



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104122

(13) C2

(51) МПК

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/37 (2006.01)

C07C 255/40 (2006.01)

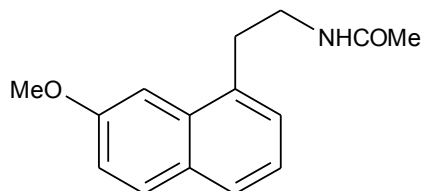
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 09590	(72) Винахідник(и):	Зард Самір (FR), Сіре Беатріс (FR), Бумедьєн Мехді (FR)
(22) Дата подання заявки:	04.01.2012	(73) Власник(и):	ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.12.2013	(74) Представник:	Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11.00024	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 0447285 A1, 18.09.1991 EP 1564202 A1, 17.08.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	05.01.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	FR		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.09.2013, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.12.2013, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/FR2012/000005, 04.01.2012		

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ АГОМЕЛАТИНУ**(57) Реферат:**

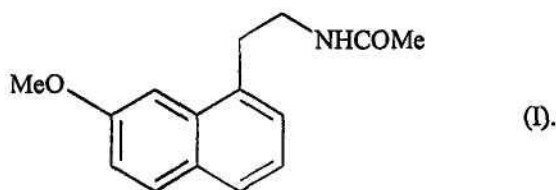
Спосіб промислового синтезу сполуки формули (I)



(I).

UA 104122 C2

Даний винахід стосується нового способу промислового синтезу агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду формули (I):



5

Агомелатин, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, має цінні фармакологічні властивості.

Фактично він має подвійні характеристики, з одного боку, будучи агоністом рецепторів мелатонінергічної системи і, з іншого боку, будучи антагоністом рецептора 5-HT_{2C}. Зазначені властивості забезпечують його активність у центральній нервовій системі і, зокрема, у лікуванні значної депресії, сезонних афективних розладів, порушень сну, серцево-судинних захворювань, захворювань системи травлення, безсоння і втоми, викликаних зміною часових поясів, порушень апетиту і ожиріння.

Агомелатин, його приготування і терапевтичне застосування були описані в Європейських патентах EP 0 447 285 і EP 1 564 202.

Беручи до уваги фармацевтичну цінність цієї сполуки, дуже важливою є можливість виробляти її, використовуючи ефективний промисловий спосіб синтезу, який може бути легко перенесений у промисловий масштаб і який забезпечує одержання агомелатину з гарним виходом і відмінною чистотою.

У Європейському патенті EP 0 447 285 описується виробництво агомелатину за вісім етапів, починаючи з 7-метокси-1-тетралону.

У європейському патенті EP 1 564 202 заявник розробив новий, набагато ефективніший і такий спосіб, який може застосовуватись у промисловості, шлях синтезу, який складається тільки з чотирьох етапів, починаючи з 7-метокси-1-тетралону, що дає можливість одержати агомелатин способом з високою відтворюваністю у чітко визначеній кристалічній формі.

Проте, на даний час ще є актуальним пошук нових шляхів синтезу, зокрема, тих, які розпочинаються з початкових матеріалів, які є дешевшими за 7-метокси-1-тетралон.

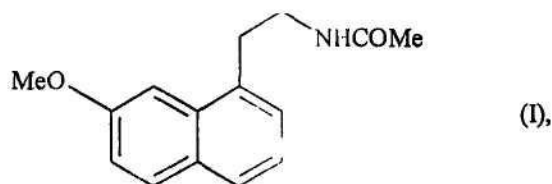
Заявник продовжував свої дослідження і розробив новий спосіб синтезу агомелатину, починаючи з алілціаніду і сполуки ксантогенату: ці нові початкові матеріали мають перевагу в тому, що вони прості і їх легко одержувати у великих кількостях з меншими витратами.

Цей шлях синтезу заснований на проведенні вільно-радикальних реакцій, які не дуже широко використовуються, але, однак, є дуже ефективними. Конвертування цих реакцій у промисловий масштаб з використанням потокових реакторів є перспективним, оскільки контролювати поширення ланцюгової реакції стає простіше.

