

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 527**

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)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2014 PCT/FR2014/053159**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15082849**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2014 E 14821796 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018 EP 3077355**

54 Título: **Nuevo procedimiento de síntesis de 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído y utilización en la síntesis de agomelatina**

30 Prioridad:

**05.12.2013 FR 1362200**

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

**18.05.2018**

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 2 668 527 T3

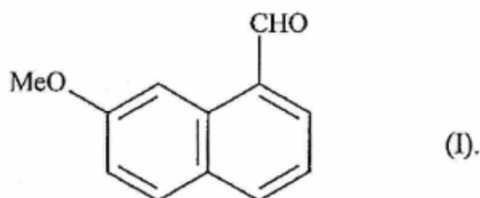
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído y utilización en la síntesis de agomelatina**

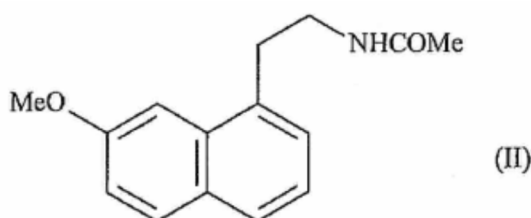
- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis industrial de 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído y a su utilización en la producción industrial de agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida.

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



10

El compuesto de la fórmula (I) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención es útil en la síntesis de agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (II):



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

En efecto, presenta la doble particularidad de ser por una parte agonista con respecto a los receptores del sistema melatonérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Estas propiedades le confieren actividad sobre el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de la depresión mayor,  
 20 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 utilización terapéutica se describen en las patentes europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

5 Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder acceder al mismo mediante un procedimiento de síntesis industrial productivo, fácilmente trasladable a escala industrial, que condujera a la agomelatina con un buen rendimiento y una excelente pureza, a partir de materias primas económicas y fácilmente accesibles.

10 La patente EP 0 447 285 describe el acceso a la agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Sin embargo, trasladado a escala industrial, rápidamente se han evidenciado las dificultades de la puesta en práctica de este procedimiento.

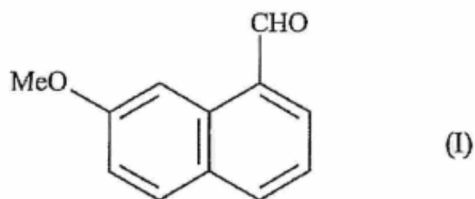
15 La literatura describe la obtención de 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído en 5 etapas a partir de 8-aminonaftalen-2-ol (Kandagatla et al. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 7125-7127) o en 3 etapas a partir de 2-(7-metoxi-1-naftil)etanol (FR 2 918 369). También se ha descrito la preparación de 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído en 4 etapas a partir de 7-metoxitetralona (Garipati et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 1421-1426). Sin embargo, la 7-metoxi-1-tetralona y el 8-aminonaftalen-2-ol son materias primas costosas y, en consecuencia, la búsqueda de nuevas vías de síntesis, en particular a partir de reactivos más baratos, sigue siendo de actualidad.

20 La solicitante ha proseguido sus investigaciones y perfeccionado una nueva síntesis industrial que conduce a la agomelatina con una pureza compatible con su utilización como principio activo farmacéutico, de forma reproducible y sin necesidad de ninguna purificación laboriosa, a partir de una materia prima más barata y más fácilmente accesible.

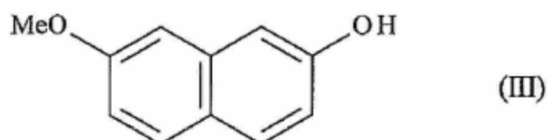
25 En particular, la solicitante ha puesto a punto actualmente un nuevo procedimiento de síntesis industrial que permite obtener 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído de forma reproducible y sin necesidad de ninguna purificación laboriosa utilizando como materia prima 7-metoxinaftalen-2-ol. Esta nueva materia prima presenta la ventaja de ser simple, fácilmente accesible en grandes cantidades a menor coste.

