

PROCESO DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE CROMANO

REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

Esta solicitud PCT reivindica prioridad en y para la Solicitud de Patente Provisional India n.º 201921047127, presentada el 19 de noviembre de 2019, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Todas las referencias, incluyendo, pero sin limitación, patentes, solicitudes de patente, las referencias que no son de patentes y los productos citados en esta divulgación se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

CAMPO

Esta divulgación se refiere a un proceso para fabricar compuestos de cromano sustituidos. Más específicamente, se describen la síntesis eficiente y segura del agente modulador del receptor de detección de calcio (CaSR), ácido 2-metil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico, sus intermedios y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se describen métodos eficientes de purificación de forma económicamente escalable de ácido 2-metil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico, sus intermedios y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las etapas descritos en el presente documento se realizan sin el uso de reactivos pirofóricos y sin etapas de purificación por cromatografía en columna. La invención también se refiere a los intermedios usados en la síntesis. En particular, la invención se refiere a la síntesis del agente modulador del receptor de detección de calcio (CaSR),

ácido 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico, sus intermedios y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ANTECEDENTES

5 Lo siguiente incluye información que puede resultar útil para comprender la invención. No es una admisión de que cualquiera de la información, las publicaciones o los documentos a los que se hace referencia específica o implícitamente en este documento sea técnica anterior, o esencial, para la invención descrita o reivindicada. Todas las publicaciones y patentes
10 mencionadas en el presente documento se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

El receptor sensible al calcio es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) de clase C. Desempeña un papel importante en el mantenimiento de una concentración sérica fisiológica de calcio ionizado (Ca^{2+}) mediante la
15 regulación de los niveles circulantes de hormona paratiroidea. El Ca^{2+} extracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_o$) es el principal ligando fisiológico del CaSR.

Pequeñas moléculas que son moduladores alostéricos positivos de GPCR llamados calcimiméticos, modulan y mejoran la sensibilidad del receptor al medio ya existente de calcio iónico extracelular y reducen la secreción de
20 PTH. La modulación de los GPCR se ha explorado como una terapia potencial para el hiperparatiroidismo y las enfermedades asociadas con la disminución de la señalización de CaSR. Cinacalcet fue el primer agente modulador de CaSR aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Otras moléculas que pueden modular CaSR también se
25 conocen como se describe en el documento WO2013/124828.

El documento WO2013/124828 desvela una serie de compuestos de cromano sustituidos para la modulación de CaSR. Un compuesto específico desvelado en el mismo es el clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico. La solicitud también describe un método general de síntesis de estos compuestos de cromano sustituidos. Los inconvenientes del método descrito en la solicitud incluyen el uso de reactivos pirofóricos, que son peligrosos y, por lo tanto, no factibles para su uso a gran escala, y técnicas de purificación como la cromatografía ultrarrápida y técnicas costosas de cromatografía quiral para la separación de compuestos. La síntesis también incluye condiciones de reacción de hidrogenación severas, que son responsables de la formación de impurezas no deseadas.

En vista de lo anterior, existe la necesidad de un proceso más eficiente que no solo sea más económico sino también, al mismo tiempo, use reactivos menos peligrosos para la preparación de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico.

La invención desvelada en el presente documento supera tales limitaciones por las que el ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como los intermedios en la síntesis, se pueden preparar a escala industrial sin el uso de procedimientos de purificación largos o complejos y también con una alta pureza.

SUMARIO

La invención descrita y reivindicada en este documento tiene muchos atributos y aspectos que incluyen, pero sin limitación, los expuestos o descritos

o a los que se hace referencia en este Sumario. No pretende ser exhaustivo y la invención descrita y reivindicada en el presente documento no está limitada a las características o realizaciones identificadas en este Sumario, que se incluye solo con fines ilustrativos y no de restricción.

5 En algunos aspectos, esta divulgación proporciona una ruta de síntesis de ácido 2-metil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como los intermedios en la síntesis, que se pueden preparar a escala industrial sin el uso de procedimientos de purificación largos o complejos y también con alta pureza
10 con menos de aproximadamente 1,0 % de impurezas de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico (Compuesto B), específicamente menos de aproximadamente el 0,5 % de impurezas de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico, más específicamente menos de
15 aproximadamente el 0,2 % de impurezas de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico.

Los procesos y métodos desvelados en el presente documento son rentables, implican el uso de reactivos que son suaves y fáciles de manejar y, por lo tanto, son ventajosos incluso cuando se preparan compuestos a gran
20 escala industrial. Además, estos procesos y métodos no utilizan procedimientos de purificación largos o complejos, pero son capaces de sintetizar compuestos de alta calidad y pureza, con menos de aproximadamente el 1,0 % de impurezas de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico (Compuesto B), específicamente menos
25 de aproximadamente el 0,5 % de impurezas de clorhidrato del ácido 2-metil-5-

((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico, más específicamente menos de aproximadamente el 0,2 % de impurezas de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico.

5 En algunos aspectos, la invención ventajosamente proporciona un proceso para la preparación de ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico y su sal farmacéuticamente aceptable.

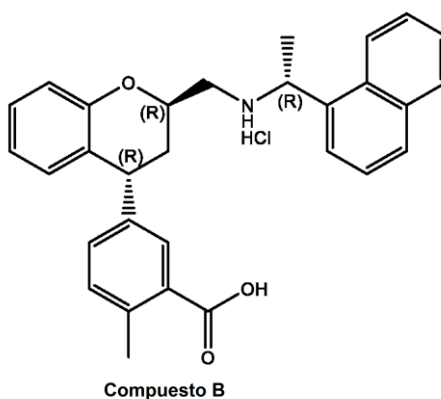
En algunos aspectos, la invención proporciona un proceso para la preparación de ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico (Compuesto 4).

En algunos aspectos, la invención proporciona un proceso para la preparación de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico (Compuesto A).

En algunos aspectos, la invención proporciona un proceso para la preparación de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico sin usar ninguna etapa de cromatografía para su aislamiento/purificación.

En algunos aspectos, la invención proporciona un proceso para la producción del clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico (Compuesto A) que tiene aproximadamente menos de aproximadamente el 1,0 % de impurezas de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico (Compuesto B), específicamente menos de aproximadamente el 0,5 % de impurezas de ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico,

específicamente menos de aproximadamente el 0,2 % de impurezas de ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico.

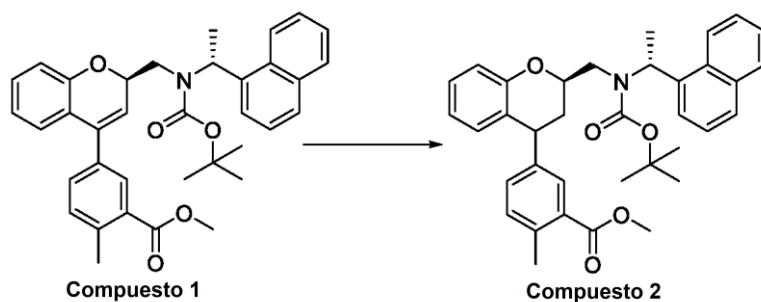


- 5 En algunos aspectos, la invención proporciona un proceso para la fabricación del clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico (Compuesto A) que tiene aproximadamente menos de aproximadamente el 1,0 % de impurezas de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico (Compuesto B), específicamente menos de aproximadamente el 0,5 % de impurezas de ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico, más específicamente menos de aproximadamente el 0,2 % de impurezas de ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico en donde se usa un procedimiento de cristalización.
- 10
- 15

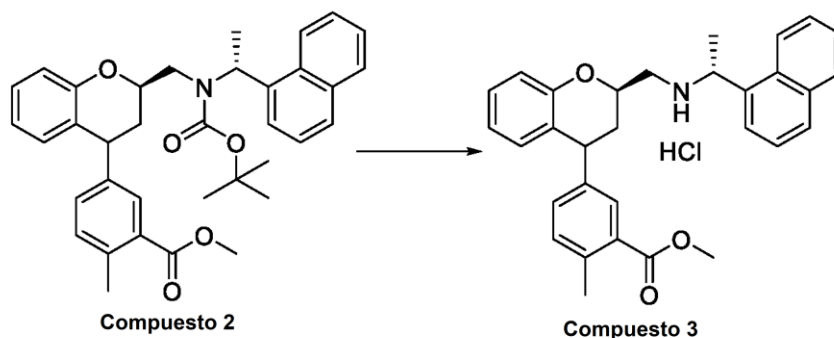
En algunos aspectos, la invención proporciona un proceso para la fabricación de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico (Compuesto A) partiendo de 5-((*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-il)-2-

metilbenzoato de metilo (Compuesto 1) siguiendo las etapas que comprenden:

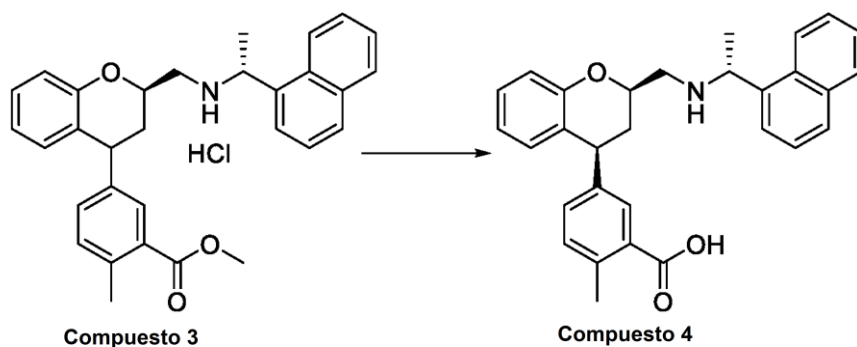
- a) reducir 5-((R)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-il)-2-metilbenzoato de metilo (Compuesto 1) usando Pd/C y formiato amónico para dar 5-((2R)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2-metilbenzoato de metilo (Compuesto 2)



- b) llevar a cabo la reacción de desprotección con Boc del Compuesto 2 para dar el clorhidrato de metil 2-metil-5-((2R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato amino correspondiente (Compuesto 3)

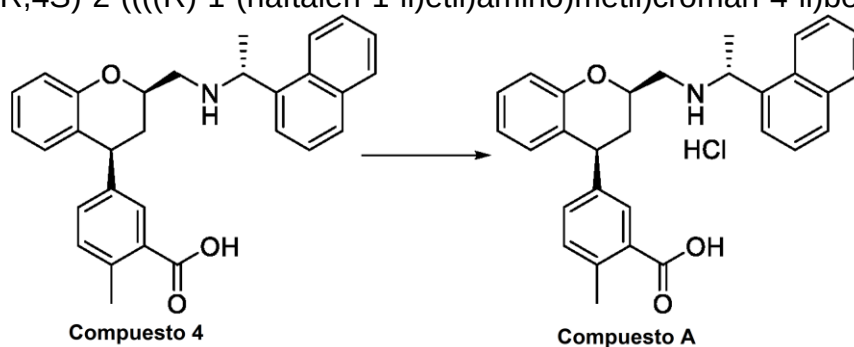


- c) hidrolizar el grupo éster del Compuesto 3 y aislar el diastereoisómero puro usando una técnica de recristalización para dar ácido 2-metil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico (Compuesto 4)



; y

- d) convertir el Compuesto 4 a su sal clorhidrato, clorhidrato de ácido 2-metil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico



- 5 En algunos aspectos, el Compuesto 4 puede convertirse a una sal bromhidrato, una sal yodhidrato, una sal sulfato, una sal nitrato, una sal tosilato o una sal carbonato.