Більше того, цей новий спосіб робить можливим одержання агомелатину відтворюваним способом і не вимагає трудомісткого очищення, з чистотою, сумісною з його застосуванням як фармацевтично активного інгредієнта. Дійсно, агомелатин може, відповідно, бути синтезований за 6 етапів, під час яких виділяють тільки дві проміжні речовини.

Зокрема, даний винахід стосується способу промислового синтезу сполуки формули (I):

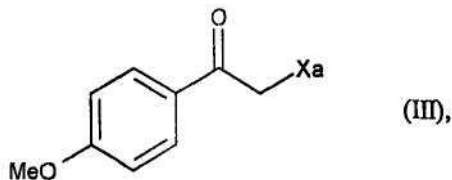
40



причому спосіб відрізняється тим, що алілціанід формули (II):

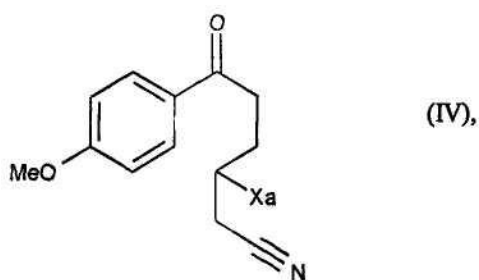


вступає в реакцію, у присутності вільно-радикального ініціатора, зі сполукою формули (III):



5

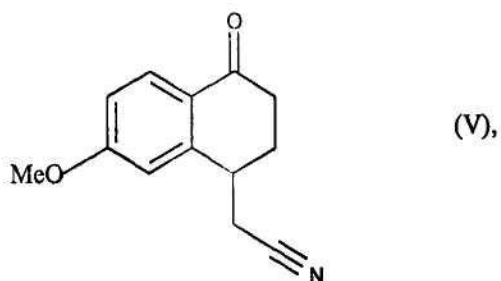
де Xa являє собою групу -S-C(S)-OR, в якій R являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆) алкільну групу, з одержанням сполуки формули (IV):



10

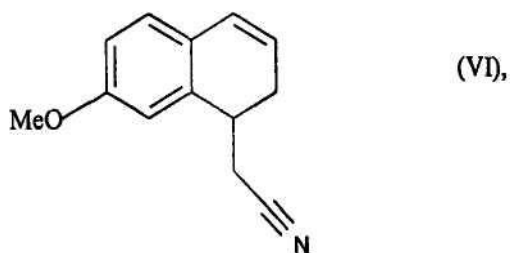
де Xa є таким, як визначено вище, причому остання сполука може бути, необов'язково, виділеною перед тим, як піддаватись реакції циклізації у присутності вільно-радикального ініціатора, щоб утворити сполуку формули (V):

15



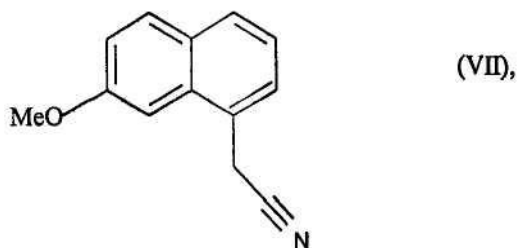
при цьому, ця сполука формули (V) також, необов'язково, може бути виділеною, яку піддають реакції відновлення-дегідратації з одержанням сполуки формули (VI):

20



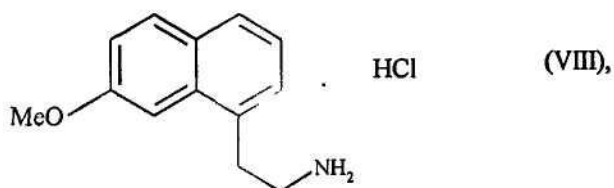
яку потім піддають реакції ароматизації з одержанням сполуки формули (VII):

25



яку піддають відновленню з використанням водню у присутності нікелю Ренея в полярному протонному середовищі і реакції з оцтовим ангідридом з одержанням сполуки формули (I), яку

У переважному варіанті втілення винаходу, сполуку формули (VII) потім піддають відновленню з використанням водню у присутності нікелю Ренея в середовищі аміачного етанолу, а потім, використовуючи соляну кислоту, перетворюють на сіль з одержанням сполуки формули (VIII):



яку послідовно піддають дії ацетату натрію, а потім - оцтового ангідриду, з одержанням сполуки формули (I), яку виділяють у вигляді твердої речовини.

