

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 016**

51 Int. Cl.:

**C07B 53/00** (2006.01)  
**C07C 29/143** (2006.01)  
**C07C 35/52** (2006.01)  
**C07C 209/10** (2006.01)  
**C07C 215/70** (2006.01)  
**C07D 311/58** (2006.01)  
**C07B 61/00** (2006.01)  
**C12P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2020 PCT/JP2020/022827**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.03.2021 WO21039023**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2020 E 20859098 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 4019485**

54 Título: **Método para producir derivados de heterocicliden-acetamida**

30 Prioridad:

**23.08.2019 CN 201910783254**  
**18.09.2019 WO PCT/JP2019/036451**  
**29.04.2020 CN 202010355546**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.11.2024**

73 Titular/es:

**MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**7 Yotsuya 1-chomeShinjuku-ku**  
**Tokyo 160-8515, JP**

72 Inventor/es:

**UCHIDA, HIDEHARU;**  
**SATO, TSUTOMU;**  
**SUN, BAOQUAN;**  
**SHA, CHUNBO;**  
**LIN, JINGUANG;**  
**GE, YONGHUI;**  
**CHEN, YANLIANG;**  
**ZHAO, BIN;**  
**GU, XIAOMIN;**  
**LUO, JIAN;**  
**CHEN, CHUAN;**  
**CAI, XIAOFEI;**  
**YE, JIAJIE;**  
**LI, JIE y**  
**SUN, FENGLAI**

74 Agente/Representante:

**BERTRÁN VALLS, Silvia**

ES 2 987 016 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método para producir derivados de heterocicliden-acetamida

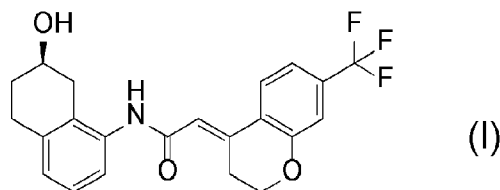
## 5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un nuevo método para producir (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-((7R)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida representada por la fórmula (I) que es un derivado de heterocicliden-acetamida. Además, la presente invención se refiere a un nuevo método para producir (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol representado por la fórmula (B) o una sal del mismo, que es un producto intermedio útil para producir el compuesto representado por la fórmula (I).

## [Antecedentes de la técnica]

15 La (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-((7R)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida representada por la fórmula (I) es un antagonista del receptor de potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1), y se prevé como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades que implican al receptor TRPV1 (por ejemplo, dolor (por ejemplo, dolor neuropático, neuralgia diabética, dolor posoperatorio, osteoartrosis, dolor por artritis reumatoide, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, migraña, y similares), trastornos nerviosos, daño nervioso, neurodegeneración, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, rinitis, inflamación de membranas mucosas tales como en los ojos, enfermedad nerviosa de la piel, enfermedad inflamatoria de la piel, enfermedad alérgica, incontinencia urinaria, incontinencia imperiosa, vejiga hiperactiva, cistitis, prurito, y similares) (documento de patente 1).

## [C1]



25 El documento WO 2007/010383 (documento de patente 1) describe un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I). En el documento, el compuesto representado por la fórmula (I) se produce en las etapas <Etapa 1> a <Etapa 3> mostradas a continuación (esquema A).

30 <Etapa 1> Un compuesto representado por la fórmula (IM-k) se obtiene realizando una reacción de condensación que usa 8-amino-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (fórmula (IM-3)) producida según un método conocido a partir de un documento (por ejemplo, el documento WO 2005/040100 (documento de patente 2), y similares) y ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (fórmula (CA-1) con el n.º CAS 920334-15-2, documento no de patente 1) y un agente de condensación (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI·HCl)).

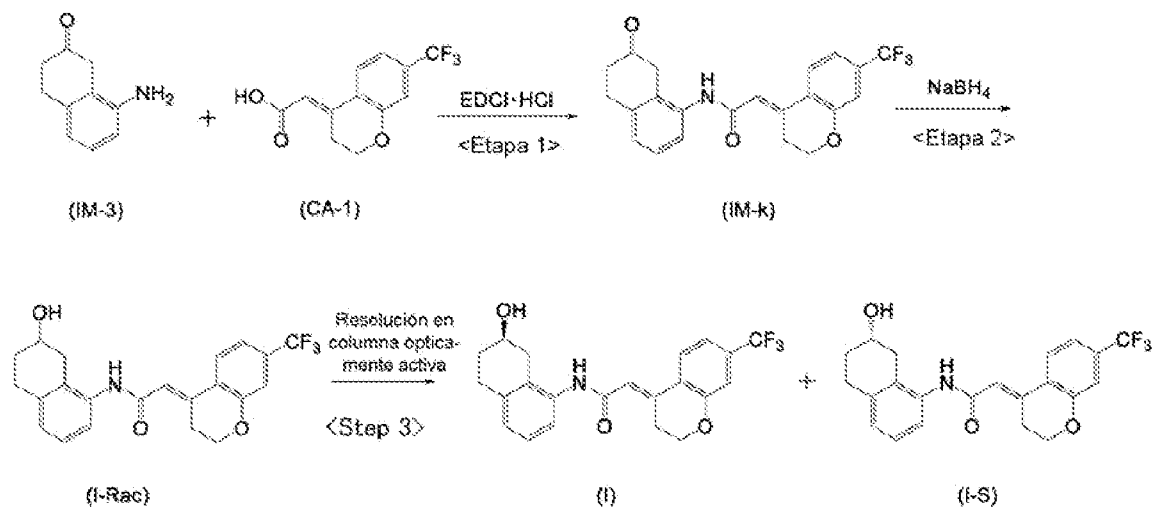
35 <Etapa 2> El compuesto representado por la fórmula (IM-k) se reduce con borohidruro de sodio para obtener un compuesto representado por la fórmula (I-Rac).

40 <Etapa 3> El compuesto representado por la fórmula (I-Rac) se resuelve ópticamente en una columna ópticamente activa para obtener un compuesto representado por la fórmula (I), y un compuesto representado por la fórmula (I-S) que es un isómero del mismo.

45 Sin embargo, en este método de producción, el compuesto representado por la fórmula (I) se obtiene realizando la resolución en columna en la etapa final, y es difícil reusar el compuesto representado por la fórmula (I-S) obtenido después de la resolución en columna.

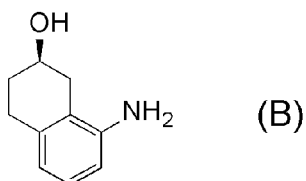
## [C2]

(Esquema A)



5 Mientras tanto, el documento WO 2005/040100 (documento de patente 2), el documento WO 2003/095420 (documento de patente 3), el documento WO 2005/040119 (documento de patente 4) y el documento WO 2010/127855 (documento de patente 5) divulgan métodos para producir el compuesto representado por la fórmula (B), que corresponde a una fórmula estructural parcial de fórmula (I).