- En algunos aspectos, el doble enlace en el Compuesto 1 se reduce para dar el Compuesto 2, en donde dicha reacción se lleva a cabo usando formiato de amonio (10 equiv.) y Pd al 5 %/C (50 % húmedo y 10 % p/p de carga), Pd al 10 %/C o Pd al 2 %/C en calentamiento de aproximadamente a 33 °C a aproximadamente 34 °C en un sistema de disolvente de acetato de etilo-metanol. Esta hidrogenación de transferencia se puede realizar con un catalizador de Pd-C usando formiato como fuente de hidrógeno, por ejemplo, formiato amónico o formiato sódico en un disolvente acuoso u orgánico. Los inventores han diseñado una ruta de síntesis para el Compuesto A que

involucra formiato como fuente de hidrógeno para permitir que la ruta de síntesis se amplíe de manera segura sin la necesidad de gas hidrógeno exógeno como agente reductor. Evitar el uso de gas de hidrógeno exógeno también permite reducir los costos de infraestructura para la ampliación, que de otro modo sería necesaria para minimizar los peligros asociados con las explosiones de gas de hidrógeno. Por lo tanto, los inventores han reconocido que las rutas de síntesis descritas en el presente documento que no implican el uso de gas hidrógeno exógeno producen beneficios significativos.

En algunos aspectos, la reducción del doble enlace en el Compuesto 1 para dar el Compuesto 2 se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 50 °C, más preferentemente de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 33 °C. La reacción se puede llevar a cabo en cualquier disolvente adecuado, que puede incluir o excluir: hidrocarburos halogenados, hidrocarburos C₆ a C₁₄ aromáticos, alcoholes C₁ a C₅, ésteres C₂ a C₇, éteres C₄ a C₇, ácidos carboxílicos C₁ a C₅, agua o mezclas adecuadas de los mismos. En algunos aspectos, el disolvente de reacción puede incluir o excluir: agua, metanol, alcohol isopropílico, diclorometano, tolueno, acetato de etilo, éter dietílico y una combinación de los mismos.

En algunos aspectos, la reacción de desprotección con Boc del Compuesto 2 se lleva a cabo usando ácido clorhídrico a reflujo a aproximadamente 63 °C en metanol. En algunos aspectos, la concentración de ácido clorhídrico es HCl acuoso 6 N. En algunos aspectos, la desprotección con Boc puede ocurrir usando AlCl₃, ácido trifluoroacético en diclorometano, o tratamiento secuencial de yoduro de trimetilsililo, después metanol. En algunos

aspectos, la desprotección con Boc se puede realizar en presencia de un eliminador de cationes. El eliminador de cationes puede incluir o excluir anisol o tioanisol.

En algunos aspectos, la hidrólisis del Compuesto 3 se lleva a cabo
5 usando hidróxido sódico con calentamiento a aproximadamente 55 °C en un sistema disolvente de metanol-tetrahidrofurano. En algunos aspectos, la hidrólisis puede ocurrir usando cualquier base de hidróxido (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido potásico, hidróxido de cesio) o cloruro de litio seguido de una reacción acuosa con la sal de carboxilato de litio resultante en
10 el ácido carboxílico.

En algunos aspectos, el aislamiento del Compuesto 4 diastereoméricamente puro a partir del producto de hidrólisis en bruto del Compuesto 3 se lleva a cabo mediante una técnica de recristalización usando una mezcla de disolventes de un disolvente polar prótico y un disolvente polar
15 aprótico. En algunos aspectos, el disolvente polar prótico puede incluir o excluir: etanol, metanol, isopropanol o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el disolvente polar aprótico puede incluir o excluir diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el método de recristalización consiste en
20 calentar la mezcla de reacción en un disolvente, por ejemplo, por encima de 55 °C en una mezcla de solvente-no solvente, y permitir que la solución se enfríe lentamente a temperatura ambiente o por debajo de lo cual se siembran cristales del compuesto deseado (por ejemplo, Compuesto 4) cristaliza preferentemente mientras que un compuesto no deseado (por ejemplo,
25 Compuesto 3) permanece esencialmente en solución. La captura del producto

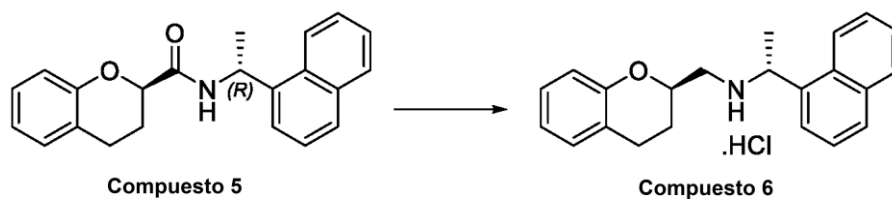
aislado sustancialmente puro (por ejemplo, Compuesto 4), seguido opcionalmente por un lavado con una solución enfriada previamente de la solución disolvente-no disolvente, da como resultado un Compuesto 4 sustancialmente purificado libre de impurezas.

- 5 En algunos aspectos, el aislamiento del Compuesto 4 diastereoméricamente puro a partir del producto de hidrólisis en bruto del Compuesto 3 se lleva a cabo mediante una técnica de recristalización usando una mezcla de disolventes de etanol:diclorometano. En algunos aspectos, la relación (v/v) de etanol a diclorometano puede oscilar entre 1:5 y 5:1.
- 10 En algunos aspectos, la conversión del Compuesto 4 en el Compuesto-A se lleva a cabo usando neutralización ácida con ácido clorhídrico. En algunos aspectos, el ácido clorhídrico es HCl acuoso 2 N.

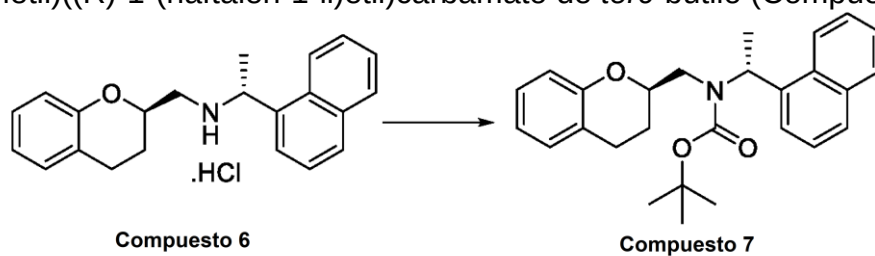
En algunos aspectos, la invención proporciona un proceso para la preparación de 5-((*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2*H*-cromen-4-il)-2-metilbenzoato de metilo (Compuesto 1),

15 en donde el proceso comprende las etapas:

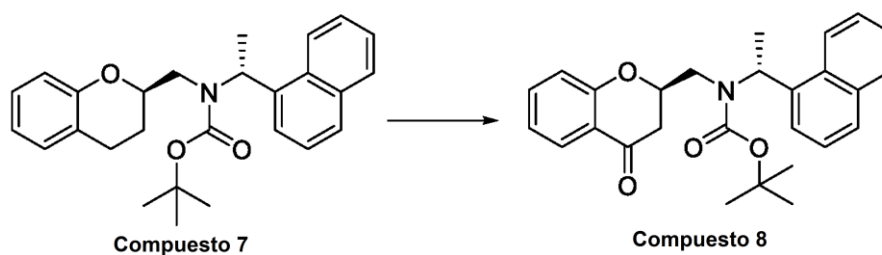
- a) reducir el grupo amida de (*R*)-N-((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)croman-2-carboxamida (Compuesto 5) usando hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (tal como el hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico conocido
- 20 por el nombre comercial Vitride™) en tolueno seguido de la formación de sal clorhidrato usando HCl concentrado para dar clorhidrato de (*R*)-N-((*R*)-croman-2-ilmetil)-1-(naftalen-1-il)etanamina (Compuesto 6)



- b) proteger el grupo amino libre del Compuesto 6 usando Boc anhídrido (dicarbonato de di-*terc*-butilo) y fosfato tripotásico para dar ((*R*)-croman-2-ilmetil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 7)

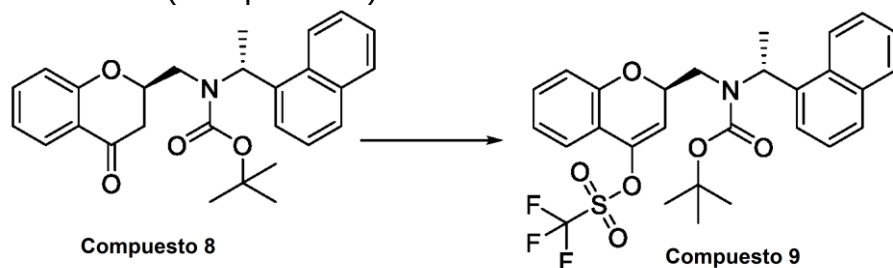


- c) oxidar el Compuesto 7 usando KMnO_4 y MgSO_4 para dar ((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)(((*R*)-4-oxocroman-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 8)



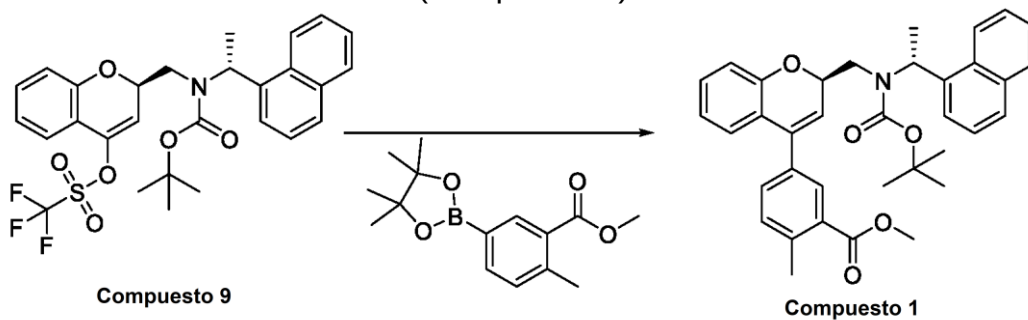
- d) hacer reaccionar el Compuesto 8 con un agente triflante (que puede incluir o excluir: N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida); trifluorometanosulfónico anhídrido; cloruro de trifluorometanosulfonilo; trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenilo o 1-(trifluorometanosulfonil)imidazol)) para dar trifluorometanosulfonato de (*R*)-2-(((*terc*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-

cromen-4-ilo (Compuesto 9)



