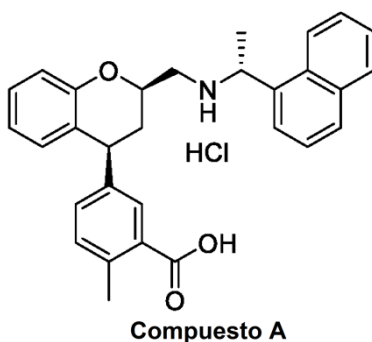


REIVINDICACIONES

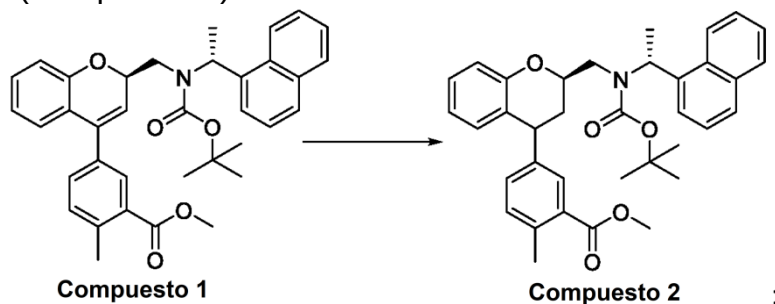
1. Un método para la fabricación de clorhidrato del ácido 2-metil-5-
((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico

5 (Compuesto A),



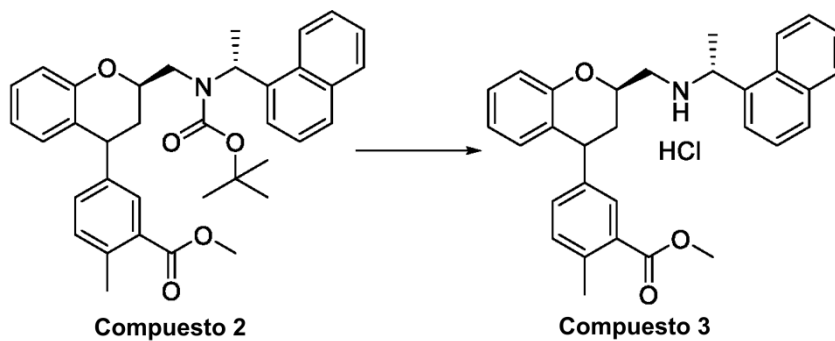
en donde la síntesis incluye las etapas de:

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

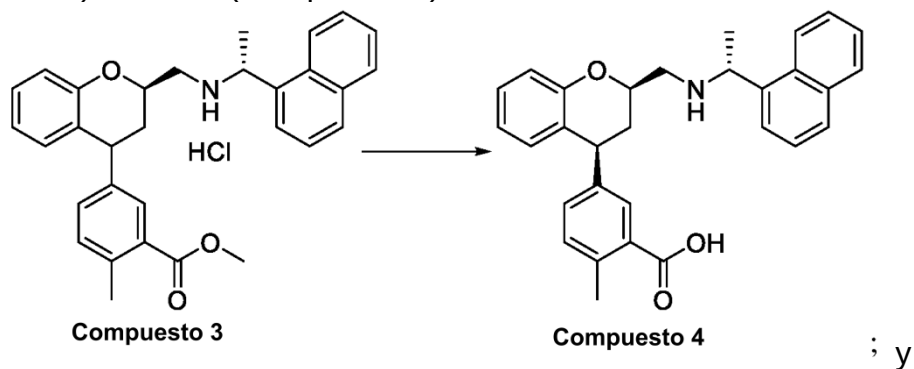


- b) llevar a cabo la reacción de desprotección con Boc del
Compuesto 2 para dar el clorhidrato de metil 2-metil-5-(((2*R*)-2-