30 El 7-metoxinaftalen-2-ol tiene además la ventaja de poseer en su estructura un núcleo naftalénico, lo que evita integrar en la síntesis una etapa de aromatización, etapa que siempre es delicada desde el punto de vista industrial.

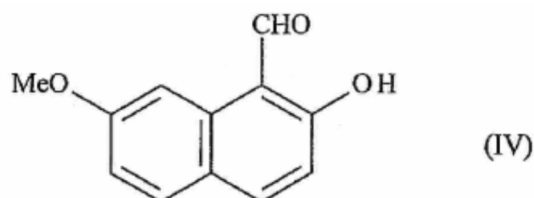
Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



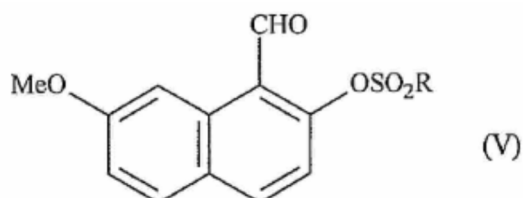
caracterizado porque se somete a reacción 7-metoxinaftalen-2-ol, de fórmula (III):



- 5 sobre el cual se lleva a cabo una reacción de formilación en la posición 1 del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (IV):



compuesto de fórmula (IV) que se somete a una reacción de sulfonilación para obtener el compuesto de fórmula (V):



- 10 donde R representa un grupo -CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o toluilo;

compuesto de fórmula (V) que se somete a una reacción de desoxigenación en presencia de un metal de transición y un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

- 15 El compuesto de fórmula (III) es un producto comercial o fácilmente accesible para los especialistas mediante reacciones químicas clásicas o descritas en la literatura.

R representa preferentemente un grupo -CH<sub>3</sub> o toluilo.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, la transformación del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV) consiste en la acción de ortoformiato de etilo en presencia de anilina, seguida de una hidrólisis de la imina intermedia obtenida.

- 5 En el procedimiento de acuerdo con la invención, la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) consiste en una etapa de sulfonilación realizada gracias a la acción de un cloruro de sulfonilo, un anhídrido sulfónico o una sulfonimida. Según una forma de realización preferente, esta etapa de sulfonilación se realiza gracias a la acción de un cloruro de sulfonilo y en particular cloruro de tosilo o cloruro de mesilo.
- 10

En el procedimiento de acuerdo con la invención, la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) consiste en una etapa de desoxigenación en presencia de un metal de transición y de un agente reductor.

- Preferentemente, el metal de transición es níquel, paladio o platino. El metal de transición puede estar en forma de sal o en forma de un cuerpo simple.
- 15

Preferiblemente, la sal de metal de transición es una sal de níquel o una sal de paladio, en especial una sal de paladio.

- Ventajosamente, el agente reductor es un hidruro, tal como borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio; o un aminoborano, tal como dimetilaminoborano; o un alcoxilano, tal como dimetoximetilsilano; o un alquilsilano, tal como trietilsilano; o un metal alcalinotérreo, tal como magnesio; o dihidrógeno. Preferentemente, el agente reductor es dihidrógeno, que se utiliza directamente en su forma gaseosa o se obtiene indirectamente por descomposición de formiato de amonio. Preferiblemente, el agente reductor es dihidrógeno obtenido por descomposición de formiato de amonio.
- 20
- 25

Según otra forma de realización preferente, la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) consiste en una etapa de desoxigenación en presencia de níquel, en particular una sal de níquel, y de un hidruro, preferiblemente borohidruro de sodio.

- 30 Según otra forma de realización preferente, la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) consiste en una etapa de desoxigenación en presencia de paladio y de dihidrógeno.

De acuerdo con otra forma de realización preferente, la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) consiste en una etapa de desoxigenación en presencia de paladio y de un metal alcalinotérreo, preferiblemente magnesio. Ventajosamente, la reacción de transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) se realiza en dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano y tolueno, y más preferiblemente en dimetilformamida.

Preferentemente, la reacción de transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo entre 25°C y 110°C, más particularmente entre 40°C y 95°C.