Необов'язково сполуку формули (VII) можна піддавати відновленню за допомогою водню у присутності нікелю Ренея у середовищі, яке містить оцтовий ангідрид в полярному протонному середовищі, з одержанням сполуки формули (I), яку виділяють у вигляді твердої речовини.

У переважній сполуці формули (III) Ха являє собою групу -S-C(S)-OC₂H₅.

У способах згідно з винаходом ініціацію вільно-радикальних реакцій здійснюють термічними способами. Переважно реакційну суміш нагрівають до температури від 50 °C до 140 °C. Навіть більш переважно циклізацію здійснюють за температури від 130 до 135 °C.

Пероксиди є вільно-радикальними ініціаторами, які є особливо придатними для проведення етапу додавання сполуки формули (II) до сполуки формули (III) або для виконання циклізації сполуки формули (IV) з утворенням сполуки формули (V). Як приклад, можна назвати, зокрема, діізобутирил пероксид, куміл пероксинеодеканоат, трет-аміл пероксинеодеканоат, ди(2-етилгексил) пероксидикарбонат, трет-бутил пероксинеодеканоат, дибутил пероксидикарбонат, дицетил пероксидикарбонат, диміристил пероксидикарбонат, трет-бутил пероксинеогептаноат, трет-аміл пероксипівалат, дидеканоїл пероксид, трет-аміл перокси-2-етилгексаноат, трет-бутил пероксиізобутират, 1,4 ди(трет-бутилпероксикарбо)циклогексан, трет-бутил пероксиацетат, трет-бутил пероксибензоат, ди-трет-аміл пероксид, трет-бутил куміл пероксид, біс(трет-бутил) пероксид, дикуміл пероксид, дилауроїл пероксид (ДЛП) або ди(4-трет-бутилциклогексил) пероксидикарбонат.

Переважаю реакцію ініціюють у присутності дилауроїлу пероксиду.

Кількість дилауроїлу пероксиду, яка використовується в циклізації, переважно становить від 1 до 2,5 еквівалентів.

У переважному варіанті втілення винаходу дилауроїл пероксид додають до середовища поетапно.

Реакції приєднання і/або циклізації проводять в розчиннику, який зазвичай використовується в хімії вільних радикалів, такому як 1,2-дихлоретан, дихлорметан, бензол, толуол, трифторметилбензол, хлорбензол, гексан, циклогексан, гептан, октан, етилацетат, трет-бутиловий спирт та їх суміші. На етапі додавання сполуки формули (II) до сполуки формули (III) перевагу віддають використанню етилацетату, в той час як циклізацію сполуки формули (IV) з утворенням сполуки формули (V) переважно проводили у хлорбензолі, етилацетаті або етилбутираті. В цій останній реакції особливо переважним є хлорбензол.

Перетворення сполуки формули (V) на сполуку формули (VI) переважно проводили у присутності кислоти Льюїса, такої як ізопропоксид алюмінію або ізопропоксид самарію. Крім

того, зазначене перетворення переважно проводили в спирті (первинному або вторинному), а навіть більш переважно - в ізопропанолі.

Переважно каталітичну кількість р-толуолсульфонової кислоти додали до суміші тоді, коли весь тетралон (V) був спожитий наприкінці перетворення сполуки формули (V) на сполуку формули (VI).

Ароматизацію сполуки (VI) здійснили у присутності хінону, переважно - у присутності 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону (ДДХ) або тетрахлоробензохінону (ТХХ). Навіть більш переважно ароматизацію здійснили у присутності ТХХ під час кипіння толуолу.