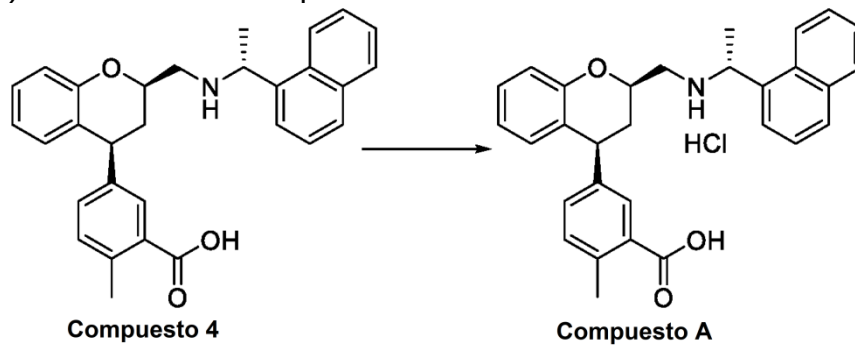
(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato amino correspondiente (Compuesto 3)



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



- d) convertir el Compuesto 4 a su sal clorhidrato



2. Una composición que consta esencialmente del compuesto 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 donde la composición tiene menos de aproximadamente el 1,0 % de área por HPLC de la impureza de clorhidrato del
5 ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico (Compuesto B).
3. Un compuesto que consta esencialmente del compuesto clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-
10 il)benzoico (Compuesto A), en donde la composición tiene menos de aproximadamente el 0,5 % de área por HPLC de la impureza 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).
- 15 4. Un compuesto que consta esencialmente del compuesto 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 donde la composición tiene menos de aproximadamente el 0,2 % de área por HPLC de la impureza de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-
20 il)benzoico (Compuesto B).
5. El método de la reivindicación 1, en donde el Compuesto A está presente con menos de aproximadamente el 1,0 % de área por HPLC de la impureza de clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-
25 il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico (Compuesto B).

6. El método de la reivindicación 5, en donde el nivel de la impureza del 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) es menor de 0,5 % de área por HPLC.

5

7. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa (c) hidrolizar el grupo éster del Compuesto 3 y aislar el diastereoisómero puro mediante recrystalización se realiza calentando el Compuesto 3 a aproximadamente 55 °C con NaOH 10 N en metanol-THF para dar el Compuesto 4 en bruto, que se purifica adicionalmente por recrystalización para dar el Compuesto 4 diastereoisoméricamente puro.

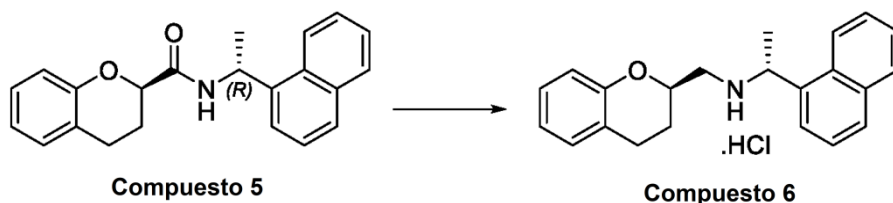
10

8. Un método para la fabricación 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), comprendiendo el método:

15

- 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, seguido de neutralización ácida, para dar clorhidrato de (*R*)-N-((*R*)-croman-2-ilmetil)-1-(naftalen-1-il)etanamina (Compuesto 6)

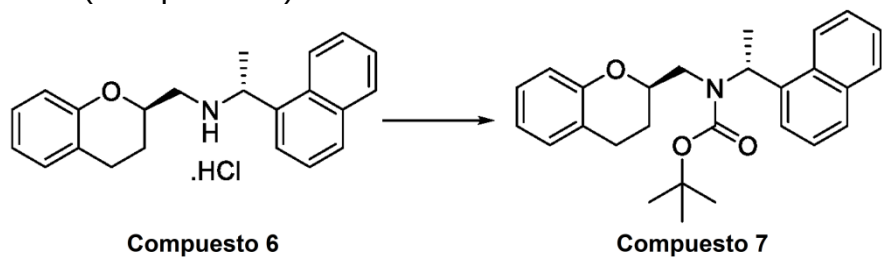
20



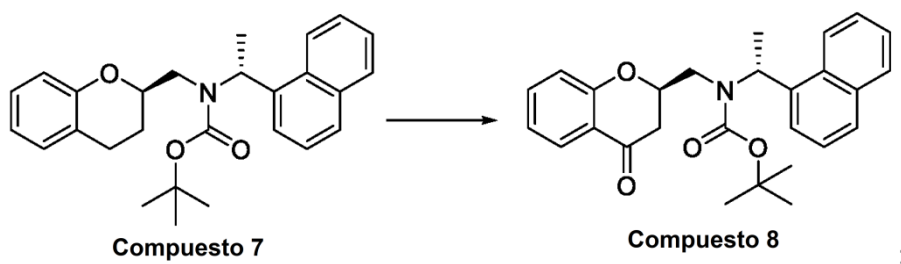
;