De acuerdo con otra forma de realización preferente, la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) consiste en una etapa de desoxigenación en presencia de un metal de transición, de un agente reductor y de un ligando. El ligando puede ser un ligando fosfina o un ligando diaminocarbeneo, más preferiblemente un ligando fosfina y en particular 1,3-bis(difenilfosfino)propano o (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano).

Una variante ventajosa del procedimiento de síntesis industrial consiste en que la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (I) se realiza directamente, llevándose a cabo dicha reacción de sulfonilación y dicha reacción de desoxigenación en presencia de un metal de transición en "one-pot" (en un solo recipiente).

Este procedimiento es particularmente interesante por las siguientes razones:

- permite obtener el compuesto de fórmula (I) a escala industrial con buenos rendimientos a partir de una materia prima simple y poco costosa;
- permite evitar una reacción de aromatización, puesto que el núcleo naftalénico está presente en el sustrato inicial;
- permite obtener agomelatina a partir de 7-metoxinaftalen-2-ol con un número reducido de etapas.

Los compuestos de fórmula (V) obtenidos de acuerdo con el procedimiento de la invención son nuevos y útiles como intermedios de síntesis de la agomelatina y del compuesto de fórmula (I).

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

- 4-metilbencenosulfonato de 1-formil-7-metoxinaftalen-2-ilo;
- metanosulfonato de 1-formil-7-metoxinaftalen-2-ilo.

En caso dado, el compuesto de fórmula (I) así obtenido se somete a una serie de reacciones químicas clásicas (por ejemplo: reducción del aldehído en alcohol primario, cianuración, reducción y acetilación de la amina primaria obtenida) para obtener la agomelatina de fórmula (II).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

Los intermedios de síntesis se han aislado y caracterizado sistemáticamente con el fin de validar bien las vías de reacción. No obstante, los procedimientos se pueden optimizar considerablemente limitando la cantidad de intermedios aislados.

Las estructuras de los compuestos descritos se han confirmado mediante las técnicas espectroscópicas usuales: RMN de protón (s = singlete; d = doblete; dd = doblete de dobletes); RMN de carbono (s = singlete; d = doblete; q = cuadruplete).

### **Ejemplo 1: 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído**

#### *15 Fase A: 2-hidroxi-7-metoxinaftalen-1-carbaldehído*

En un matraz equipado con refrigerante se introduce 7-metoxinaftalen-2-ol (3,5 g; 20,11 mmol), ortoformiato de etilo (3,51 ml; 21,12 mmol) y anilina (1,83 ml; 20,11 mmol). Después de 20 horas de agitación a reflujo y refrigeración, el sólido se tritura en una solución etanólica de ácido clorhídrico 2M (20 ml). Después de 30 minutos de agitación a 60°C y refrigeración, el sólido se recoge por filtración para a continuación lavarlo con agua y secarlo por azeotropía con etanol y se utiliza directamente sin ninguna purificación adicional (2,95 g; 73%).

Análisis espectroscópico RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm): 13,17 (s, 1H); 10,74 (s, 1H); 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,07 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 3,95 (s, 3H).

#### *Fase B: 4-metilbencenosulfonato de 1-formil-7-metoxinaftalen-2-ilo*

A una solución del producto de la Fase A precedente (1 g; 4,95 mmol) en diclorometano (20 ml) se añade trietilamina (826 µl; 5,94 mmol) y cloruro de tosilo (0,99 g; 5,2 mmol). Después de 24 horas de agitación, el disolvente se evapora y el residuo se recoge después en una mezcla agua/acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución diluida de ácido clorhídrico, agua y salmuera, después

se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. La evaporación de los disolventes proporciona un producto bruto, que se purifica por recristalización en acetato de etilo caliente, para obtener el producto indicado en el título (1,132 g; 65%).

Punto de fusión: 147-148°C

5 Análisis espectroscópico RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm): 10,41 (s, 1H); 8,68 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,19 (dd, J = 8, 9 y 2,6 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8, 9 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 2,45 (s, 3H).