Сполука формули (II) є доступною фахівцям у даній галузі техніки за допомогою звичайних хімічних реакцій і/або хімічних реакцій, описаних в літературі.

Цей спосіб є особливо цінним з наступних причин:

- він дозволяє одержати сполуку формули (I) у промисловому масштабі з хорошим виходом, починаючи з простого дешевого початкового матеріалу;

- тільки проміжні речовини з формулами (VI) і (VII) потребують етапу очищення і виділення.

Сполуки з формулами (V) і (VI), одержані згідно зі способом за винаходом, є новими і придатними як проміжні сполуки у синтезі агомелатину.

Приклади, наведені нижче, ілюструють винахід, жодним чином не обмежуючи його.

З метою затвердження шляху реакції проміжні речовини синтезу систематично виділяли і характеризували. Однак, можна значно оптимізувати процедури шляхом обмеження кількості виділених проміжних речовин. Відповідно, Приклад 2, наведений нижче, відповідає тому ж самому шляху реакції, який використовується у Прикладі 1, але з тією різницею, що виділяють тільки (7-метокси-1,2-дигідро-1-нафтил)ацетонітрil і (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрil.

Приклад 1: N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід

Етап А: S-[1-(ціанометил)-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутил]-О-етил дитіокарбонат

Розчин алілціаніду (4,8 мл, 60,0 ммоль) і S-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-О-етил дитіокарбонату [S-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-О-етил дитіокарбонат одержують згідно з методикою, описаною в роботі Batanero, B. et al., J. Org. Chem. 2001, 66, 320.] (8,1 г, 30,0 ммоль) в етилацетаті (30 мл) нагрівають до кипіння протягом 15 хвилин в атмосфері азоту. Спершу до киплячого розчину додають кількість дилауроїлу пероксиду (10 моль%). Через 1 годину 30 хвилин також вводять іншу кількість дилауроїлу пероксиду (5 моль%). Коли реагенти споживаються повністю, суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і концентрують під зниженим тиском. Неочищену суміш потім очищають за допомогою колонкової флеш-хроматографії (петролейний ефір-етил ацетат: від 95-5 до 80-20) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла з виходом 98 %. ^1H ЯМР (δ , част/млн), (CDCl_3) 400 МГц) 7,93 (м, 2H, CH-4), 6,93 (м, 2H, CH-3), 4,67-4,57 (м, 2H, CH₂-13), 3,99 (м, 1H, CH-9), 3,87 (с, 3H, CH₃-1), 3,15 (т, 2H, J=7,3 Гц, CH₂-7), 2,95 (дд, 2H, J=17,0, 6,0 Гц, CH₂-10), 2,41-2,31 (м, 1H, CH₂-8), 2,19-2,08 (м, 1H, CH₂-8), 1,41 (т, 3H, J=7,1 Гц, CH₃-14).

Етап Б: (7-метокси-4-оксо-1,2,3, 4-тетрагідро-1-нафтил)ацетонітрil

Сполуку з Етапу А, яку використовують безпосередньо без очищення, знову розчиняють в хлорбензолі (900 мл) і розчин кип'ятять протягом 15 хвилин в атмосфері азоту. Потім до киплячого розчину поступово додають дилауроїлу пероксид (10 моль% кожні 10 хвилин). Після завершення реакції суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і концентрують під зниженим тиском. Потім, для того, щоб викликати осадження значної частини сполук ділауроїлу пероксиду, вводять ацетонітрil. Суміш потім фільтрують, концентрують під зниженим тиском і очищають за допомогою колонкової флеш-хроматографії (петролейний ефір-етил ацетат: 60-40) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини з виходом 40 %.

МСВР (EI, м/з) Розрах. для C₁₃H₁₃NO₂: 215,0946; знайдено: 215,0946.