; y

- e) acoplar el Compuesto 9 con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo en presencia de un catalizador de paladio (que puede incluir o excluir: paladio-tetraquis(trifenilfosfina); dicloruro de paladio (II)bis(trifenilfosfina); paladio (0) bis(dibencilidenoacetona); diacetato de paladio (II)bis(trifenilfosfina); o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)) para dar -5-((R)-2-(((*terc*-butoxicarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-il)-2-metilbenzoato de metilo (Compuesto 1)



En algunos aspectos, la reducción del Compuesto 5 se lleva a cabo usando hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (tal como el hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico conocido con el nombre comercial Vitride™) en tolueno (70 % p/p). El hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico es un agente reductor no pirofórico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente determinados aspectos de las realizaciones descritas en el presente documento. Estas realizaciones se pueden entender mejor con referencia a uno o más de los siguientes dibujos en
5 combinación con la Descripción detallada

FIG. 1 es un perfil de difracción de rayos X de polvo del Compuesto A realizado mediante una ruta de síntesis representativa de esta divulgación (el eje x es la coordenada 2-theta)

FIG. 2 es un cromatograma de HPLC de ejemplo con respecto al
10 Compuesto-A y el Compuesto-B, que se realizaron mediante una ruta de síntesis representativa de esta divulgación. La tabla de picos correspondiente se presenta en la Tabla 2 a continuación.

FIG. 3 es un cromatograma de HPLC de ejemplo con respecto al
15 Compuesto-A y el Compuesto-B, que se realizaron mediante una ruta de síntesis representativa de esta divulgación. La tabla de picos correspondiente se presenta en la Tabla 3 a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Debe entenderse que los procesos, métodos y/o sistemas del presente documento no se limitan a procesos, métodos o sistemas sintéticos
20 específicos, componentes específicos o composiciones particulares. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es únicamente con el fin de describir realizaciones particulares y no se pretende que sea limitante.

Definiciones

25 Los términos generales usados en las fórmulas se pueden definir de la

siguiente manera; sin embargo, el significado establecido no debe interpretarse como una limitación del alcance del término en sí.

Como se usa en el presente documento, la enumeración de un intervalo numérico para una variable pretende transmitir que la invención puede ponerse en práctica con la variable equivalente a cualquiera de los valores dentro de ese intervalo. Por lo tanto, para una variable que es intrínsecamente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los puntos finales del intervalo. De forma similar, para una variable, que es intrínsecamente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los puntos finales del intervalo. Como ejemplo, una variable que se describe que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables que son intrínsecamente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real, para variables que son intrínsecamente continuas.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Los intervalos se pueden expresar en el presente documento como de "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otra realización incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular constituye otra realización. Se entenderá además que los valores extremos de cada uno de los intervalos son significativos en relación con el otro valor extremo, e independientemente del

otro valor extremo.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" pretende calificar los valores numéricos que modifica, indicando un valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se menciona ningún margen
5 de error en particular, como una desviación estándar de un valor medio, el término "aproximadamente" significa más o menos el 10 % del valor numérico del número con el que se usa. A modo de ejemplo, "aproximadamente el 50 %" significa en el intervalo del 45 %-55 %.

El término "alquilo", tal como se usa en este documento, es un grupo
10 hidrocarburo ramificado o sin ramificar, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo y similares. El grupo alquilo puede también estar sustituido o no sustituido. A menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" contempla grupos alquilo tanto sustituidos como sin sustituir. El grupo alquilo puede estar
15 sustituido por uno o más grupos que incluyen, pero sin limitación, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol.

Como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se
20 refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí. El término "Isómeros" se refiere a compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los
25 diastereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se

denominan "enantiómeros" o, a veces, "isómeros ópticos". Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral que tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta se denomina "mezcla racémica". Un compuesto que tiene

5 más de un centro quiral tiene $2^n - 1$ pares enantioméricos, donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diastereoisómero individual o como una mezcla de diastereoisómeros, denominada "mezcla de diastereoisómeros". Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de

10 ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog. Las convenciones para la nomenclatura estereoquímica, los métodos

15 para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, véase "Advanced organic Chemistry", 4ª edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

Como se usa en el presente documento, la expresión

20 "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquello que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente o de otro modo no deseada e incluye que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales

25 farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de los compuestos de

esta divulgación que son farmacéuticamente aceptables, como se define anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen saleas de suplementos de ácidos formados con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, 5 ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido O-(4-hidroxibenzoil)benzoico, 10 ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis(3-hidroxi-2-15 eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de 20 adición de bases que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Bases inorgánicas aceptables que incluyen hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, 25 N-metilglucamina y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "pirofórico" se refiere a una sustancia que se enciende espontáneamente en presencia de aire o dentro de los 5 minutos después de entrar en contacto con el aire. Los agentes reductores comunes suelen ser pirofóricos e incluyen LiAlH_4 , NaH , hidruro de diisobutil aluminio, hidruros metálicos, tributil estaño, complejos de borano (por ejemplo, $\text{BH}_3\text{-THF}$), gas hidrógeno (con un catalizador) y similares. Como se usa en el presente documento, un agente "no pirofórico" se refiere a una sustancia que no se enciende espontáneamente en presencia de aire o dentro de los 5 minutos posteriores al contacto con el aire.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "condiciones de cristalización apropiadas" se refiere a condiciones que se seleccionan de tal manera que cristaliza el compuesto deseado de una mezcla de compuestos, preferentemente, el Compuesto 4 de una mezcla del Compuesto 3 y el Compuesto 4. Los ejemplos de sistemas de disolventes que pueden usarse para realizar esta cristalización incluyen, pero no se limitan a, alcoholes y mezclas de alcoholes con uno o más codisolventes, tales como, pero sin limitación *terc*-butil metil éter y diclorometano. La relación de etanol a diclorometano se selecciona de modo que cristalice el compuesto deseado. La relación puede oscilar entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:5 (v/v). Las condiciones apropiadas también pueden incluir la adición de un ácido. Los ejemplos de tales ácidos incluyen ácido clorhídrico. Como alternativa, también se pueden usar otros sistemas de disolventes, tales como combinaciones de un disolvente prótico y un disolvente aprótico. En algunas realizaciones, se añade un cristal semilla para catalizar el proceso de cristalización mientras la solución se enfría. Un cristal semilla puede incluir o

15

20

25

excluir sulfato sódico, una forma cristalina del compuesto deseado, o cloruro sódico.

Como se usa en el presente documento, la expresión "disolvente prótico" se refiere a un disolvente que contiene un H^+ dissociable o un grupo capaz de
5 formar enlaces de hidrógeno (por ejemplo, grupo hidroxilo o amina). Ejemplos son agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido fórmico, fluoruro de hidrógeno y amoniaco. Los disolventes próticos preferidos incluyen alcoholes, tal como metanol.

Como se usa en el presente documento, la expresión "disolvente
10 aprótico" se refiere a un disolvente que no dona un enlace de hidrógeno en condiciones de reacción normales para la reacción seleccionada. Ejemplos son HMPA, acetona, THF (tetrahidrofurano), éter dietílico, acetonitrilo, DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), cloroformo y DCM (diclorometano).

15 Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse mediante procesos o métodos de química orgánica sintética. Además, en los esquemas descritos en el presente documento, en donde se mencionan bases, ácidos, reactivos, solventes, agentes de acoplamiento, etc. específicos, se entiende que otras bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de
20 acoplamiento, etc., a menos que se especifique otra cosa, pueden también se pueden usar y por lo tanto están incluidos dentro del alcance de la invención. Las variaciones en las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura y/o duración de la reacción, que pueden usarse como se sabe en la técnica, están también comprendidas en el alcance de la invención. Todos los isómeros de los
25 compuestos descritos en estos esquemas, a menos que se especifique otra

cosa, también están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los procesos proporcionados en el presente documento son como se muestran en el Esquema 1 y el Esquema 2. A menos que se indique otra cosa, las temperaturas a las que se lleva a cabo una reacción del Esquema 1 o del Esquema 2 no son críticas. En determinadas realizaciones, cuando se indica una temperatura en una reacción, a temperatura se puede variar desde aproximadamente más o menos aproximadamente 0,1 °C, aproximadamente 0,5 °C, aproximadamente 1 °C, aproximadamente 5 °C o aproximadamente 10 °C. Dependiendo del disolvente que se emplee en una reacción particular, la temperatura óptima puede variar. Al realizar una reacción proporcionada en el presente documento, ni la velocidad ni el orden de adición de los reactivos son críticos a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, las reacciones se llevan a cabo a presión atmosférica ambiente. A menos que se indique otra cosa, la cantidad exacta de reactivos no es crítica. En algunas realizaciones, la cantidad de un reactivo puede variar en aproximadamente un 10 % en moles o aproximadamente un 10 % en peso.

En algunas realizaciones, esta divulgación proporciona rutas sintéticas para el Compuesto A que son económicamente escalables y, por lo tanto, comercialmente fabricables. Las rutas de síntesis del Compuesto-A descritas en el presente documento no implican etapas de purificación por cromatografía en columna, que de lo contrario conducirían a operaciones costosas para lograr cantidades comerciales del Compuesto-A. Sorprendentemente, los inventores han desarrollado una ruta sintética para el Compuesto A que, si bien implica pasos adicionales más allá de los descritos en el documento WO2013/124828, en realidad da como resultado un rendimiento general más alto que el método

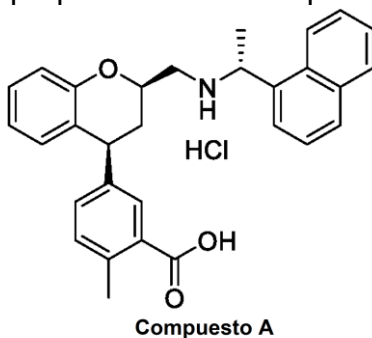
de referencia debido a la eliminación de los pasos de cromatografía en columna que pierden rendimiento. Las rutas sintéticas descritas en este documento también se han diseñado para eliminar el uso de compuestos pirofóricos y gas hidrógeno como entrada directa, lo que da como resultado un

5 método de fabricación más seguro del Compuesto A. En algunas realizaciones, se usa hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (tal como el hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico conocido por el nombre comercial Vitride™) como agente reductor. El hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico es un

10 agente reductor no pirofórico cuya función es, por lo demás, equivalente al hidruro de litio y aluminio (el hidruro de litio y aluminio no se usa en los procesos descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, una sal de formiato acuoso/orgánico (por ejemplo, formiato de amonio) se usa como

15 fuente indirecta de hidrógeno en lugar de gas hidrógeno para hidrogenaciones catalizadas por Pd-C. Sin estar ligado a la teoría, se cree que la sal de formiato se disocia en solución para generar hidrógeno, que luego se une transitoriamente a la superficie del catalizador de Pd para servir como fuente de hidrogenación.