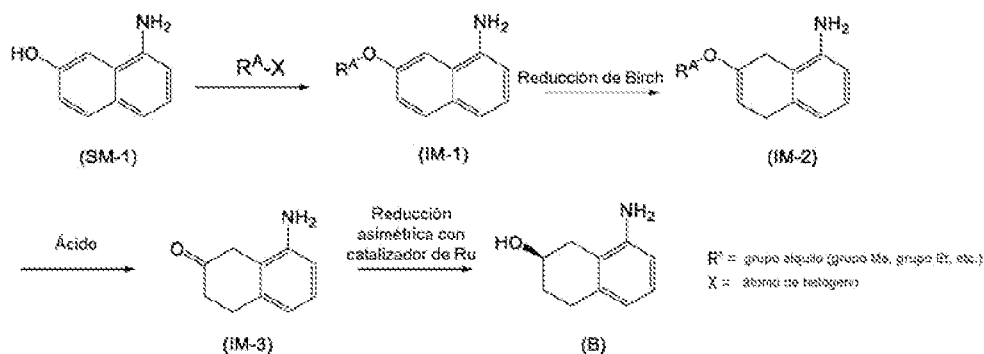
[C3]



- 10 En estos documentos, la 8-amino-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (fórmula (IM-3)) se obtiene a través de reacciones de alquilación de un grupo fenol, reducción de Birch y desprotección de un grupo alquilo usando 8-aminonaftalen-2-ol (fórmula (SM-1)) como material de partida, y de ese modo el compuesto representado por la fórmula (B) se produce mediante reducción asimétrica del mismo en presencia de un catalizador de Ru (esquema 1).
- 15 Sin embargo, en estos métodos de producción, la reducción de Birch se usa en una etapa, y el catalizador metálico (Ru) se usa en la reducción asimétrica en la etapa final, por tanto, se requiere una etapa de reducción de la tasa residual del metal (Ru) en el compuesto obtenido.

[C4]

(Esquema 1)

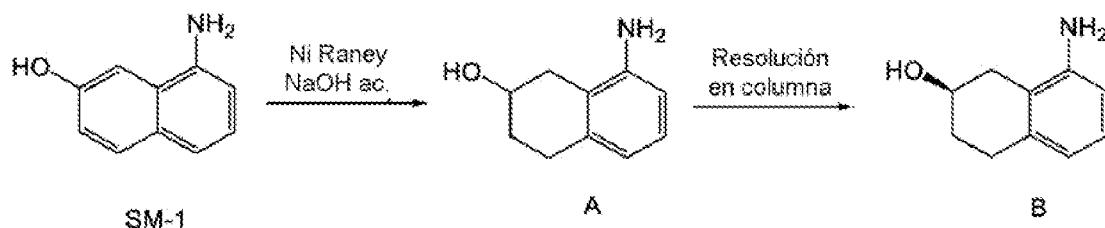


Además, el documento WO 2009/050289 (documento de patente 6), el documento WO 2010/045401 (documento de patente 7) y el documento WO 2010/045402 (documento de patente 8) también divulgan métodos para producir el compuesto representado por la fórmula (B). En estos documentos, el compuesto representado por la fórmula (B) se produce mediante una resolución usando una columna ópticamente activa después de inducirse en 8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol racémico (fórmula A) reduciendo de manera selectiva un anillo de naftaleno usando 8-aminonaftalen-2-ol (fórmula (SM-1)) como material de partida (esquema 2).

Sin embargo, en este método de producción, es difícil reusar otros isómeros (formas S) obtenidos después de la resolución en columna.

[C5]

(Esquema 2)

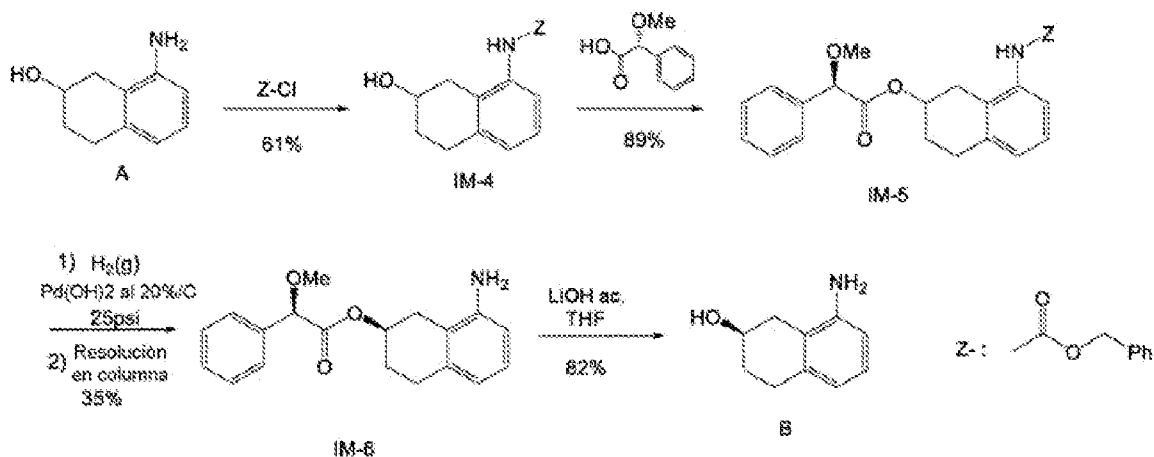


Además, el documento WO 2009/055749 (documento de patente 9) también divulga un método para producir el compuesto representado por la fórmula (B). En este documento, el compuesto representado por la fórmula (B) se produce mediante resolución en columna del diastereómero obtenido después de la resolución diastereomérica de un racemato quiral auxiliar introducido representado por la fórmula (A) (esquema 3).

Sin embargo, también en este método de producción, es difícil reusar otros isómeros (formas S) obtenidos después de la resolución en columna.

[C6]

(Esquema 3)



Los m3todos para producir el compuesto representado por la f3rmula (B) divulgados en los documentos respectivos tienen problemas tales como tipos de reacciones en el proceso de producci3n, reactivos que han de usarse y dificultad en la reutilizaci3n de otros is3meros obtenidos despu3s de resolver un racemato o diastereois3mero en una columna. Por tanto, se requiere un m3todo de producci3n mejorado para la s3ntesis a gran escala o la producci3n industrial del compuesto representado por la f3rmula (B). Es decir, cuando se considera la s3ntesis a gran escala o la producci3n industrial del compuesto representado por la f3rmula (B), se requiere hallar un nuevo m3todo de producci3n diferente de los m3todos de producci3n descritos en los documentos respectivos. Dado que a3n no se ha hallado un m3todo de producci3n para la s3ntesis a gran escala del compuesto representado por la f3rmula (B) con alto rendimiento y una alta pureza 3ptica, se cree que los problemas mencionados anteriormente en la producci3n del compuesto representado por la f3rmula (B) pueden resolverse si se halla un m3todo para una s3ntesis a gran escala del compuesto representado por la f3rmula (B) en menos etapas, un alto rendimiento qu3mico y una alta pureza 3ptica.

