадию дезоксигенирования в присутствии палладия и водорода.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления преобразование соединения формулы (V) в соединение формулы (I) включает стадию дезоксигенирования в присутствии палладия и щелочноземельного металла, предпочтительно магния.

Преимущественно реакцию превращения соединения формулы (V) в соединение формулы (I) проводят в диметилформамиде, диоксане, тетрагидрофуране и толуоле, и более предпочтительно диметилформамиде.

Предпочтительно реакцию превращения соединения формулы (V) в соединение формулы (I) проводят между 25 и 110°C, более конкретно между 40 и 95°C.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления преобразование соединения формулы (V) в соединение формулы (I) включает стадию дезоксигенирования в присутствии переходного металла, восстановителя и лиганда.

Лиганд может быть или фосфиновым лигандом или диаминокарбеновым лигандом, более предпочтительно фосфиновым лигандом и, более конкретно, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропаном или (9,9-диметил-9Н-ксантан-4,5-диил)бис(дифенилфосфином).

Вариант, который является преимущественным для способа промышленного синтеза, включает преобразование соединения формулы (IV), выполняемое, чтобы непосредственно сформировать соединение формулы (I), указанную реакцию сульфонилирования и указанную реакцию дезоксигенирования в присутствии переходного металла, выполняют в виде "однореакторной" методики.

Этот способ является конкретно преимущественным по следующему ряду причин:

он делает возможным получить соединение формулы (I) в промышленном масштабе с хорошими

выходами, начиная с простого и недорогого исходного материала;

он делает возможным избежать реакции ароматизации, потому что в исходном веществе присутствует система нафталинового кольца;

он делает возможным получить агомелатин, начиная с 7-метоксинафталин-2-ол в уменьшенном числе стадий.

Соединения формулы (V), полученные согласно способу изобретения, являются новыми и полезными в качестве промежуточных соединений в синтезах агомелатина и соединения формулы (I).

Предпочтительными соединениями формулы (V) являются следующие:

1-формил-7-метоксинафталин-2-ил 4-метилбензолсульфонат;

1-формил-7-метоксинафталин-2-ил метансульфонат.

Полученное соединение формулы (I) настоящего документа последовательно подвергают сериям общепринятых химических реакций (например: восстановление альдегида до первичного спирта, цианирование, восстановление и ацелирование полученного первичного амина), чтобы получить агомелатин формулы (II).

Примеры, далее, ниже, иллюстрируют изобретение, но не ограничивают его каким-либо образом.

Для того чтобы должным образом согласовать пути реакции, синтезированные промежуточные соединения систематически изолировали и обнаруживали. Тем не менее, возможно существенно оптимизировать методики, ограничивая число изолированных промежуточных соединений.

Структуры описанных соединений подтверждали обычными спектроскопическими методиками: протонный ЯМР (s = синглет; d = дублет; dd = двойной дублет); углеродный ЯМР (s = синглет; d = дублет; q = квадруплет).

Пример 1. 7-Метоксинафталин-1-карбальдегид.

Стадия А. 2-Гидрокси-7-метоксинафталин-1-карбальдегид.

7-Метоксинафталин-2-ол (3,5 г; 20,11 ммоль), этилортоформиат (3,51 мл; 21,12 ммоль) и анилин (1,83 мл; 20,11 ммоль) вводят в сосуд, снабженный холодильником. После перемешивания в течение 20 ч кипения с обратным холодильником и охлаждения, твердую фазу измельчают в 2М этанольном растворе соляной кислоты (20 мл). После перемешивания в течение 30 мин при 60°C и охлаждения, твердую фазу собирают фильтрованием и затем промывают водой и высушивают азеотропной перегонкой с этанолом и применяют непосредственно без какой-либо другой очистки (2,95 г; 73%).

<sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопический анализ (CDCl<sub>3</sub>, δ в млн.д.): 13.17 (s, 1H); 10.74 (s, 1H); 7.88 (d, J=9.1 Гц, 1H); 7.69 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.65 (d, J=2.4 Гц, 1H); 7.07 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 6.97 (d, J=9.1 Гц, 1H); 3.95 (s, 3H).

Стадия В. 1-Формил-7-метоксинафталин-2-ил 4-метилбензолсульфонат.

К раствору продукта, вышеуказанной стадии А, (1 г; 4,95 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют триэтиламин (826 мкл; 5,94 ммоль) и тозил хлорид (0,99 г; 5,2 ммоль). После перемешивания в течение 24 ч, растворитель испаряют и затем остаток поглощают смесью вода/этилацетат. Органическую фазу промывают разбавленным раствором остатков поглосающей смеси, воды и солевого раствора и затем высушивают над сульфатом натрия и фильтруют. Испарение растворителей приводит к неочищенному продукту, который очищают перекристаллизацией из горячего этилацетата, чтобы получить титульный продукт (1.132 г; 65%). Точка плавления: 147-148°C.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопический анализ (CDCl<sub>3</sub>, δ в млн.д.): 10.41 (s, 1H); 8.68 (d, J=2.6 Гц, 1H); 7.95 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.74 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.72 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.33 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.19 (dd, J=8.9 и 2.6 Гц, 1H); 7.15 (d, J=8.9 Гц, 1H); 3.93 (s, 3H); 2.45 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопический анализ (CDCl<sub>3</sub>, δ в млн.д.): 190.3 (d); 161.5 (s); 154.3 (s); 146.4 (s); 136.4 (d); 132.8 (s); 131.5 (s); 130.3 (2×d); 129.9 (d); 128.6 (2×d); 127.8 (s); 121.5 (s); 120.1 (d); 118.6 (d); 104.1 (d); 55.6 (q); 21.9 (q).