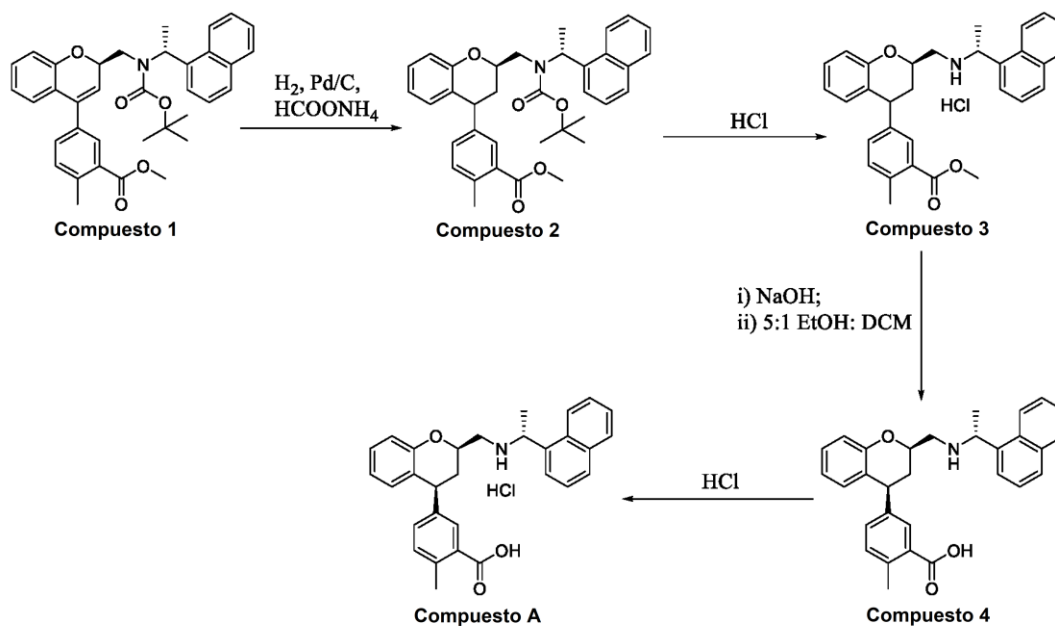
En el presente documento se proporciona un proceso (como se muestra en el Esquema 1) para la preparación del Compuesto A de fórmula:



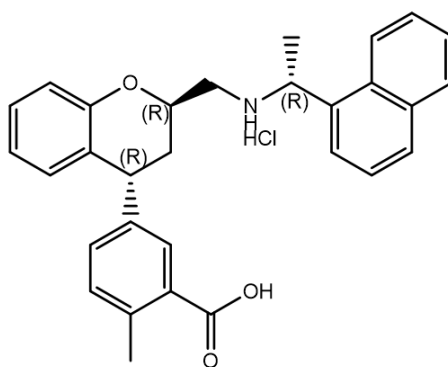
en donde el procedimiento comprende:

- 1) reducir el Compuesto 1 usando Pd al 5 %/C y formiato de amonio calentando de aproximadamente 33 °C a aproximadamente 34 °C en un sistema de disolvente de metanol-acetato de etilo para dar el Compuesto 2;
- 2) desproteger el grupo amina protegida con Boc del Compuesto 2, sometiendo a reflujo al Compuesto 2 con HCl 6 N en metanol para dar el Compuesto 3;
- 3) hidrolizando el grupo éster del Compuesto 3, calentando el Compuesto 3 a aproximadamente 55 °C con NaOH 10 N en metanol-THF para dar el Compuesto 4 en bruto, después el compuesto en bruto obtenido se purificó por recristalización usando un sistema disolvente de etanol:DCM (5:1 v/v) seguido de recristalización usando isopropanol para dar el Compuesto 4 diastereoisoméricamente puro;
- 4) convertir el Compuesto 4 en su sal de clorhidrato (Compuesto A) usando HCl acuoso 2 N.

Esquema 1:



En el presente documento se proporciona un proceso (como se muestra en el Esquema 1A) para la preparación del Compuesto B de fórmula:



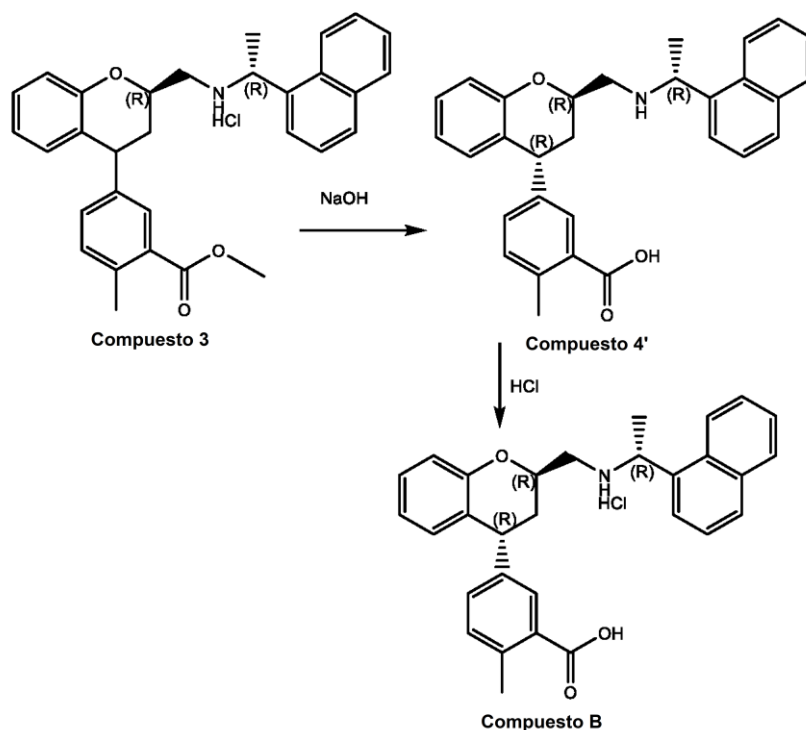
Compuesto B

en donde el proceso comprende las etapas de:

- 1) hidrolizar el grupo éster del Compuesto 3, calentando el Compuesto-3 a aproximadamente 55 °C con NaOH 10 N en metanol-THF para dar el Compuesto 4 en bruto;
- 2) convertir el Compuesto 4 en su sal de clorhidrato (Compuesto A)

usando HCl acuoso 2 N.

Esquema 1A:

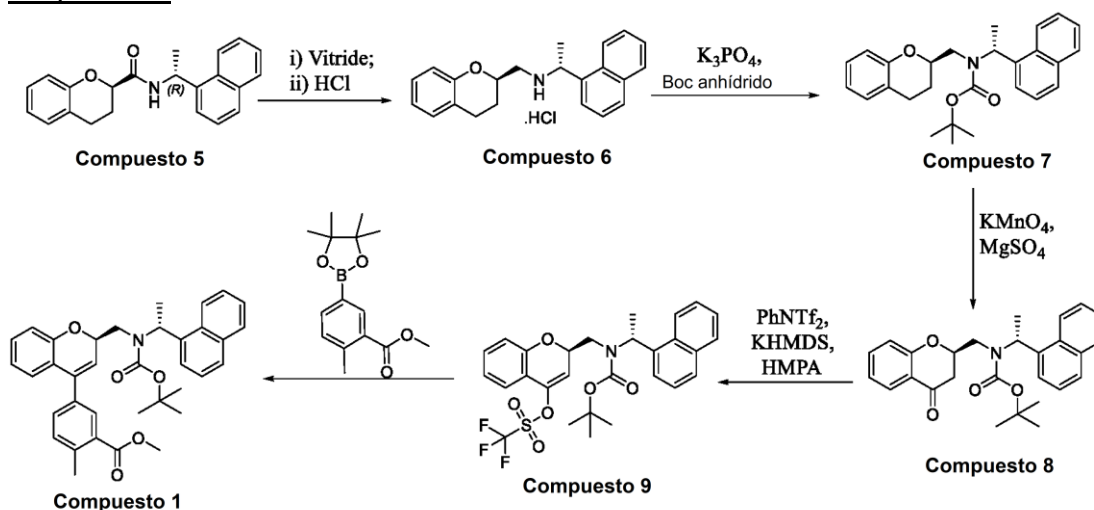


También se proporciona en el presente documento un proceso (como se muestra en el Esquema 2) para la preparación del Compuesto 1, que comprende:

- 1) reducir el Compuesto 5 mediante el uso de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (tal como el hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico conocido con el nombre de marca Vitride™) en tolueno (70 % p/p) en condiciones de calentamiento a aproximadamente 85 °C en metanol-THF para dar el producto reducido del Compuesto 5, que por tratamiento con HCl concentrado da el Compuesto 6;
- 2) proteger el grupo amino libre del Compuesto 6 mediante el uso de Boc

- anhídrido en presencia de fosfato tripotásico en un sistema disolvente de DCM-agua, para dar el Compuesto 7;
- 3) oxidar el Compuesto 7 usando permanganato potásico y sulfato de magnesio en un sistema disolvente de acetona-agua para dar el
- 5 Compuesto 8;
- 4) hacer reaccionar el Compuesto 8 con *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (PhNTf₂) en presencia de bis(trimetilsilil)amida potásica (KHMDs) y hexametilfosforamida (HMPA) a -83 °C en THF para dar el Compuesto 9;
- 10 5) acoplar el Compuesto 9 con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y fosfato tripotásico en THF, en condiciones de reflujo para dar el Compuesto 1.

Esquema 2:



15

Fabricación y Pureza

Los compuestos de esta divulgación, incluidos el Compuesto 4 y el

Compuesto A, se pueden preparar como se ha descrito anteriormente. Los compuestos de esta divulgación se pueden fabricar a una escala significativamente grande con relativa seguridad porque no están implicados pasos de hidrogenación exógena gaseosa. En algunas realizaciones, los compuestos de esta divulgación para fines de fabricación a gran escala se pueden preparar en escala de 1 kg, 10 kg, 100 kg, 1000 kg, 10000 kg o 100000 kg de producto final, o cualquier escala entre las escalas anteriormente mencionadas.

En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención son sustancialmente puros. Por sustancialmente puro se entiende que los compuestos comprenden menos de aproximadamente 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % y preferentemente menos de aproximadamente 0,1 %, de cualquier impureza. En algunas realizaciones, las impurezas totales, incluidos los reactivos o productos secundarios sin reaccionar (por ejemplo, el Compuesto 3 después de la reacción para sintetizar el Compuesto 4), no serán superiores al 0,1-5 %. Las cantidades de impurezas se pueden medir usando HPLC (incluyendo RP-HPLC, HPLC-EM, HPLC-EM/EM, HPLC-UV e IEX) según los métodos conocidos en la técnica.