10 Análisis espectroscópico RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm): 190,3 (d); 161,5 (s); 154,3 (s); 146,4 (s); 136,4 (d); 132,8 (s); 131,5 (s); 130,3 (2 x d); 129,9 (d); 128,6 (2 x d); 127,8 (s); 121, 5 (s); 120,1 (d); 118,6 (d); 104,1 (d); 55,6 (q); 21,9 (q).

#### *Fase C: 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído*

En un matraz introducido en el horno y purgado con argón se introduce el producto de la Fase B precedente (356 mg; 1 mmol), acetato de paladio (4,5 mg; 0,02 mmol),  
15 1,3-bis(difenilfosfino)propano (8,2 mg; 0,02 mmol), dimetilformamida (2 ml), trietilamina (556 µl; 4 mmol) y ácido fórmico (150 µl; 4 mmol). El matraz se coloca en un baño calentado a 90°C durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluye en acetato de etilo y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1M y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después  
20 de evaporación del disolvente, el producto bruto se purifica por filtración sobre alúmina neutra para obtener el producto indicado en el título (139 mg; 75%).

Punto de fusión: 65-67°C

25 Análisis espectroscópico RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300,13 MHz, δ en ppm): 10,29 (s, 1H); 8,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,9 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,45 (dd, J = 8,1 y 7,1 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 8,9 y 2,6 Hz, 1H); 3,98 (s, 3H).

30 Análisis espectroscópico RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz, δ en ppm): 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).

#### **Ejemplo 2: 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído**

*Fase A: metanosulfonato de 1-formil-7-metoxinaftalen-2-ilo*



A una solución del compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 (300 mg; 1,485 mmol) en diclorometano (5 ml) se añade trietilamina (250  $\mu$ l; 1,782 mmol) y cloruro de mesilo (120  $\mu$ l). Después de una hora de agitación, el disolvente se evapora y el residuo se recoge en una mezcla acetato de etilo/agua. La fracción orgánica se lava  
 5 dos veces con agua y después con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. La evaporación del disolvente proporciona el producto indicado en el título limpio (416 mg; 95%) sin necesidad de purificación.

Análisis espectroscópico RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm): 10,74 (s, 1H); 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H);  
 10 7,22 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,32 (s, 3H).

Análisis espectroscópico RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm): 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).

#### *Fase B: 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído*

15 El producto del título (84%) se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Fase C del Ejemplo 1 a partir del producto de la Fase A precedente y un tiempo de reacción de 4 horas a 90°C en lugar de 1,5 horas.

Punto de fusión: 65-67°C.

Análisis espectroscópico RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300,13 MHz,  $\delta$  en ppm): 10,29 (s, 1H);  
 20 8,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,9 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,45 (dd, J = 8,1 y 7,1 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 8,9 y 2,6 Hz, 1H); 3,98 (s, 3H).

Análisis espectroscópico RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$  en ppm): 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  
 25 (d); 103,6 (d); 55,6 (q).

#### **Ejemplo 3: 7-metoxinaftalen-1-carbaldehído**

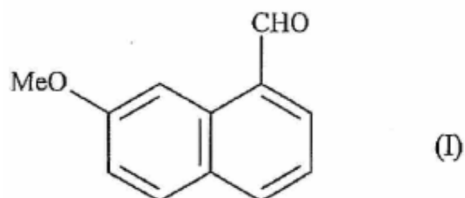
En un matraz purgado con argón, a una solución de 7-metoxinaftalen-2-ol (70 mg; 0,35 mmol) en dimetilformamida anhidra (1 ml) se añade, en varias porciones, hidruro de sodio (60%; 17 mg; 0,415 mmol). Después de 30 minutos de agitación a  
 30 temperatura ambiente, se añade cloruro de tosilo en varias porciones (190,5 mg; 0,36 mmol). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se añade 1,3-bis(difenilosfino)propano (7,1 mg; 0,017 mmol), acetato de paladio (3,9 mg; 0,073 mmol), trietilamina (192  $\mu$ l; 1,38 mmol) y ácido fórmico (150  $\mu$ l; 4 mmol) y la

mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluye en acetato de etilo y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1M y después se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Después de evaporación del disolvente, el producto bruto  
5 se filtra sobre alúmina neutra (eluyente: acetato de etilo) para obtener el producto indicado en el título (61,6 mg; 95%).