Етап В: (7-метокси-1,2-дигідро-1-нафтил)ацетонітрil

Ізопропоксид алюмінію (2,05 г, 10,0 ммоль) додають до розчину сполуки, одержаної на Етапі Б (680 мг, 3,15 ммоль), в ізопропанолі (15 мл) за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш кип'ятять. Коли реагенти споживаються повністю, додають декілька кристалів моногідрату р-толуолсульфонової кислоти і на верхній частині колби встановлюють апарат Діна-Старка. Суміш знову кип'ятять протягом 1 години, упродовж якої ізопропанол поступово замінюється толуолом за допомогою апарату Діна-Старка. Потім додають розчин 1N HCl і одержані в результаті фази розділяють. Водну фазу екстрагують етилацетатом, органічні фази промивають насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим розчином NaCl, потім висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (петролейний ефір-етил ацетат: 80-20) з одержанням зазначеного в

заголовку продукту у вигляді масла з виходом 85 %. MCBP (EI, м/з) Розрах. для $C_{13}H_{13}NO$: 199,0997; знайдено: 199,1001.

Етап Г: (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрил

Спосіб А:

- 5 До розчину сполуки, одержаної на Етапі В (1,0 г, 5,0 ммоль), в дихлорметані (50 мл) за температури навколишнього середовища додають ДДХ (1,4 г, 6,0 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 діб і потім промивають насиченим розчином $NaHCO_3$. Водну фазу екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають насиченим розчином $NaCl$, висушують над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають за допомогою
- 10 колонкової хроматографії (петролейний ефір-етил ацетат: 80-20) з одержанням зазначеного в заголовку продукту у вигляді твердої речовини з виходом 55 %.

Спосіб Б:

- До розчину ТХХ (615 мг, 2,5 ммоль) в толуолі (1,5 мл), нагрітого до температури 80 °С, додають сполуку, одержану на Етапі В (462 мг, 2,3 ммоль), розчинену в толуолі (3,5 мл). Суміш
- 15 потім кип'ятять протягом 2,5 годин, а потім розбавляють водою і екстрагують петролейним ефіром. Органічну фазу промивають розчином $NaOH$ (30 % за масою) і водою, а потім висушують над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (петролейний ефір-етил ацетат 80-20) з одержанням зазначеного в заголовку продукту у вигляді твердої речовини з виходом 61 %.

- 20 MCBP (EI, м/з) Розрах. для $C_{13}H_{11}NO$: 197,0841; знайдено: 197,0838.

Етап Д: N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід

Реакцію проводили в більшій партії для того, щоб оптимізувати вихід одержаного продукту:

- 136 г нікелю Ренея, 2,06 л етанолу і 0,23 л води вводять в реактор місткістю 8 л. Під час перемішування за температури 70 °С і під тиском 30 бар в атмосфері водню повільно додають
- 25 сполуку, одержану на Етапі Г (0,8 кг), розчинену в оцтовому ангідриді (2,4 л). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішують протягом 1 години в атмосфері водню під тиском 30 бар, потім знижують тиск у реакторі і фільтрують розчини. Після концентрування суміші залишок кристалізують із суміші етанол/вода 35/65 з одержанням зазначеного в заголовку продукту з виходом 89 % і з хімічною чистотою більше ніж 99 %.