La solicitud de patente estadounidense n.º 5136103 (documento de patente 10), y similares divulgan un m3todo para oxidar un alcohol secundario a una cetona usando el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) como oxidante. Sin embargo, no se conoce una reacci3n de oxidaci3n con TEMPO en la que se usa 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (por ejemplo, (7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo, y similares) que tiene un grupo amino sustituido y un grupo hidroxilo en una mol3cula como materia prima. Adem3s, tampoco se conoce una reacci3n de oxidaci3n con TEMPO por qu3mica de flujo (reacci3n de flujo) en la que el compuesto se usa como materia prima.

La solicitud de patente estadounidense n.º 5225339 (documento de patente 11) y la solicitud de patente estadounidense n.º 5342767 (documento de patente 12) divulgan la reducci3n de cetonas por una reductasa derivada de *Lactobacillus kefir*, pero no se divulga una reducci3n enzim3tica adaptada a cetocompuestos tales como amino-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona o  $\beta$ -tetralona sustituidas con un grupo protector.

Advanced Synthesis & Catalysis, 350 (14 + 15), p3gs. 2322-2328, 2008 (documento no de patente 2) divulga la reducci3n enzim3tica de cetonas de  $\alpha$ - o  $\beta$ -tetralona (reductasa: derivada de *Lactobacillus kefir*). Sin embargo, se indica claramente que una reacci3n reductora de cetonas de  $\beta$ -tetralona no tiene lugar cuando se usa una reductasa derivada de *Lactobacillus kefir*.

El documento WO 2018/205948 (documento de patente 13) divulga 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (n.º CAS 444619-84-5, documento 3 no de patente) y su m3todo de producci3n, pero no se conocen (R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol, que es una forma quiral del mismo, y su m3todo de producci3n.

El Registro CAS divulga 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (n.º CAS 1823867-35-1, documento no de patente 4), pero no se conoce (R)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol, que es una forma quiral del mismo, y su m3todo de producci3n. Adem3s, el Registro CAS divulga 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (n.º CAS 1823929-47-0, documento no de patente 5), pero no se conoce (R)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol, que es una forma quiral del mismo, y su m3todo de producci3n.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18 (6), p3gs. 1830-1834, 2008 (documento no de patente 6) divulga un m3todo para producir 8-amino-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (rendimiento del 18 %) mediante una reacci3n

de aminación de 8-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol con un catalizador de Pd (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) y carbamato de terc-butilo, y posteriormente desprotección de un grupo Boc.

**[Lista de referencias]**

5

**[Documentos de patente]**

[Documento de patente 1] Documento WO 2007/010383

10 [Documento de patente 2] Documento WO 2005/040100

[Documento de patente 3] Documento WO 2003/095420

[Documento de patente 4] Documento WO 2005/040119

15

[Documento de patente 5] Documento WO 2010/127855

[Documento de patente 6] Documento WO 2009/050289

20

[Documento de patente 7] Documento WO 2010/045401

[Documento de patente 8] Documento WO 2010/045402

[Documento de patente 9] Documento WO 2009/055749

25

[Documento de patente 10] Solicitud de patente estadounidense n.º 5136103

[Documento de patente 11] Solicitud de patente estadounidense n.º 5225339

30

[Documento de patente 12] Solicitud de patente estadounidense n.º 5342767

[Documento de patente 13] Documento WO 2018/205948

**[Documentos no de patente]**

35

[Documento no de patente 1] N.º CAS 920334-15-2

[Documento no de patente 2] Advanced Synthesis & Catalysis, 350 (14 + 15), págs. 2322-2328, 2008

40

[Bibliografía 3 no de patente] N.º CAS 444619-84-5

[Documento no de patente 4] N.º CAS 1823867-35-1

[Documento no de patente 5] N.º CAS 1823929-47-0

45

[Documento no de patente 6] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(6), págs. 1830-1834, 2008

**[Sumario de la invención]**

50

**[Problema técnico]**

En tales circunstancias, se ha requerido un nuevo método para producir el compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula (I).

55

**[Disolución al problema]**

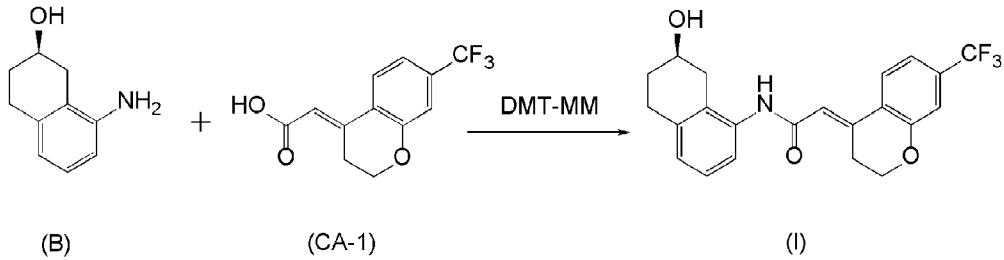
Los inventores de la presente invención han realizado repetidamente extensas investigaciones con el fin de resolver los problemas descritos anteriormente. Como resultado, los inventores han hallado un nuevo método para producir fácilmente el compuesto representado por la fórmula (I) con alto rendimiento, y completaron la presente invención basándose en este hallazgo. Es decir, los inventores han hallado un nuevo método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) mediante una reacción de condensación de un ácido carboxílico representado por la fórmula (CA-1) y un aminoalcohol representado por la fórmula (B) o una sal del mismo usando DMT-MM (cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio) (n.º CAS: 3945-69-5) como agente de condensación (Esquema B).

60

[C7]

65

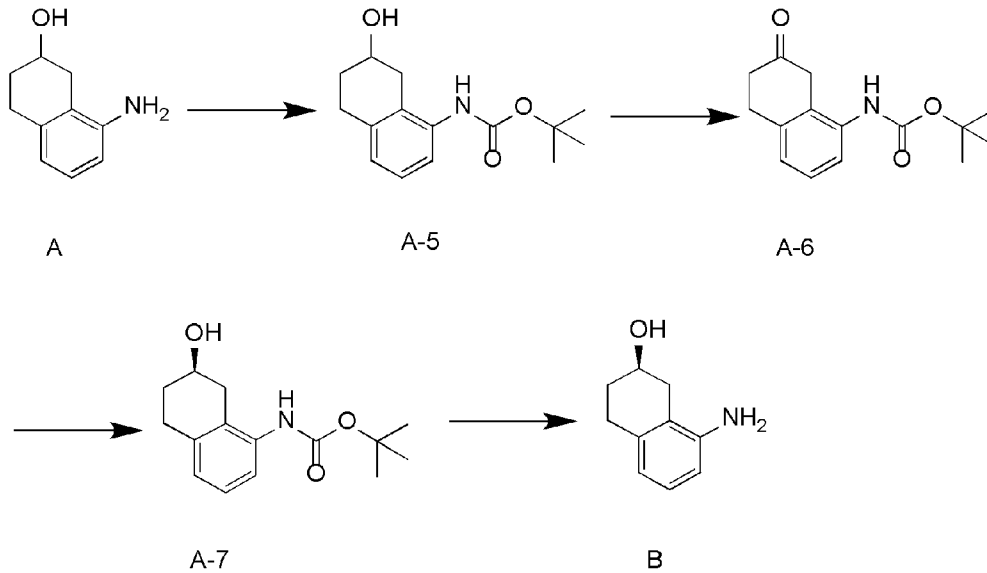
(Esquema B)



5 Los inventores han hallado además un nuevo método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo, que es un producto intermedio útil para producir el compuesto representado por la fórmula (I), y completaron la presente invención basándose en este hallazgo (Esquema C-1).