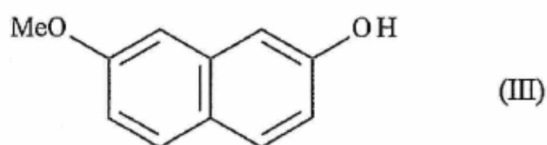
Punto de fusión: 65-67°C.

### Reivindicaciones

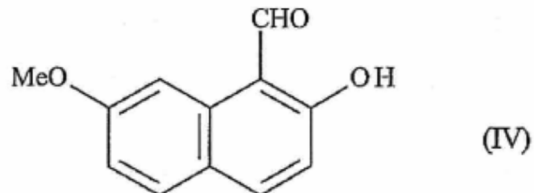
1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



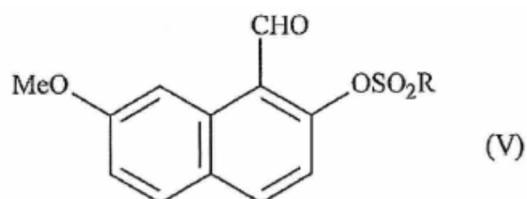
- 5 caracterizado porque se somete a reacción 7-metoxinaftalen-2-ol de fórmula (III):



sobre el cual se introduce un grupo formilo en la posición 1 para obtener el compuesto de fórmula (IV):



- 10 compuesto de fórmula (IV) que se somete a una reacción de sulfonilación para obtener el compuesto de fórmula (V):



donde R representa un grupo -CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o toluilo;

- 15 compuesto de fórmula (V) que se somete a una reacción de desoxigenación en presencia de un metal de transición y un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

2. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que R representa un grupo -CH<sub>3</sub> o toluilo.
- 5 3. 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 realiza por la acción de un cloruro de sulfonilo, de un anhídrido sulfónico o de una sulfonimida.
- 10 4. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 3, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) se realiza por la acción de un cloruro de sulfonilo.
- 15 5. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque, durante la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I), el metal de transición es níquel, paladio o platino.
6. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque, durante la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I), el metal de transición es una sal de paladio.
- 20 7. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) se realiza en dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano o tolueno.
- 25 8. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 7, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) se realiza en dimetilformamida.
9. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) se realiza entre 25°C y 110°C.
- 30 10. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 9, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) se realiza entre 40°C y 95°C.

11. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque, durante la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I), el agente reductor es dihidrógeno.
- 5 12. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque el dihidrógeno se obtiene por descomposición de un formiato de amonio.
13. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (I) se realiza 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 (V) en el compuesto de fórmula (I) se realiza en presencia de (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) o 1,3-bis(difenilfosfino)-propano.
- 15 15. Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1, para su uso como intermedio de síntesis del compuesto de fórmula (I).
16. Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 15, para su uso como intermedio de síntesis de agomelatina, de fórmula (II).
- 20 17. Compuesto de fórmula (V) según las reivindicaciones 15 y 16 seleccionado entre los siguientes compuestos:
- 4-metilbencenosulfonato de 1-formil-7-metoxinaftalen-2-ilo;
  - metanosulfonato de 1-formil-7-metoxinaftalen-2-ilo.
- 25 18. Utilización del compuesto de fórmula (V) según las reivindicaciones 15 a 17 en la síntesis del compuesto de fórmula (I).
19. Utilización del compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 18 en la síntesis de agomelatina, de fórmula (II).
- 20 20. Utilización del compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 1 en la síntesis del compuesto de fórmula (I).
- 30

21. Utilización del compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 20 en la síntesis de agomelatina, de fórmula (II).
  22. Procedimiento de síntesis de agomelatina a partir del compuesto de fórmula (V), caracterizado porque el compuesto de fórmula (V) se obtiene mediante el procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 5