- 30 Температура плавлення: 108 °С

Приклад 2: N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід

Етап А: (7-метокси-1,2-дигідро-1-нафтил)ацетонітрил

- Розчин аліліаніду (6,75 мл, 84,0 ммоль) і S-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-О-етил дитіокарбонату¹ (11,3 г, 42,0 ммоль) в етилацетаті (45 мл) нагрівають до кипіння протягом 15
- 35 хвилин в атмосфері азоту. Спочатку до киплячого розчину додають кількість дилауроїлу пероксиду (10 моль%). Через 1 годину 30 хвилин також вводять іншу кількість дилауроїлу пероксиду (5 моль%). Коли регенти споживаються повністю, суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і концентрують під зниженим тиском. Неочищену суміш знову розчиняють у хлорбензолі (640 мл) і розчин кип'ятять протягом 15 хвилин в атмосфері азоту. Потім до киплячого розчину поступово додають дилауроїлу пероксид (10
- 40 моль% кожні 10 хвилин). Після завершення реакції суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і концентрують під зниженим тиском. Потім, для того, щоб викликати осадження значної частини сполук дилауроїлу пероксиду, вводять ацетонітрил. Суміш потім фільтрують і концентрують під зниженим тиском. Половину неочищеного масла, одержаного таким чином, знову розчиняють в ізопропанолі (100 мл) за температури
- 45 навколишнього середовища у присутності ізопропоксиду алюмінію (13,6 г, 66,6 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять. Коли реагенти споживаються повністю, додають декілька кристалів моногідрату p-толуолсульфонової кислоти і на верхній частині колби встановлюють апарат Діна-Старка. Суміш знову кип'ятять протягом 2 годин, упродовж яких ізопропанол поступово
- 50 замінюється толуолом за допомогою апарату Діна-Старка. Потім додають розчин 1N HCl і одержані в результаті фази розділяють. Водну фазу екстрагують етилацетатом, органічні фази промивають насиченим розчином $NaHCO_3$ і насиченим розчином $NaCl$, потім висушують над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (петролейний ефір-етил ацетат: 80-20) з одержанням зазначеного в
- 55 заголовку продукту у вигляді масла з виходом 24 %. MCBP (EI, м/з) Розрах. для $C_{13}H_{13}NO$: 199,0997; знайдено: 199,1001.

Етап Б: (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрил

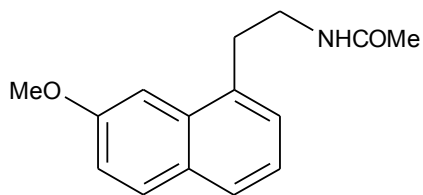
Процедура аналогічна Етапу Г Прикладу 1.

Етап В: N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід

- 60 Процедура аналогічна Етапу Д Прикладу 1.

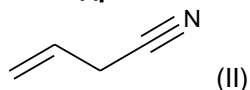
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб промислового синтезу сполуки формули (I):



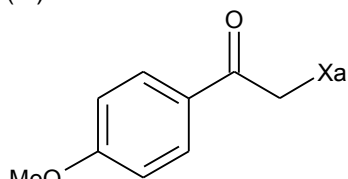
5 , (I)

який відрізняється тим, що алілціанід формули (II):



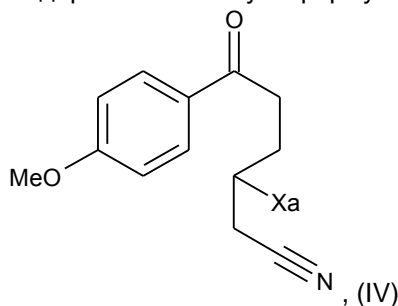
(II)

піддають реакції, у присутності вільнорадикального ініціатора, зі сполукою формули (III):



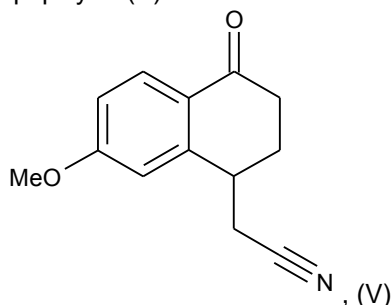
10 , (III)

де Ха являє собою групу -S-C(S)-OR, в якій R являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, з одержанням сполуки формули (IV):



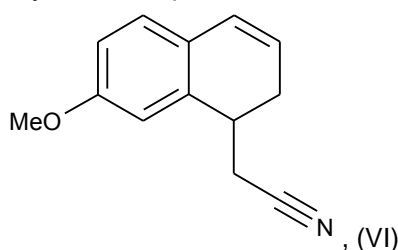
, (IV)

15 де Ха є таким, як визначено вище, причому останню сполуку можуть, необов'язково, виділяти перед тим, як піддавати реакції циклізації у присутності вільнорадикального ініціатора, щоб утворити сполуку формули (V):



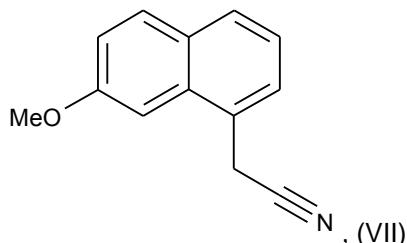
, (V)