Стадия С. 7-Метоксинафталин-1-карбальдегид.

Продукт вышеуказанной стадии В (356 мг; 1 ммоль), ацетат палладия (4.5 мг; 0.02 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (8,2 мг; 0,02 ммоль), диметилформамид (2 мл), триэтиламин (556 мкл; 4 ммоль) и муравьиную кислоту (150 мкл; 4 ммоль) вводят в сосуд, помещенный в сушильный шкаф и очищенный аргоном. Сосуд помещают в баню, нагреваемую до 90°C в течение 1,5 ч. После охлаждения, смесь разбавляют этилацетатом и органическую фазу промывают 1М водным раствором соляной кислоты и соевым раствором, высушивают над сульфатом натрия и фильтруют. После испарения растворителя, неочищенный продукт очищают фильтрацией над нейтральным оксидом алюминия, чтобы получить титульный продукт (139 мг; 75%). Точка плавления: 65-67°C.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопический анализ (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 МГц, δ в млн.д.): 10.29 (s, 1H); 8.75 (d, J=2.6 Гц, 1H); 7.99 (d, J=8.1 Гц, 1H); 7.9 (d, J=7.1 Гц, 1H); 7.77 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.45 (dd, J=8.1 и 7.1 Гц, 1H); 7.23 (dd, J=8.9 и 2.6 Гц, 1H); 3.98 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопический анализ (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 МГц, δ в млн.д.): 194.1 (d); 160.7 (s); 138.3 (d); 135.1 (d); 132.2 (s); 130.2 (s); 129.9 (d); 129.3 (s); 122.5 (d); 119.8 (d); 103.6 (d); 55.6 (q).

Пример 2. 7-Метоксинафталин-1-карбальдегид.

Стадия А. 1-Формил-7-метоксинафталин-2-ил метансульфонат.

К раствору соединения, полученного на стадии А примера 1 (300 мг; 1.485 ммоль), в дихлорметане (5 мл) добавляют триэтиламин (250 мкл; 1.782 ммоль) и мезил хлорид (120 мкл). После перемешивания в течение одного часа, растворитель испаряют, и остаток поглощают смесью этилацетат/вода. Органическую фракцию промывают дважды водой и затем соевым раствором, высушивают над сульфатом натрия и фильтруют. Испарение растворителя приводит к чистому титульному продукту (416 мг; 95%) без необходимости для очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопический анализ (CDCl<sub>3</sub>, δ в млн.д.): 10.74 (s, 1H); 8.72 (d, J=2.4 Гц, 1H); 8.03 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.75 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.36 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.22 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 3.97 (s, 3H); 3.32 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопический анализ (CDCl<sub>3</sub>, δ в млн.д.): 190.4 (d); 161.6 (s); 153.2 (s); 136.8 (d); 133.1 (s); 130.0 (d); 128.0 (s); 121.6 (s); 120.3 (d); 118.2 (d); 104.0 (d); 55.7 (q); 38.5 (q).

Стадия В. 7-Метоксинафталин-1-карбальдегид.

Титульный продукт (84%) получают согласно способу, описанному в стадии С примера 1, начиная с продукта вышеуказанной стадии А и со времени реакции 4 ч при 90°C вместо 1,5 ч. Точка плавления: 65-67°C.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопический анализ (CDCl<sub>3</sub>, 300.13 МГц, δ в млн.д.): 10.29 (s, 1H); 8.75 (d, J=2.6 Гц, 1H); 7.99 (d, J=8.1 Гц, 1H); 7.9 (d, J=7.1 Гц, 1H); 7.77 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.45 (dd, J=8.1 и 7.1 Гц, 1H); 7.23 (dd, J=8.9 и 2.6 Гц, 1H); 3.98 (s, 3H).

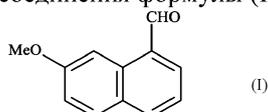
<sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопический анализ (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 МГц, δ в млн.д.): 194.1 (d); 160.7 (s); 138.3 (d); 135.1 (d); 132.2 (s); 130.2 (s); 129.9 (d); 129.3 (s); 122.5 (d); 119.8 (d); 103.6 (d); 55.6 (q).

Пример 3. 7-Метоксинафталин-1-карбальдегид.