10 [C8]

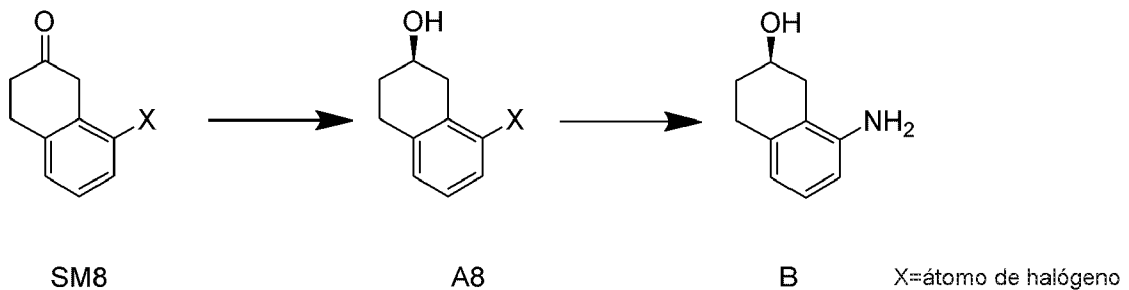
(Esquema C-1)



15 Los inventores han hallado adicionalmente un nuevo método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo, que es un producto intermedio útil para producir el compuesto representado por la fórmula (I), y completaron la presente invención basándose en este hallazgo (Esquema C-2).

[C9]

(Esquema C-2)



20

La invención se expone en el juego de reivindicaciones adjunto.

**[Efecto de la invención]**

5 La presente invención proporciona un nuevo método para producir el compuesto representado por la fórmula (I), o el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo. La presente invención proporciona preferiblemente un método de producción eficaz adecuado para la síntesis a gran escala o la producción industrial del compuesto representado por la fórmula (I), o el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo. Los métodos de producción según algunos aspectos de la presente invención son métodos que permiten la producción del compuesto representado por la fórmula (I), o el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo con alto rendimiento y ventajosamente a nivel industrial y, por tanto, estos métodos son muy útiles a nivel industrial. Además, algunos otros aspectos proporcionan nuevos compuestos representados por las fórmulas (A-7) y (A8) que son materias primas para obtener el compuesto representado por la fórmula (B) y una sal del mismo.

**[Breve descripción de los dibujos]**

[Fig. 1] La figura 1 es un ejemplo de un dispositivo de reacción usado en química de flujo;

20 [Fig. 2] la figura 2 es una figura que muestra una estructura cristalina de una sal de HBr de un compuesto representado por la fórmula (B); y

[Fig. 3] la figura 3 es una figura que muestra una estructura cristalina de un compuesto representado por la fórmula (I).

**[Descripción de realizaciones]**

**[Aspectos de la presente invención]**

30 Se proporciona un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I). Algunos aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) que usa un compuesto representado por la fórmula (A) como material de partida. Algunos otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) que usa un compuesto representado por la fórmula (A-5) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) que usa un compuesto representado por la fórmula (A-6) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) que usa un compuesto representado por la fórmula (A-7) como material de partida.

40 Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) que usa un compuesto representado por la fórmula (SM8) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) que usa un compuesto representado por la fórmula (SM8-BR) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) que usa un compuesto representado por la fórmula (A8) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) que usa un compuesto representado por la fórmula (A8-BR) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) que usa un compuesto representado por la fórmula (B) como material de partida.

50 Además, también se proporciona un método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo. Algunos aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo que usa el compuesto representado por la fórmula (A) como material de partida. Algunos otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo que usa el compuesto representado por la fórmula (A-5) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo que usa el compuesto representado por la fórmula (A-6) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo que usa el compuesto representado por la fórmula (A-7) como material de partida.

60 Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo que usa el compuesto representado por la fórmula (SM8) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo que usa el compuesto representado por la fórmula (SM8-BR) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo que usa el compuesto representado por la fórmula (A8) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo que usa el compuesto representado por la fórmula (A8-BR) como material de partida.

Otros aspectos adicionales son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (A-6) que usa el compuesto representado por la fórmula (A-5) o la fórmula (A-7) como material de partida. Todavía otros aspectos adicionales son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (A-7) que usa el compuesto representado por la fórmula (A-6) como material de partida. Todavía otros aspectos son el compuesto representado por la fórmula (A-7).

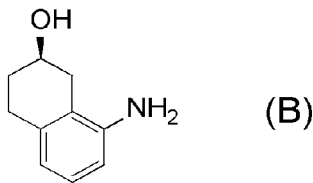
Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (A8) que usa el compuesto representado por la fórmula (SM8) como material de partida. Todavía otros aspectos son un método para producir el compuesto representado por la fórmula (A8-BR) que usa el compuesto representado por la fórmula (SM8-BR) como material de partida. Todavía otros aspectos son el compuesto representado por la fórmula (A8) y el compuesto representado por la fórmula (A8-BR).

A continuación en el presente documento, se describirá específicamente cada uno de los aspectos.

[1] Un primer aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo, comprendiendo el método: someter a terc-butoxicarbonilación un grupo amino de un compuesto representado por la fórmula (A) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-5); provocar una reacción de oxidación del compuesto representado por la fórmula (A-5) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-6); someter a reducción asimétrica el compuesto representado por la fórmula (A-6) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-7); y desproteger un grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (A-7) para obtener el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo.