20 причому цю сполуку формули (V) також, необов'язково, можуть виділяти, яку піддають реакції відновлення-дегідратації з одержанням сполуки формули (VI):



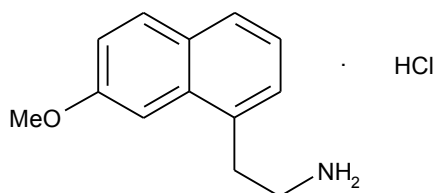
, (VI)

яку потім піддають реакції ароматизації з одержанням сполуки формули (VII):



яку піддають відновленню з використанням водню у присутності нікелю Ренея в полярному протонному середовищі і реакції з оцтовим ангідридом з одержанням сполуки формули (I), яку виділяють у вигляді твердої речовини.

2. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (VII) потім піддають відновленню з використанням водню у присутності нікелю Ренея в середовищі аміачного етанолу, а потім, використовуючи соляну кислоту, перетворюють на сіль з одержанням сполуки формули (VIII):



яку послідовно піддають дії ацетату натрію, а потім оцтовому ангідриду з одержанням сполуки формули (I), яку виділяють у вигляді твердої речовини.

3. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (VII) піддають відновленню за допомогою водню у присутності нікелю Ренея в середовищі, яке містить оцтовий ангідрид в полярному протонному середовищі, з одержанням сполуки формули (I), яку виділяють у вигляді твердої речовини.

4. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що група X=S-C(S)-OC₂H₅.

5. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що вільнорадикальні реакції ініціюють термічними способами за температури від 50 до 140 °C.

6. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що циклізацію сполуки формули (IV) здійснюють за температури від 130 до 135 °C.

7. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що етап додавання сполуки формули (II) до сполуки формули (III) і етап циклізації сполуки формули (IV) ініціюють у присутності дилауроїлу пероксиду.

8. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що етап додавання сполуки формули (II) до сполуки формули (III) здійснюють у хлорбензолі.

9. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що етап циклізації продукту приєднання формули (IV) з утворенням сполуки формули (V) здійснюють в етилацетаті.

10. Спосіб синтезу за п. 1, який **відрізняється** тим, що перетворення сполуки формули (V) на сполуку формули (VI) здійснюють у присутності ізопропоксиду алюмінію.

11. Спосіб синтезу за п. 1, який **відрізняється** тим, що перетворення сполуки формули (V) на сполуку формули (VI) здійснюють в ізопропанолі.

12. Спосіб синтезу за п. 1, який **відрізняється** тим, що каталітичну кількість р-толуолсульфонової кислоти додають до суміші наприкінці перетворення сполуки формули (V) на сполуку формули (VI).

13. Спосіб синтезу за п. 1, який **відрізняється** тим, що ароматизацію сполуки формули (VI) здійснюють у присутності хінону.

14. Спосіб синтезу за п. 1, який **відрізняється** тим, що ароматизацію сполуки формули (VI) здійснюють у присутності тетрахлорбензохінону (ТХХ) під час кипіння толуолу.

15. Сполука формули (V) за п. 1 для використання як проміжної сполуки в синтезі агомелатину.

16. Застосування сполуки формули (V) за п. 15 в синтезі агомелатину.
17. Сполука формули (VI) за п. 1 для використання як проміжної сполуки в синтезі агомелатину.
18. Застосування сполуки формули (VI) за п. 17 в синтезі агомелатину.
- 5 19. Спосіб синтезу агомелатину за п. 1, починаючи із сполуки формули (V), який **відрізняється** тим, що сполуку формули (V) одержують відповідно із способом синтезу за будь-яким із пп. 1-10.
- 10 20. Спосіб синтезу агомелатину за п. 1, починаючи із сполуки формули (VI), який **відрізняється** тим, що сполуку формули (VI) одержують відповідно до способу синтезу за будь-яким із пп. 1-14.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601