20 **EJEMPLOS**

La invención se ilustra con más detalle mediante los ejemplos descritos en este documento, pero la invención no debe interpretarse como limitada a los mismos.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante los métodos y procesos descritos en los esquemas de reacción que se muestran a

continuación.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles gracias a proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin.), Bachem (Torrance, California), o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan mediante métodos que conocen los expertos en la materia, siguiendo los procedimientos explicados en referencias tales como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4ª edición) y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas que serán propuestas por los expertos en la materia, habiéndose referido a la presente divulgación.

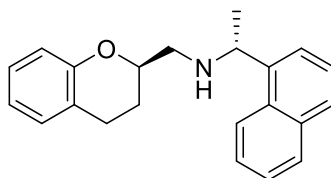
A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en este documento tienen lugar a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y lo más preferentemente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C.

En las reacciones descritas a continuación en el presente documento puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o grupos carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se

pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1999.

Ejemplo 1. Síntesis, purificación y caracterización del Compuesto A.

5 **Etapa 1:** (*R*)-*N*-((*R*)-croman-2-ilmetil)-1-(naftalen-1-il)etanamina: clorhidrato



A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)croman-2-carboxamida (1,0 equiv.) en 2-MeTHF (5,0 v) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (tal como el hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico conocido por el nombre comercial Vitride™) en tolueno (70 % p/p) (2,6 equiv.) durante un periodo de 1 h a 5±5 °C. La mezcla de reacción anterior se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y además se calentó a 85±5 °C durante 6 h. La masa de reacción se enfrió a 10±5 °C, y el exceso de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico tal como el hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico conocido por el nombre comercial Vitride™) se inactivó usando acetato de etilo (2,0 equiv.). Después esta se agitó durante 30 min. A la solución anterior se le añadió agua purificada (1,0 equiv.) y se agitó durante 1 h. Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (5,0 v) a la masa de reacción anterior a 20±5 °C y se agitó durante 30 min adicionales. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo usando MTBE (4,0 v) y una vez más con MTBE (2,0 v). La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (5,0 v). La fase orgánica se separó, y se

evaporó al vacío hasta ~ 5-7 v a 40 ± 5 °C. Se añadió HCl concentrado (1,5 equiv.) a la mezcla de reacción anterior a 10 ± 5 °C y se agitó durante 2 h. El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua purificada (0,5 v) y MTBE (0,5 v). Después, se secó la torta húmeda en un horno de vacío a 40 ± 5 °C durante 10 h para dar clorhidrato de *(R)*-*N*-((*R*)-croman-2-ilmetil)-1-(naftalen-1-il)etanamina.

Rendimiento: 92,9 %

Masa: 318,0 [MH⁺]

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ : 10,21-9,64 (s a, 2H), 8,29 - 8,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,10 - 7,98 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 6,86-6,76 (m, 2H), 5,45 (s a, 1H), 4,49 - 4,46 (m, 1H), 3,34-3,17 (m, 2H), 2,86-2,66 (m, 2H), 2,06- 2,00 (m, 1H), 1,76 - 1,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,70-1,57 (m, 1H).

El compuesto 6 puede aislarse como la base libre con el siguiente procedimiento: A una solución de *(R)*-*N*-((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)croman-2-carboxamida (1,0 equiv.) en 2-MeTHF (5,0 v) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (tal como el hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico conocido por el nombre comercial Vitride™) en tolueno (70 % p/p) (2,6 equiv.) durante un periodo de 1 h a 5 ± 5 °C. La mezcla de reacción anterior se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y además se calentó a 85 ± 5 °C durante 6 h. La masa de reacción se enfrió a 10 ± 5 °C, y el exceso de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico tal como el hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico conocido por el nombre comercial Vitride™) se inactivó usando acetato de etilo (2,0 equiv.). Después esta se agitó durante 30 min. A la solución anterior se le añadió agua purificada (1,0 equiv.) y se agitó durante 1 h. Se añadió una solución acuosa 5 N de

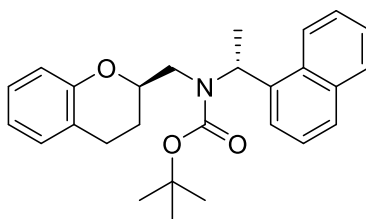
NaOH (5,0 v) a la masa de reacción anterior a 20 ± 5 °C y se agitó durante 30 min adicionales. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo usando MTBE (4,0 v) y una vez más con MTBE (2,0 v). La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (5,0 v). La fase orgánica se separó, y se evaporó al vacío hasta ~ 5-7 v a 40 ± 5 °C. La masa anterior se limpió con etanol (2 v) y se añadió etanol fresco (3 v) para conseguir una solución transparente a 40 ± 5 °C. Se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 1 h. Después se enfrió a 0-5 °C, el sólido precipitado se filtró, se lavó con etanol enfriado con hielo (1 v) y después, el sólido húmedo se secó en un horno de vacío a 50 ± 5 °C durante 14 h para dar (*R*)-*N*-((*R*)-croman-2-ilmetil)-1-(naftalen-1-il)etanamina.

Rendimiento: 75,98 %

Masa: 318,46 [MH⁺]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,34 - 8,27 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,78 (td, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 1H), 4,09 (dtd, *J* = 9,9, 6,0, 2,2 Hz, 1H), 2,77 (ddt, *J* = 19,0, 14,2, 6,9 Hz, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,61 (dddd, *J* = 13,5, 11,1, 9,9, 5,5 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Etapas 2: ((*R*)-croman-2-ilmetil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo



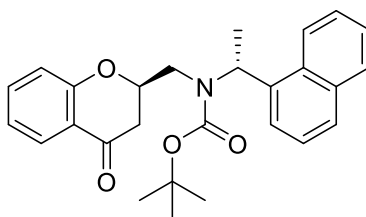
A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-croman-2-ilmetil)-1-(naftalen-1-il)etanamina (1,0 equiv.) en DCM (4,0 v) se le añadió una solución de K₃PO₄ (1,5 equiv.) en agua purificada (3,0 v) a 15±5 °C. A la solución anterior se le añadió (Boc)₂O (1,1 equiv.) disuelto en DCM (1,0 v) a la misma temperatura. La solución anterior se
 5 agitó a 25±5 °C durante un periodo de 18 h. La fase orgánica se separó, se evaporó al vacío hasta ~2,0 v. El DCM (diclorometano) se cambió por etanol (1,0 v). A esta solución, se le añadió etanol fresco (3 v) y se calentó a 50±5 °C para dar una solución transparente, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a 0±5 °C. El producto precipitado se filtró y se lavó con
 10 etanol enfriado con hielo (1 v). El sólido húmedo se secó en un secador de bandeja al vacío durante 16 h para proporcionar el producto ((*R*)-croman-2-ilmetil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo.

Rendimiento: 98 %

Masa: 440,13 [M+Na]

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,06 (s a, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 3H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 6,82 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,66 (td, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,38 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,53 - 1,43 (m, 9H), 1,35 - 1,10 (m, 2H).

20 **Etapla 3:** ((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)((*R*)-4-oxocroman-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo



Una solución de ((*R*)-croman-2-ilmetil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv.) en acetona (25,0 v) y agua purificada (6,0 v) se calentó a 42±5 °C. En esta solución se añadió MgSO₄ (3,5 equiv.) seguido de KMnO₄ (7,0 equiv.) en porciones durante un periodo de ~ 3 h. La masa de reacción anterior se agitó durante 8-16 h a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió a 15±5 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (0,84 p/p) a la misma temperatura. Esta se dejó en agitación durante 30 min. Se cargó Kieselguhr (1,0 p/p) a la masa de reacción anterior y se agitó durante 1 h a 35±5 °C. Se centrifugó lo anterior y la torta de filtro se añadió al reactor que contenía acetona (7,85 p/p) y se sometió a reflujo durante 3 h. La masa de reacción anterior se filtró y se concentró a ~6,0 v. En esta se añadió una solución saturada de salmuera (1,20 p/p). El producto se extrajo con acetato de etilo (10,0 v x 2). La capa orgánica se separó y dio una salmuera lavada (2,4 p/p). La fase orgánica se separó, se evaporó al vacío a ~ 3,0 v. Se añadió THF (3,0 v) a lo anterior y se concentró para proporcionar ((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)((*R*)-4-oxocroman-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.

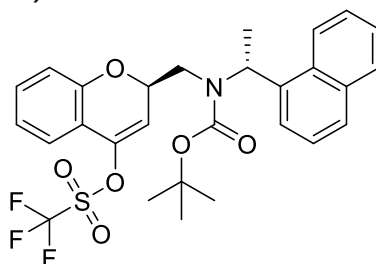
Rendimiento: 99 %

Masa: 454,12 [M+Na]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,10 - 8,00 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 4H), 7,37 (ddd, *J* = 8,7, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,66 (tt, *J* = 8,1, 4,9 Hz, 1H), 3,40 - 3,21 (m, 3H), 2,44 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,25 (dd, *J* = 17,0, 3,2 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,48 (d, *J* = 12,2 Hz, 9H).

Etapla 4: trifluorometanosulfonato de (*R*)-2-(((*terc*-butoxicarbonil)((*R*)-1-

(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2*H*-cromen-4-ilo



A una solución de ((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)(((*R*)-4-oxocroman-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en THF (7,0 v) se le añadió HMPA
 5 (0,0015 v) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida potásica (KHMDs) (1 M en THF) (1,5 equiv.) a la solución anterior a -83 ± 5 °C durante un periodo de 1 h 30 min. La masa de reacción anterior se dejó en agitación durante 45 min a -83 ± 5 °C. Una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (PhNTf₂) (1,5 equiv.) en THF (4,0 v)
 10 se añadió gota a gota a la misma temperatura durante un periodo de 3 h 10 min. Esta se agitó durante 30 min adicionales. La reacción se interrumpió usando agua purificada (1,5 v) a -20 ± 10 °C para conseguir trifluorometanosulfonato de (*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2*H*-cromen-4-ilo y se usó como tal para la siguiente etapa.