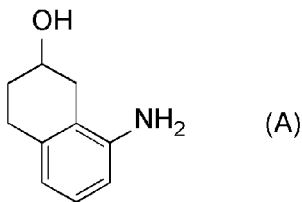
Fórmula (B):

[C10]



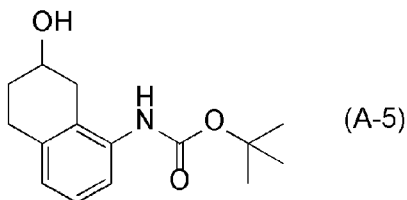
Fórmula (A):

[C11]



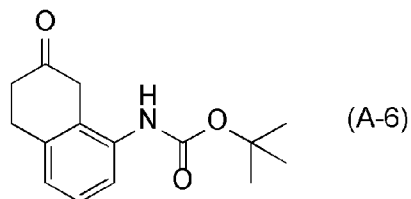
Fórmula (A-5):

[C12]



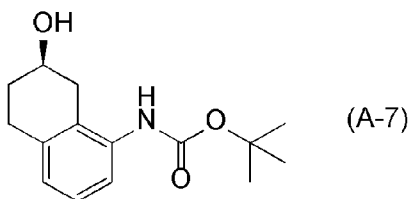
Fórmula (A-6):

[C13]



Fórmula (A-7):

5 [C14]

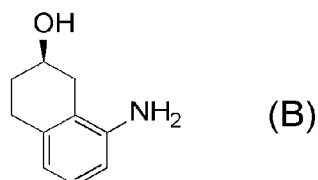


[2] Un segundo aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo, comprendiendo el método: provocar una reacción de oxidación de un compuesto representado por la fórmula (A-5) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-6); someter a reducción asimétrica el compuesto representado por la fórmula (A-6) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-7); y desproteger un grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (A-7) para obtener el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo.

15

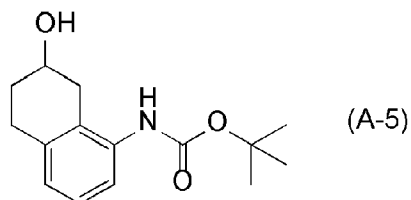
Fórmula (B):

[C15]



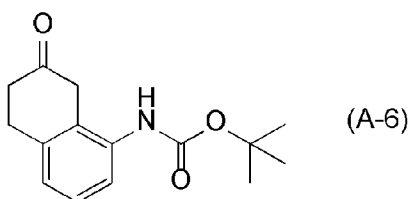
20 Fórmula (A-5):

[C16]



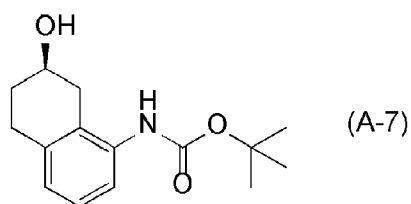
25 Fórmula (A-6):

[C17]



Fórmula (A-7):

[C18]

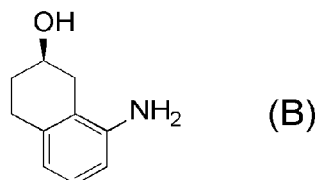


- 5 [3] Un tercer aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo, comprendiendo el método: someter a reducción asimétrica un compuesto representado por la fórmula (A-6) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-7); y desproteger un grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (A-7) para obtener el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo.

10

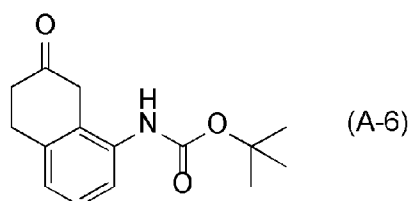
Fórmula (B):

[C19]



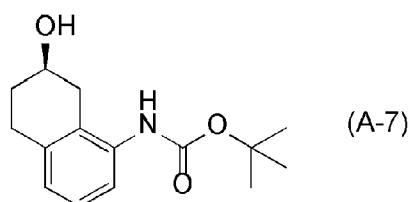
15 Fórmula (A-6):

[C20]



20 Fórmula (A-7):

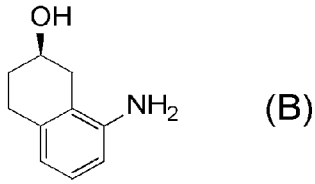
[C21]



- 25 [4] Un cuarto aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo, comprendiendo el método: desproteger un grupo terc-butoxicarbonilo de un compuesto representado por la fórmula (A-7) para obtener el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo.

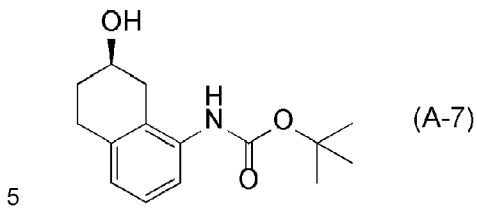
Fórmula (B):

[C22]



Fórmula (A-7):

[C23]

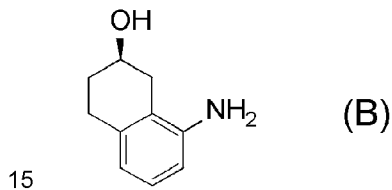


[4B] Un aspecto 4B-ésimo es un método para producir una sal de un compuesto representado por la fórmula (B), comprendiendo el método: añadir un ácido al compuesto representado por la fórmula (B) para obtener la sal del compuesto representado por la fórmula (B).

10

Fórmula (B):

[C24]



[4B-1] En el aspecto [4B] anterior, el ácido usado en la obtención de una sal del compuesto representado por la fórmula (B) es preferiblemente un ácido inorgánico o un ácido orgánico, es más preferiblemente un ácido inorgánico, y es incluso más preferiblemente ácido bromhídrico.

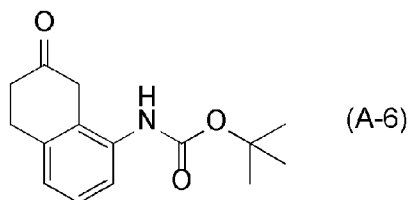
20

[5] Un quinto aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (A-6), comprendiendo el método: provocar una reacción de oxidación de un compuesto representado por la fórmula (A-5) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-6).

25

Fórmula (A-6):

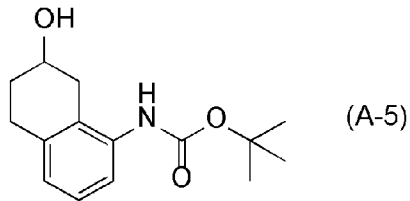
[C25]



30

Fórmula (A-5):

[C26]

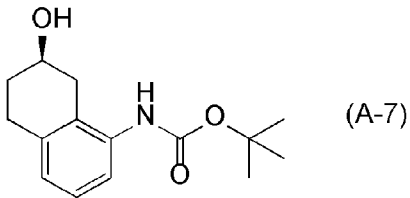


5 [6] Un sexto aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (A-7), comprendiendo el método: someter a reducción asimétrica un compuesto representado por la fórmula (A-6) para obtener el compuesto representado por la fórmula (A-7).