- b) proteger el grupo amino libre del Compuesto 6 para dar ((*R*)-

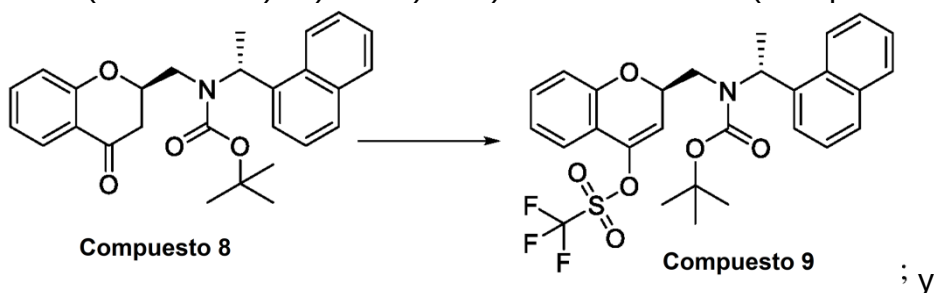
croman-2-ilmetil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo
(Compuesto 7)



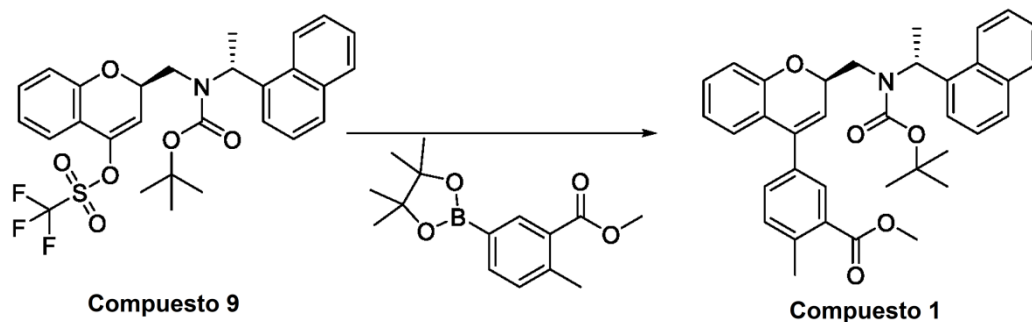
c) oxidar el Compuesto 7 para dar ((R)-1-(naftalen-1-il)etil) (((R)-4-oxocroman-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 8)



d) hacer reaccionar el Compuesto 8 con un agente triflante para dar trifluorometanosulfonato de (R)-2-(((*terc*-butoxicarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-ilo (Compuesto 9)



e) acoplar el Compuesto 9 con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato para dar metil5-((R)-2-(((*terc*-butoxicarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-il)-2-metilbenzoato de metilo (Compuesto 1)



9. El método de la reivindicación 8, en donde la etapa (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 se realiza usando hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico en solución de tolueno, seguido de neutralización ácida usando clorhidrato de HCl concentrado.
10. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa paso (c) de aislar el diastereoisómero puro mediante recristalización se realiza usando una mezcla de disolventes que consiste esencialmente en un disolvente polar prótico y un disolvente polar aprótico.
11. El método de la reivindicación 10, en donde el disolvente polar prótico es etanol, metanol o isopropanol.
12. El método de la reivindicación 10, en donde el disolvente polar aprótico es diclorometano, dimetilformamida o tetrahidrofurano.
13. El método de la reivindicación 10, en donde la mezcla disolvente es la mezcla disolvente etanol:diclorometano.

14. El método de la reivindicación 13, en donde la mezcla disolvente es una mezcla que oscila de 5:1 a 1:5 de disolvente mezcla etanol:diclorometano (v/v).