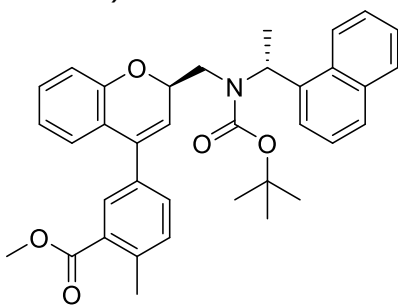
15 **Procedimiento de aislamiento alternativo:** Tras completarse la reacción, la masa se inactivó con agua purificada (1,5 v) a -20 ± 10 °C. El THF se concentró, y después el producto se extrajo con *n*-hexanos (5 v X 3 veces), la extracción combinada se lavó con agua (5 v) y se concentró para conseguir trifluorometanosulfonato de (*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2*H*-cromen-4-ilo.
 20

Rendimiento: 84 %

Masa: 586,0 [M+Na]

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,00 (dt, $J = 6,9, 3,5$ Hz, 2H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (ddd, $J = 8,7, 6,9, 3,0$ Hz, 3H), 7,22 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 6,96 (td, $J = 7,6, 1,1$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 1,63 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,24 (s, 2H).

Etapas **5:** 5-((*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2*H*-cromen-4-il)-2-metilbenzoato de metilo



Se añadió trifluorometanosulfonato de (*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2*H*-cromen-4-ilo en THF (1,0 equiv.) al reactor en una atmósfera de nitrógeno. A la solución anterior se le añadieron 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,95 equiv.) y K_3PO_4 (1,5 equiv.). Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,2 % mol) a la solución anterior en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 12-18 h. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron celite (1 p/p), *n*-heptano (3,0 v) y agua (1,0 v). La masa de reacción anterior se filtró, la capa se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con MTBE (2,0 v).

A la fase orgánica combinada se le añadieron carbono activado (0,2 p/p), gel de sílice (1,0 p/p) y celite (1,0 p/p). La mezcla anterior se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla anterior se filtró y la masa de reacción se

evaporó al vacío hasta ~ 2 v. Se añadió alcohol isopropílico (2,0 v) a la masa de reacción anterior y se evaporó hasta ~2,0 v. Este proceso de codestilación se repitió una vez más. La masa anterior se enfrió a 5 ± 5 °C y se agitó durante 4-8 h a la misma temperatura y se filtró para dar 5-((*R*)-2-(((*tert*-
 5 butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-il)-2-metilbenzoato de metilo en forma de una torta húmeda.

La torta anterior se agitó en alcohol isopropílico (2,0 v) y se calentó a 68 ± 5 °C para dar una solución transparente. Después, esta se enfrió a 15 ± 5 °C y se agitó durante 16 h a la misma temperatura. El sólido precipitado se filtró y
 10 los sólidos se lavaron con alcohol isopropílico (0,5 v). El sólido anterior se secó al vacío a 40 ± 5 °C hasta $\text{LOD} \leq 0,5$ %.

El sólido anterior se añadió al reactor que contenía acetato de etilo (3,15 v). La solución resultante se filtró a través de un filtro microporoso. La capa de acetato de etilo se lavó con agua purificada (1,5 p/p) durante un periodo de 10
 15 min. La fase orgánica se separó y se lavó de nuevo con agua purificada (1,5 p/p). La capa orgánica se separó y se evaporó al vacío hasta ~1,5-2 v a 40 ± 5 °C. El residuo se codestiló con alcohol isopropílico (o etanol) (1,57 v) dos veces hasta ~1,5-2 v. Se añadió agua purificada (3,0 p/p) a la solución anterior. Se retiró alcohol isopropílico por evaporación al vacío hasta ~3,5-4 v a 40 ± 5 °C.
 20 El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (0,5 v). El sólido obtenido de esa manera se secó en un horno de vacío a 45 ± 5 °C hasta $\text{LOD} \leq 0,5$ % para dar 5-((*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-il)-2-metilbenzoato de metilo.

Rendimiento: 56,81 %

25 Masa: 586,44 [M+Na]

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,1$, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 4H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,81 - 6,69 (m, 2H), 6,38 (s a, 1H), 6,11 (s a, 1H), 5,19 (s a, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s a, 1H),
 5 3,31 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,50 (s a, 1H), 1,32 (s a, 9H).

Procedimiento alternativo: A la solución anterior de trifluorometanosulfonato de (*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-ilo (110 g, 195 mmol) en una mezcla de THF
 10 (Volumen: 500 ml, Relación: 2,000) y agua (Volumen: 250 ml, Relación: 1,000) se le añadieron 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (51,2 g, 185 mmol), fosfato potásico tribásico (91 g, 429 mmol) y tetraquis (1,128 g, 0,976 mmol) secuencialmente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El progreso de la
 15 reacción se controló por HPLC. Después del consumo completo del SM, la masa se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el producto se extrajo con *n*-hexanos (5v x 3 veces), la extracción combinada se lavó con agua (5v) y se concentró a presión reducida. El residuo anterior se codestiló con etanol (2v), después se añadió
 20 etanol fresco (4 v) y la mezcla resultante se calentó para conseguir una solución transparente. Se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La masa se enfrió a 0 ± 5 °C con agitación durante 1 h, el producto cristalizado de esa manera se filtró y el sólido se lavó con etanol enfriado con hielo (1 v). El sólido obtenido de esa manera se secó en un horno de vacío a
 25 45 ± 5 °C hasta $\text{LOD} \leq 0,5 \%$ para dar 5-((*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-

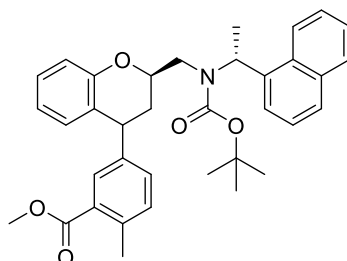
(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2*H*-cromen-4-il)-2-metilbenzoato de metilo.

Rendimiento: 82 %

Masa: 586,44 [M+Na]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 4H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,81 - 6,69 (m, 2H), 6,38 (s a, 1H), 6,11 (s a, 1H), 5,19 (s a, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s a, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (s a, 1H), 1,32 (s a, 9H).

Etapla 6: 5-((2*R*)-2-(((*terc*-Butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)-2-metilbenzoato de metilo



Se disolvió formiato amónico (10,0 equiv.) en metanol y se calentó a 33-34 °C (6,0 v) dando una solución transparente. Se disolvió 5-((*R*)-2-(((*terc*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2*H*-cromen-4-il)-2-metilbenzoato de metilo (1,0 equiv.) en acetato de etilo (3,0 v) y se calentó a 33-34 °C y se añadió Pd al 5 %/C al 50 % húmedo (10% p/p g). Después, se añadió formiato amónico con un embudo de adición durante un periodo de 6 h a la suspensión anterior. La mezcla de reacción se calentó a 33-34 °C durante 2 h 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C durante un periodo de 4 h, y se dejó en agitación durante 9 horas a 20 °C. El catalizador se retiró por filtración a través de un filtro de microfibras de vidrio GF/F y se lavó con metanol

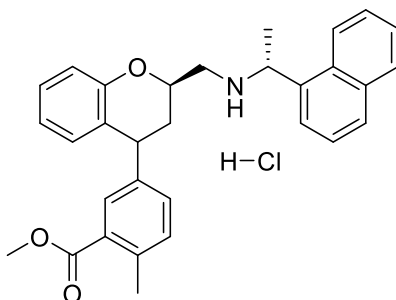
(1,0 v), después con acetato de etilo (2,0 v). La solución se concentró sucesivamente a 0,03 MPa (250 mbar) y se diluyó con acetato de etilo, con el fin de alcanzar una relación molar metanol/acetato de etilo (RMN) de 25/75. A la suspensión blanca obtenida de esa manera se le añadió acetato de etilo (4,0 v) seguido de agua (8,0 v), lo que permitió una fácil separación de las dos capas homogéneas. La capa orgánica se lavó con agua (8,0 v), después se concentró sucesivamente a 0,03 MPa (250 mbar) y se diluyó con metanol para retirar acetato de etilo (RMN). Se aisló el intermedio 5-((2*R*)-2-(((*terc*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il)-2-metilbenzoato de metilo como una solución de metanol (~ 3,0 v) que estaba lista para usar en la siguiente etapa de la síntesis.

Rendimiento: 100 %

Masa: 588,25 [M+Na]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,05 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,48 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,59 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,27 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,21 (dd, *J* = 14,4, 5,9 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,48 (s a, 2H), 1,37 (s a, 9H), 1,24 (s, 2H).

Etapa 7: clorhidrato de 2-metil-5-((2*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il)benzoato de metilo



Se calentó una solución de 5-((2*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il)-2-metilbenzoato de metilo (300 g, 530 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (1,2 l, 4,0 v) a reflujo (63 °C). Se añadió HCl 6 N acuoso
 5 (~352 ml, 2121 mmol, 4,0 equiv.) con un embudo por goteo a la mezcla de reacción a 63 °C durante un periodo de 2 h. La solución se dejó en agitación a 63 °C durante una hora adicional y se enfrió a una velocidad de 20 °C a -10 °C/h y después se dejó agitar a 20 °C durante 7 h. La suspensión de color blanco se filtró y el sólido se lavó primero con metanol (225 ml, 0,75 v),
 10 después con agua [2 x 300 ml (1 v)], proporcionando clorhidrato de 2-metil-5-((2*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)benzoato de metilo en forma de una sal de clorhidrato húmeda de color blanco. Este producto estaba listo para su uso en la siguiente etapa de la síntesis.

Rendimiento: 98 %

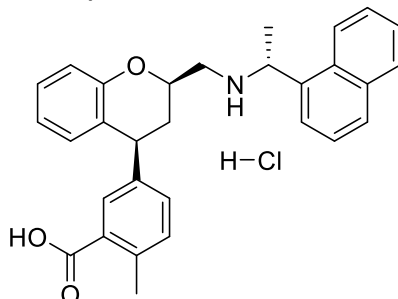
15 Masa: 466,12 [MH⁺]

RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,34 - 8,24 (m, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72s (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,06 (tdd, *J* = 7,1, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,71 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,52 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 4,67 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,35 - 4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,79 (dd, *J* = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 12,3, 5,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,22 (ddd, *J*

20

= 13,5, 5,8, 1,7 Hz, 1H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapla 8: Sal clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico



- 5 Se disolvió clorhidrato de metil-2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato (260 g, 518 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de metanol (1,48 l, 5,7 v) y tetrahidrofurano (1,48 l, 5,7 v). La solución anterior se calentó a 55 °C, en la que se añadió NaOH 10 N (~260 ml, 2589 mmol, 5,0 equiv.) durante un periodo de 20 min. La solución transparente se
- 10 dejó en agitación a 55 °C durante 2 h (pH 10). La mezcla de reacción se enfrió a 30 °C y se diluyó con agua (1,82 l, 7,0 v). Se añadió lentamente HCl 2 N acuoso (1062 ml, 2124 mmol, 4,1 equiv.) para ajustar el pH a 6-7. El zwitterión se precipitó y la suspensión se enfrió a 20 °C y se dejó agitar a esta temperatura durante 30 min. El sólido arenoso se filtró fácilmente, se lavó
- 15 primero con agua [2 x 1300 ml (5 v)] y después con EtOH (520 ml, 2,0 v) seguido de alcohol isopropílico (IPA) (260 ml, 1,0 v). El sólido de color blanco se secó a 40 °C al vacío durante 20 h para proporcionar ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico (en bruto, 225 g).
- 20 Rendimiento: 96,15 %
Pureza: 83,79:15,57 %