Fórmula (A-7):

[C27]

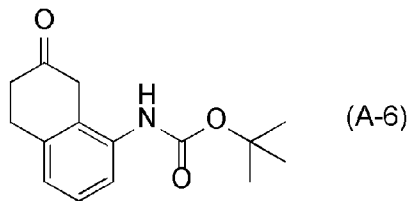
10



Fórmula (A-6):

[C28]

15

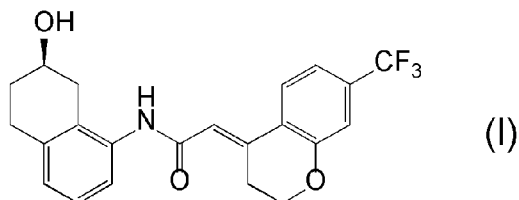


20 [7] Un séptimo aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I), comprendiendo el método: provocar una reacción de condensación de un compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula (CA-1) usando DMT-MM como agente de condensación para obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

Fórmula (I):

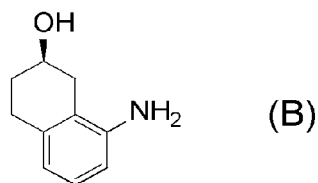
[C29]

25



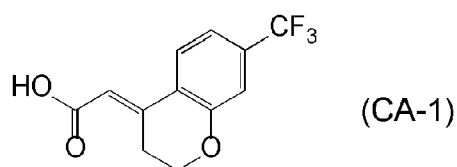
Fórmula (B):

[C30]



Fórmula (CA-1):

[C31]



5

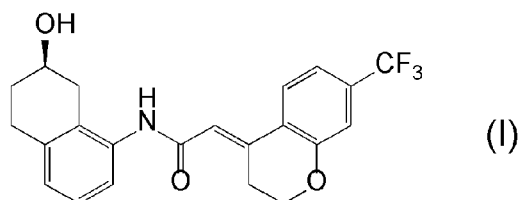
[8] Un octavo aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I), comprendiendo el método: someter a terc-butoxicarbonilación un grupo amino de un compuesto representado por la fórmula (A) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-5); provocar una reacción de oxidación del compuesto representado por la fórmula (A-5) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-6); someter a reducción asimétrica el compuesto representado por la fórmula (A-6) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-7); desproteger un grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (A-7) para obtener un compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo; y provocar una reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula (CA-1) usando DMT-MM como agente de condensación para obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

10

15

Fórmula (I):

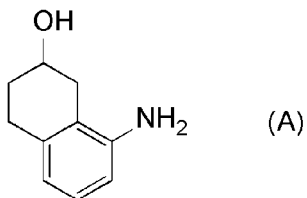
[C32]



20

Formula (A):

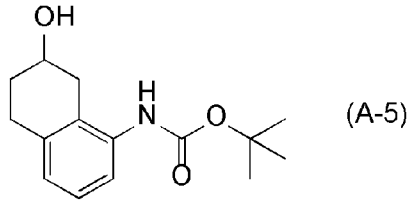
[C33]



25

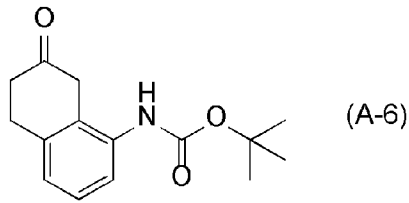
Fórmula (A-5):

[C34]



Fórmula (A-6):

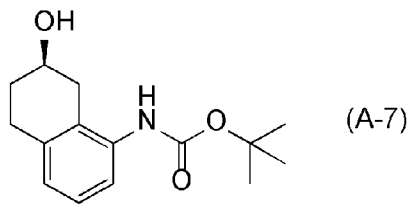
[C35]



5

Fórmula (A-7):

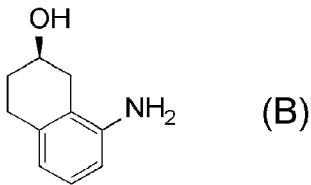
[C36]



10

Fórmula (B):

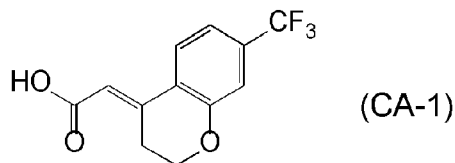
[C37]



15

Fórmula (CA-1):

[C38]



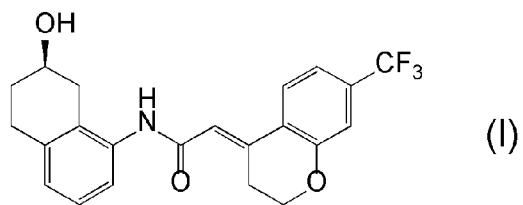
20

[9] Un noveno aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I), comprendiendo el método: provocar una reacción de oxidación de un compuesto representado por la fórmula (A-5) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-6); someter a reducción asimétrica el compuesto representado por la fórmula (A-6) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-7); desproteger un grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (A-7) para obtener un compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo; y provocar una reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula (CA-1) usando DMT-MM como agente de condensación para obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

25

Fórmula (I):

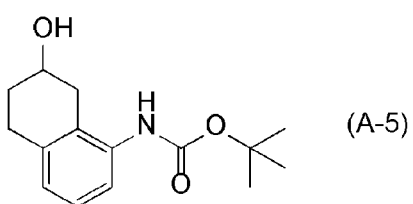
[C39]



5

Fórmula (A-5):

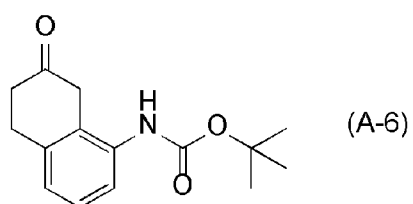
[C40]



10

Fórmula (A-6):

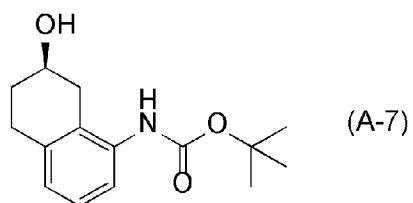
[C41]



15

Fórmula (A-7):

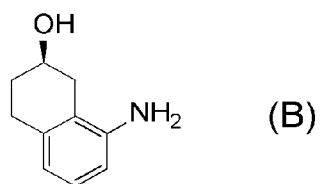
[C42]



20

Fórmula (B):

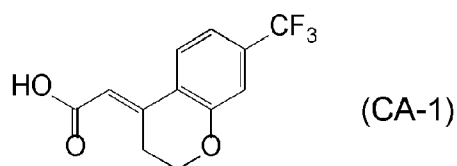
[C43]



25

Fórmula (CA-1):

[C44]



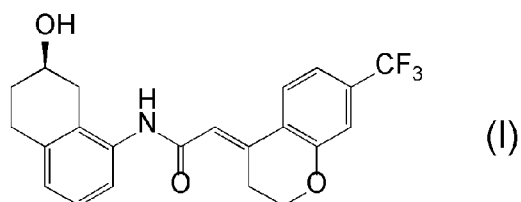
[10] Un décimo aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I), comprendiendo el método: someter a reducción asimétrica un compuesto representado por la fórmula (A-6) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-7); desproteger un grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (A-7) para obtener un compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo; y provocar una reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula (CA-1) usando DMT-MM como agente de condensación para obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