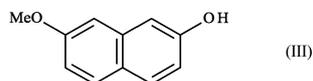
Гидрид натрия (60%; 17 мг; 0,415 ммоль) добавляют, несколькими порциями, к раствору 7-метоксинафталин-2-ола (70 мг; 0,35 ммоль) в обезвоженном диметилформамиде (1 мл), в сосуд, очищенный аргонном. После перемешивания в течение 30 мин при температуре окружающей среды, затем, несколькими порциями, добавляют тозил хлорид (190,5 мг; 0,36 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при температуре окружающей среды добавляют 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (7,1 мг; 0,017 ммоль), ацетат палладия (3,9 мг; 0,073 ммоль), триэтиламин (192 мкл; 1,38 ммоль) и муравьиную кислоту (150 мкл; 4 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 90°C в течение 1,5 ч. После охлаждения, смесь перегоняют с этилацетатом и органическую фазу промывают 1М водным раствором соляной кислоты и затем соевым раствором, высушивают над сульфатом натрия и фильтруют. После испарения растворителя, неочищенный продукт фильтруют над нейтральным оксидом алюминия (элюент: этилацетат), чтобы получить титульный продукт (61,6 мг; 95%). Точка плавления: 65-67°C.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

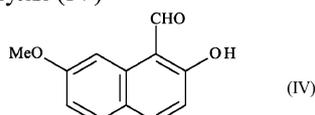
1. Способ промышленного синтеза соединения формулы (I)



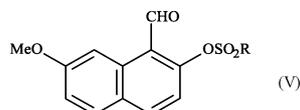
который отличается тем, что формильную группу вводят в положение 1 7-метоксинафталин-2-ола формулы (III)



чтобы получить соединение формулы (IV)



где соединение формулы (IV) подвергают реакции сульфонилирования, чтобы получить соединение формулы (V)



где R означает -CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или толильную группу; где соединение формулы (V) подвергают реакции дезоксигенирования в присутствии переходного металла и восстановителя, чтобы получить соединение формулы (I), которое выделяют в форме твердого вещества.

2. Способ по п.1, который отличается тем, что R означает -CH<sub>3</sub> или толильную группу.

3. Способ по п.1, который отличается тем, что преобразование соединения формулы (IV) в соединение формулы (V) проводят с помощью действия сульфонила хлорида, ангидрида сульфокислоты или сульфонида.

4. Способ по п.3, который отличается тем, что преобразование соединения формулы (IV) в соединении формулы (V) проводят с помощью действия сульфонила хлорида.

5. Способ по п.1, который отличается тем, что, в преобразовании соединения формулы (V) в соединении формулы (I), переходной металл представляет собой никель, палладий или платину.

6. Способ по п.1, который отличается тем, что, в преобразовании соединения формулы (V) в соединении формулы (I), переходной металл представляет собой соль палладия.

7. Способ по п.1, который отличается тем, что преобразование соединения формулы (V) в соединении формулы (I) проводят в диметилформамиде, диоксане, тетрагидрофуране или толуоле.

8. Способ по п.7, который отличается тем, что преобразование соединения формулы (V) в соединении формулы (I) проводят в диметилформамиде.

9. Способ по п.1, который отличается тем, что преобразование соединения формулы (V) в соединении формулы (I) проводят при температуре между 25 и 110°C.

10. Способ по п.9, который отличается тем, что преобразование соединения формулы (V) в соединении формулы (I) проводят при температуре между 40 и 95°C.

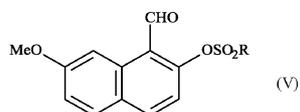
11. Способ по п.1, который отличается тем, что в преобразовании соединения формулы (V) в соединении формулы (I) восстановитель представляет собой водород.

12. Способ по п.11, который отличается тем, что водород получают разложением формиата аммония.

13. Способ по п.1, который отличается тем, что преобразование соединения формулы (V) в соединении формулы (I) проводят в присутствии палладия и водорода.

14. Способ по п.1, который отличается тем, что преобразование соединения формулы (V) в соединении формулы (I) проводят в присутствии (9,9-диметил-9Н-ксантан-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) или 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана.

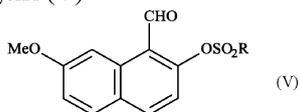
15. Соединение формулы (V)



где R означает -CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или толильную группу.

16. Соединение по п.15, которое представляет собой 1-формил-7-метоксинафталин-2-ил 4-метилбензолсульфонат; 1-формил-7-метоксинафталин-2-ил метансульфонат.

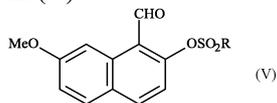
17. Применение соединения формулы (V)



где R означает -CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или толильную группу;

в синтезе 7-метоксинафталин-1-карбальдегида формулы (I) согласно способу по п.1.

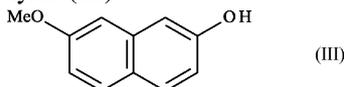
18. Применение соединения формулы (V)



где R означает -CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или толильную группу;

в синтезе агомелатина (N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамида).

19. Применение соединения формулы (III)



в синтезе 7-метоксинафталин-1-карбальдегида формулы (I) согласно способу по п.1.