Purificación: El ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico en bruto (225 g, 498 mmol, 1,0 equiv.) se suspendió en una mezcla de disolvente 5:1 de etanol / diclorometano (5,4 l, 24,0 v). La suspensión se calentó a reflujo vigoroso (60 °C) para completar la
 5 disolución del material. La recristalización posterior comenzó antes del final de la disolución. La suspensión se dejó en agitación a 60 °C durante 10 min y después se enfrió a una velocidad de 20 °C a -20 °C/h, se filtró, se lavó primero con una mezcla de disolventes de 5:1 de etanol/diclorometano (2 x 675 ml, 3 v), después con etanol (225 ml, 1 v). El sólido de color blanco se secó a 40 °C
 10 durante una noche para proporcionar ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 64,1 % (150 g)

Pureza: 99,70:0,20 %

Preparación de sal clorhidrato: El ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico diastereoméricamente puro (150 g, 332 mmol, 1,0 equiv.) obtenido de esa manera se suspendió en agua (2,55 l, 17 v). Después del calentamiento de la masa de reacción a 30 °C, se
 15 añadió rápidamente una solución de NaOH acuoso 2 N (~300 ml, 598 mmol, 1,8 equiv.), lo que llevó a la disolución completa del compuesto. La solución se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio GF/A para retirar cualquier impureza sólida. Posteriormente, se añadió HCl acuoso 2 N (665 ml, 1329 mmol, 4 equiv.) a la misma temperatura, induciendo la precipitación de un
 20 sólido de color blanco voluminoso difícil de agitar. La masa de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente (22 °C) durante 20 h. La suspensión
 25

resultante se filtró, se lavó con agua hasta que el pH del filtrado llegó a 6 [1500 ml (10 v) y después 3 x 600 ml (4 v)]. Después de 65 h a 40 °C en un horno de secado, se obtuvo la sal clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico en forma de un sólido de color blanco en un rendimiento cuantitativo.

Rendimiento: 89,53 %

Pureza: 99,63 %

Masa: 452,18 [MH⁺]

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,76 (s a, 1H), 10,07 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 - 7,93 (m, 3H), 7,73 - 7,56 (m, 4H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 6,79 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,48 (s, 3 H), 2,24 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 1,92 (c, J = 12,1 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3057,55, 2956,04, 2876,08, 2767,21, 2681,29, 2499,80, 2481,85, 2298,48, 2202,11, 1711,42, 1595,25, 1579,33, 1517,30, 1497,94, 1483,60, 1451,74, 1400,13, 1379,30, 1362,67, 1300,55, 1279,31, 1238,73, 1217,88, 1187,99, 1175,75, 1118,41, 1089,60, 1072,72, 1020,79, 972,36, 928,79, 913,23, 892,94, 860,86, 797,19, 780,99, 745,77, 704,12, 667,76, 611,33, 571,04, 543,00, 528,59, 470,53, 435,58, 416,04, 401,77.

Los picos de PXRD (patrón de difracción de rayos X en polvo) en la Tabla 1 están tabulados a partir de los que se muestran en la FIG. 1.

TABLA 1. Picos PXRD (2-theta, y espaciado D correspondiente) de sal clorhidrato de ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-

il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico diastereoméricamente puro

[°2θ]	espaciado D
6,6358	13,32047
9,7531	9,06885
13,7400	6,44504
15,1585	5,84496
15,3484	5,77309
17,8145	4,97908
18,3030	4,84728
18,9897	4,67350
19,5651	4,53735
20,9357	4,24328
22,4292	3,96401
23,2535	3,82532
23,7416	3,74777
25,1969	3,53451
27,3036	3,26640

Como se ha analizado anteriormente, las cantidades de impurezas se pueden medir usando HPLC (incluyendo RP-HPLC, HPLC-EM, HPLC-EM/EM, HPLC-UV e IEX) según los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las

5 FIGS. 2 y 3 muestran ejemplos de cromatogramas de HPLC, y las tablas de picos correspondientes se presentan en las Tablas 2 y 3, respectivamente. Cada tabla de picos desvela información sobre el Compuesto A y el Compuesto B.

TABLA 2 - TABLA DE PICOS PARA LA FIG. 2

Tabla de picos					
n.º	Nombre del pico	Tiempo de retención	Rel. Tiempo de ret.	Área (mAU*s)	% de área rel.
1	Compuesto B	22,56	0,97	58517	0,23
2	Compuesto A	23,22	1,00	25617895	99,54

TABLA 3 - TABLA DE PICOS PARA LA FIG. 3

Tabla de picos					
n.º	Nombre del pico	Tiempo de retención	Rel. Tiempo de ret.	Área (mAU*s)	% de área rel.
1	Compuesto B	19,77	0,97	2764	0,01
2	Compuesto A	20,41	1,00	27496733	99,99

5 A continuación se muestran los detalles experimentales de RP-HPLC relacionados con las Figs. 2 y 3:

RP-HPLC: Columna: YMC Triart (250X4,6) mm, 5 µm;

Tiempo de procesamiento (min): 55,00; Volumen de inyección: 5,00 µl;

Longitud de onda: WVL:220nm; Caudal: 1,00 ml/min; Temp. de columna 40,0 °C;

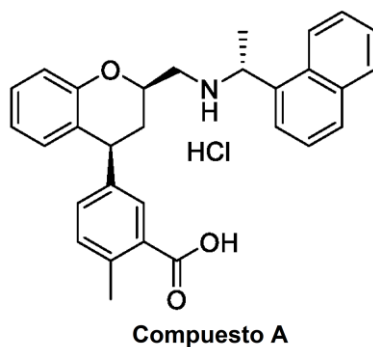
10

Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM, pH-10,0: ACN (90:10); y

Fase móvil B: CAN: NH₄OAc 10 mM, pH-10,0 (90:10).

En algunas realizaciones, esta divulgación proporciona para:

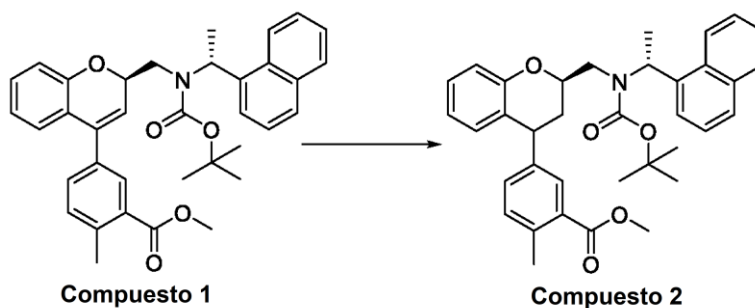
A1. Un método para sintetizar el Compuesto A,



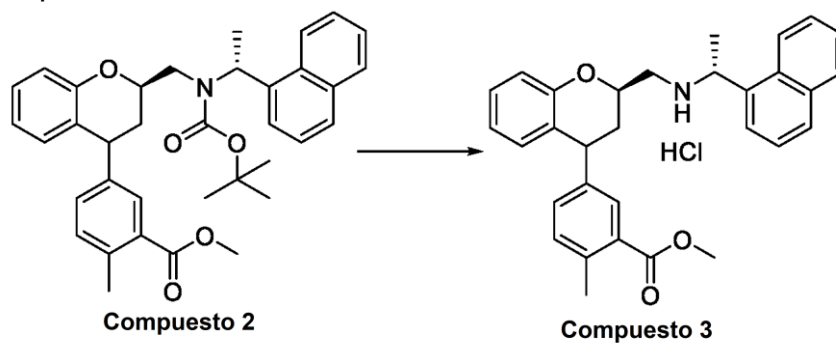
en donde la síntesis no implica reactivos pirofóricos.

A2. El método de A1, en donde la síntesis comprende las etapas de:

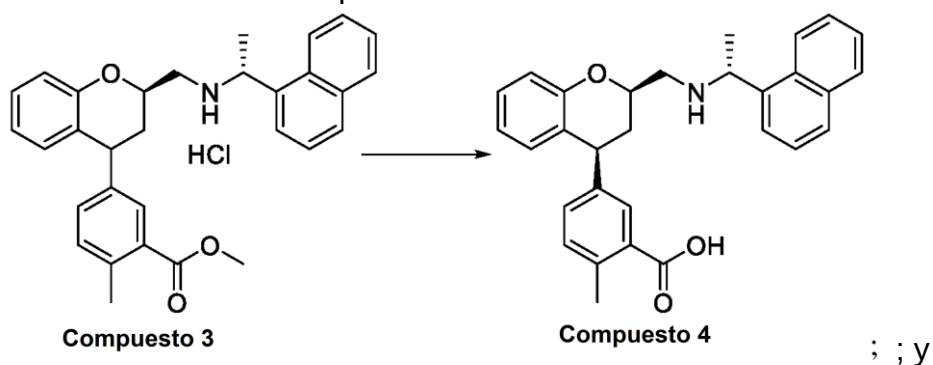
- 1) reducir el Compuesto 1 usando Pd al 5 %/C y formiato amónico en calentamiento de 33 °C a 34 °C en un sistema disolvente de metanol-acetato de etilo para dar el Compuesto 2



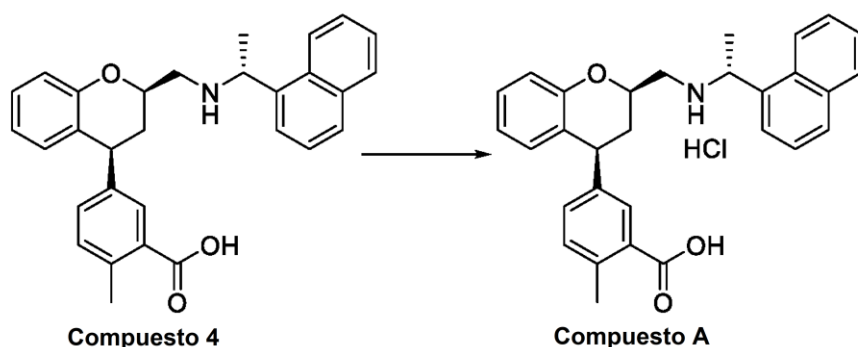
- 2) desproteger el grupo amina protegida con Boc del Compuesto 2, sometiendo a reflujo al Compuesto 2 con HCl 6 N en metanol para dar el Compuesto 3



- 3) hidrolizando el grupo éster del Compuesto 3, calentando el Compuesto 3 a 55 °C con NaOH en metanol-THF para dar el Compuesto 4 en bruto, después el compuesto en bruto obtenido se purificó por recristalización usando un sistema disolvente de etanol:DCM (5:1) seguido de recristalización usando isopropanol para producir el Compuesto 4 diastereoisoméricamente puro



- 4) convertir el Compuesto 4 en su sal de clorhidrato (Compuesto A) usando HCl acuoso 2 N.