5

10

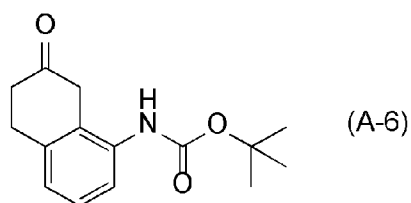
Fórmula (I):

[C45]



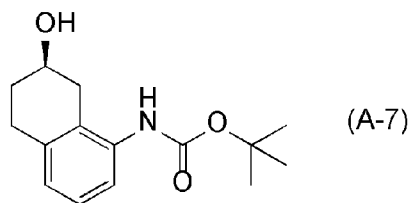
15 Fórmula (A-6):

[C46]



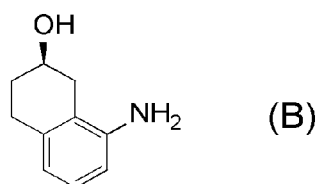
20 Fórmula (A-7):

[C47]



Fórmula (B):

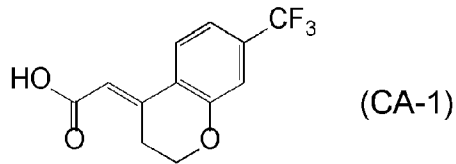
[C48]



25

Fórmula (CA-1):

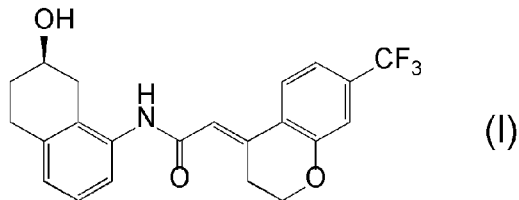
[C49]



- 5 [11] Un undécimo aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I), comprendiendo el método: desproteger un grupo terc-butoxicarbonilo de un compuesto representado por la fórmula (A-7) para obtener un compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo; y provocar una reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula (CA-1) usando DMT-MM como agente de condensación para obtener el compuesto representado por la fórmula (I).
- 10

Fórmula (I):

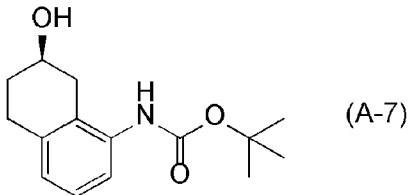
[C50]



15

Fórmula (A-7):

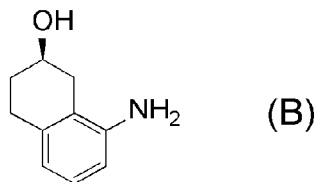
[C51]



20

Fórmula (B):

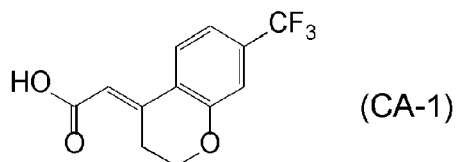
[C52]



25

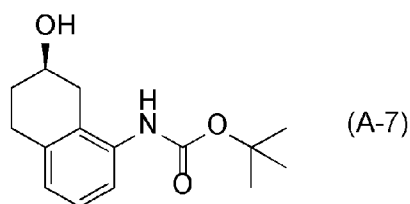
Fórmula (CA-1):

[C53]



[12] Un duodécimo aspecto es un compuesto representado por la fórmula (A-7).

[C54]



5 En cada uno de los aspectos anteriores, "desproteger un grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (A-7) para obtener el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo" puede comprender además:

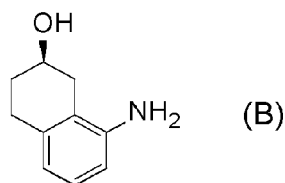
10 desalar la sal del compuesto representado por la fórmula (B), que se obtiene desprotegiendo un grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (A-7), para obtener el compuesto representado por la fórmula (B); o

15 convertir el compuesto representado por la fórmula (B), que se obtiene desprotegiendo un grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (A-7), en una sal del mismo para obtener la sal del compuesto representado por la fórmula (B).

20 [13] Un decimotercer aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (B), comprendiendo el método: someter a reducción asimétrica un grupo ceto de un compuesto representado por la fórmula (SM8) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A8); y hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (A8) con agua amoniacal en presencia de un catalizador para obtener el compuesto representado por la fórmula (B).

Fórmula (B):

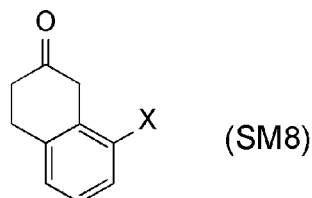
[C55]



25

Fórmula (SM8):

[C56]

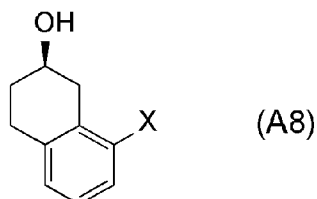


30

[En la fórmula (SM8), X es un átomo de halógeno].

Fórmula (A8):

[C57]



[En la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno].

5 [13-1] En el aspecto [13] anterior, cada X en el compuesto representado por la fórmula (SM8) y el compuesto representado por la fórmula (A8) es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y es más preferiblemente un átomo de bromo.

10 [13-2] En el aspecto [13] anterior, el catalizador es preferiblemente un catalizador de Pd o un catalizador de Cu, es más preferiblemente un catalizador de Cu, y es incluso más preferiblemente Cu<sub>2</sub>O.

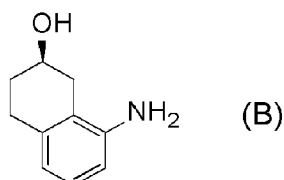
15 [13-3] Un aspecto 13-3-ésimo es un método para producir una sal del compuesto representado por la fórmula (B) en el aspecto [13] anterior, comprendiendo el método: añadir un ácido inorgánico o un ácido orgánico al compuesto representado por la fórmula (B) para obtener la sal del compuesto representado por la fórmula (B). El ácido inorgánico o ácido orgánico usado para obtener la sal del compuesto representado por la fórmula (B) es preferiblemente un ácido inorgánico, es más preferiblemente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, y es incluso más preferiblemente ácido bromhídrico.

20 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, "átomo de halógeno" se refiere, por ejemplo, a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, y similares.

25 [14] Un decimocuarto aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (B), comprendiendo el método: hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (A8) con agua amoniacal en presencia de un catalizador para obtener el compuesto representado por la fórmula (B).

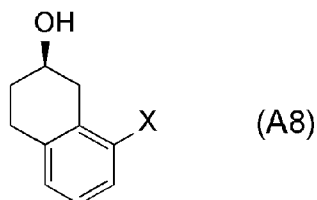
Fórmula (B):

[C58]



30 Fórmula (A8):

[C59]



[En la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno].