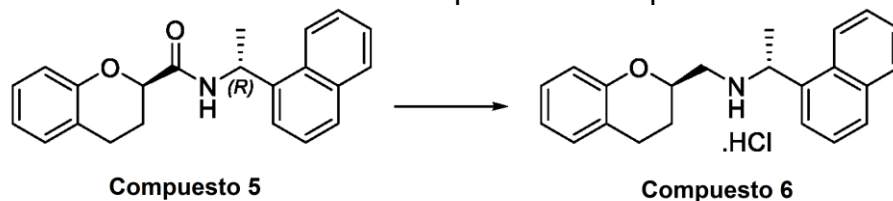
10

A3. Un método para sintetizar el Compuesto 1, comprendiendo el método:

- a) reducir el grupo amida del Compuesto-5 usando hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (tal como el hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico conocido por el nombre comercial Vitride™) en tolueno seguido de la formación de sal clorhidrato

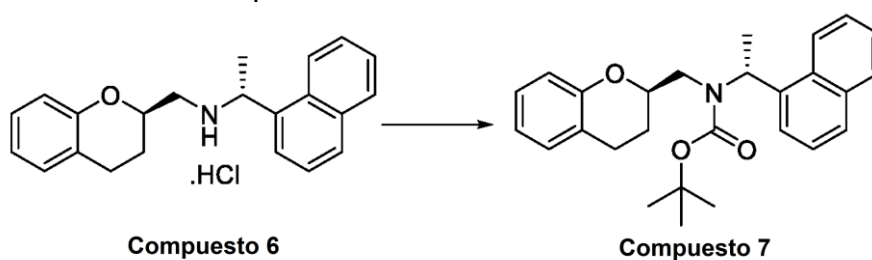
15

usando HCl concentrado para dar Compuesto-6



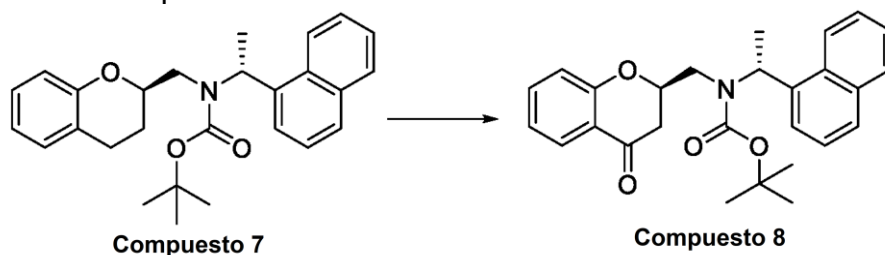
; ;

- b) proteger el grupo amino libre del Compuesto 6 usando Boc anhídrido (dicarbonato de di-*tert*-butilo) y fosfato tripotásico para dar el Compuesto 7



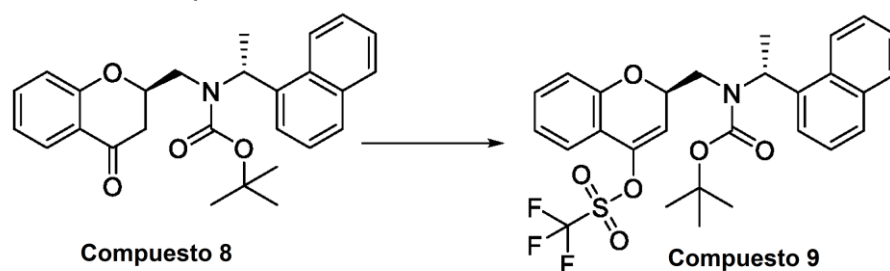
; ;

- c) oxidar el Compuesto 7 usando KMnO_4 y MgSO_4 para dar el Compuesto 8



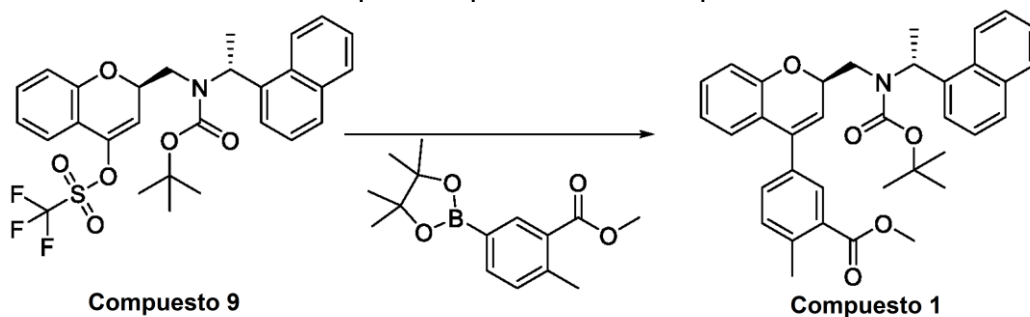
; ;

- d) hacer reaccionar el Compuesto 8 con un agente triflante para dar el Compuesto 9



; y

- e) acoplar el Compuesto 9 con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo en presencia de un catalizador de paladio para dar el Compuesto 1



- 5 A4. El método de A1, en donde la síntesis no implica una etapa de purificación por cromatografía en columna para obtener el producto.
- A5. El método de A1, en donde la síntesis no implica un reactivo pirofórico.
- A6. El método de A1, en donde la síntesis no implica añadir gas
- 10 hidrógeno.
- A7. El método de A1, en donde la síntesis se realiza a escalas de 1 kg, 10 kg o 100 kg.
- A8. El método de A4, en donde la síntesis no implica un método de purificación por cromatografía en columna quiral para obtener el
- 15 producto.
- A9. El método de A4, en donde la síntesis no implica un reactivo pirofórico.
- A10. Un método del método A para obtener una composición sustancialmente diastereoméricamente pura de un compuesto 4, que
- 20 comprende: cristalizar dicho compuesto 4 a partir de una mezcla de un compuesto 3 de éster metílico y un compuesto 4 en condiciones de

cristalización apropiadas.

La invención descrita y reivindicada en el presente documento tiene muchos atributos y realizaciones que incluyen, pero sin limitación, aquellos establecidos o descritos o referenciados en esta Divulgación Detallada. No se pretende que sea totalmente inclusivo y la invención descrita y reivindicada en el presente documento no se limita a o por las características o realizaciones identificadas en esta Divulgación Detallada, que se incluye solo con fines ilustrativos y no de restricción. Una persona con experiencia habitual en la materia reconocerá fácilmente que muchos de los componentes y parámetros pueden variarse o modificarse hasta cierto punto o sustituirse por equivalentes conocidos sin apartarse del alcance de la invención. Debería apreciarse que tales modificaciones y equivalentes se incorporan en el presente documento como si se establecieran individualmente. La invención también incluye todas las etapas, características, composiciones y compuestos a los que se hace referencia o indicados en la presente memoria descriptiva, individual o colectivamente, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más cualesquiera de dichas etapas o características.

Todas las patentes, publicaciones, artículos científicos, sitios web y otros documentos y materiales a los que se hace referencia o se mencionan aquí son indicativos de los niveles de habilidad de los expertos en la técnica a la que se refiere la invención, y cada documento y material a los que se hace referencia se incorpora aquí por referencia en la misma medida que si hubiera sido incorporado por referencia en su totalidad individualmente o establecido en este documento en su totalidad. Los Solicitantes se reservan el derecho de incorporar físicamente en la presente memoria descriptiva todos y cada uno de

los materiales e información de cualquiera de tales patentes, publicaciones, artículos científicos y otros materiales o documentos de referencia. La referencia a cualquier solicitud, patente y publicación en esta memoria descriptiva no es, y no debe tomarse como, un reconocimiento o cualquier
5 forma de sugerencia de que constituyen un estado de la técnica válido o forman parte del conocimiento general común en cualquier país del mundo.

Los métodos, procesos y compuestos específicos descritos en el presente documento son representativos de realizaciones preferidas y son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Otros objetivos,
10 realizaciones y realizaciones se les ocurrirán a los expertos en la materia tras la consideración de esta memoria descriptiva y están abarcados dentro del espíritu de la invención como se define por el alcance de las reivindicaciones. Será fácilmente evidente para un experto en la materia que pueden realizarse sustituciones y modificaciones variables a la invención desvelada en el
15 presente documento sin apartarse del alcance y el espíritu de la invención. La invención descrita de manera ilustrativa en el presente documento puede ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos o limitación o limitaciones, que no se desvelan específicamente en el presente documento como esenciales. Por lo tanto, por ejemplo, en cada
20 caso en el presente documento, en realizaciones o ejemplos de esta, cualquiera de las expresiones "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede reemplazarse por cualquiera de las otras dos expresiones en la memoria descriptiva. Además, las expresiones "que comprende/n", "que incluye/n", "que contiene/n", etc. deben leerse de manera
25 amplia y sin limitación. Los métodos y procesos descritos ilustrativamente en el

presente documento pueden ponerse en práctica de forma adecuada en diferentes órdenes de etapas, y que no están restringidos necesariamente a los órdenes de etapas indicados en el presente documento o en las reivindicaciones. Es también que, como se usa en el presente documento y en

5 las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una o uno" y "el/la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. En ninguna circunstancia puede interpretarse que la patente esté limitada a los ejemplos específicos o realizaciones o métodos desvelados específicamente en el presente documento. En ninguna circunstancia puede

10 interpretarse que la patente esté limitada por cualquier declaración hecha por cualquier examinador o cualquier otro funcionario o empleado de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas a menos que dicha declaración sea específicamente y sin reservas o reservas adoptada expresamente en un escrito de respuesta por parte de los Solicitantes. Además, se proporcionan

15 títulos, encabezados o similares para mejorar la comprensión del lector de este documento y no deben interpretarse como limitantes del alcance de este. Cualquier ejemplo de realizaciones, realizaciones o componentes de la invención a los que se hace referencia en el presente documento deben considerarse no limitantes.

20 Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay ninguna intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas, o partes de las mismas, sino que se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la

25 invención según se reivindica. Por lo tanto, se entenderá que, aunque esta se

ha desvelado específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la materia pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos desvelados en el presente documento y se considera que dichas modificaciones y variaciones se
5 encuentran dentro del alcance de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La invención se ha descrito en sentido amplio y genérico en el presente documento. También forman parte de la invención cada una de las especies y agrupamientos subgenéricos más restringidos que están dentro de la
10 divulgación genérica. Esto incluye la descripción genérica de la invención con una condición o limitación negativa que elimina cualquier material del paciente del género, independientemente de si el material escindido se menciona específicamente en el presente documento.

Dentro de las siguientes reivindicaciones se incluyen otras realizaciones.
15 Además, cuando las características o realizaciones de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe de esta manera en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.