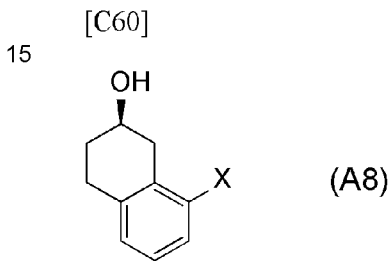
35 [14-1] En el aspecto [14] anterior, X en el compuesto representado por la fórmula (A8) es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y es más preferiblemente un átomo de bromo.

40 [14-2] En el aspecto [14] anterior, el catalizador es preferiblemente un catalizador de Pd o un catalizador de Cu, es más preferiblemente un catalizador de Cu, y es incluso más preferiblemente Cu<sub>2</sub>O.

5 [14-3] Un aspecto 14-3-ésimo es un método para producir una sal del compuesto representado por la fórmula (B) en el aspecto [14] anterior, comprendiendo el método: añadir un ácido inorgánico o un ácido orgánico al compuesto representado por la fórmula (B) para obtener la sal del compuesto representado por la fórmula (B). El ácido inorgánico o ácido orgánico usado para obtener la sal del compuesto representado por la fórmula (B) es preferiblemente un ácido inorgánico, es más preferiblemente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, y es incluso más preferiblemente ácido bromhídrico.

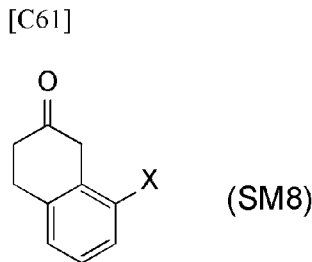
10 [15] Un decimoquinto aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (A8), comprendiendo el método: someter a reducción asimétrica un grupo ceto de un compuesto representado por la fórmula (SM8) para obtener el compuesto representado por la fórmula (A8).

Fórmula (A8):



[En la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno].

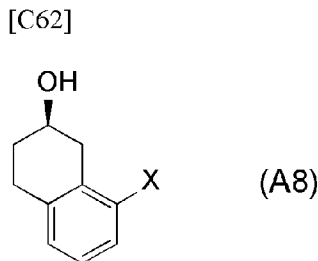
20 Fórmula (SM8):



[En la fórmula (SM8), X es un átomo de halógeno].

25 [15-1] En el aspecto [15] anterior, cada X en el compuesto representado por la fórmula (SM8) y el compuesto representado por la fórmula (A8) es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y es más preferiblemente un átomo de bromo.

30 [16] Un decimosexto aspecto es un compuesto representado por la fórmula (A8).



[En la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno].

35 [16-1] En el aspecto [16] anterior, X en el compuesto representado por la fórmula (A8) es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y es más preferiblemente un átomo de bromo.

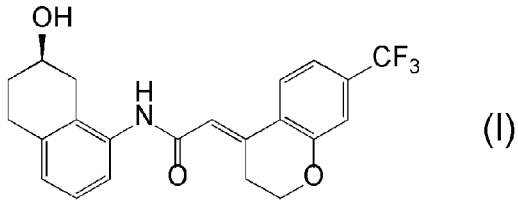
40 [17] Un decimoséptimo aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I), comprendiendo el método: someter a reducción asimétrica un grupo ceto de un compuesto representado por la fórmula (SM8) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A8); hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (A8) con agua amoniacal en presencia de un catalizador para obtener un compuesto representado por la fórmula (B); y provocar una reacción de condensación del compuesto representado por la

fórmula (B) y un compuesto representado por la fórmula (CA-1) usando DMT-MM como agente de condensación para obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

Fórmula (I):

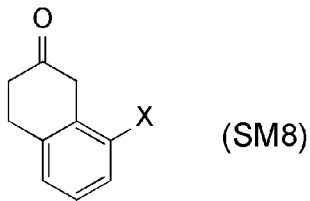
5

[C63]



Fórmula (SM8):

[C64]



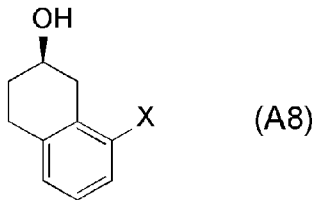
10

[En la fórmula (SM8), X es un átomo de halógeno].

Fórmula (A8):

15

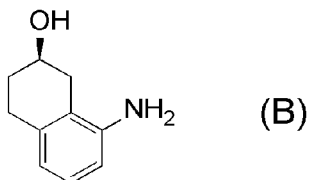
[C65]



[En la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno].

20 Fórmula (B):

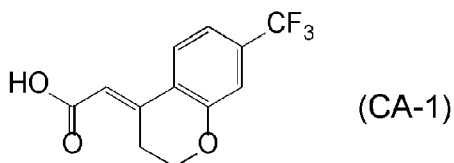
[C66]



Fórmula (CA-1):

25

[C67]



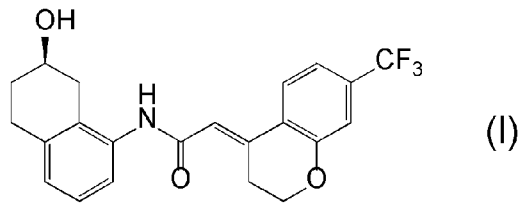
[17-1] En el aspecto [17] anterior, cada X en el compuesto representado por la fórmula (SM8) y el compuesto representado por la fórmula (A8) es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y es más preferiblemente un átomo de bromo.

[17-2] En el aspecto [17] anterior, el catalizador es preferiblemente un catalizador de Pd o un catalizador de Cu, es más preferiblemente un catalizador de Cu, y es incluso más preferiblemente Cu<sub>2</sub>O.

[18] Un decimoctavo aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I), comprendiendo el método: someter a reducción asimétrica un grupo ceto de un compuesto representado por la fórmula (SM8) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A8); hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (A8) con agua amoniacal en presencia de un catalizador para obtener un compuesto representado por la fórmula (B); añadir un ácido al compuesto representado por la fórmula (B) para obtener una sal del compuesto representado por la fórmula (B); y provocar una reacción de condensación de la sal del compuesto representado por la fórmula (B) y un compuesto representado por la fórmula (CA-1) usando DMT-MM como agente de condensación para obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

Fórmula (I):

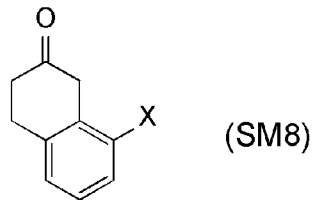
[C68]



20

Fórmula (SM8):

[C69]

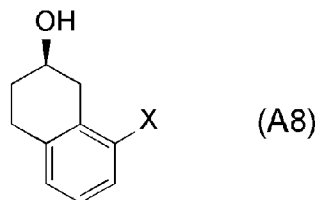


25

[En la fórmula (SM8), X es un átomo de halógeno].

Fórmula (A8):

[C70]



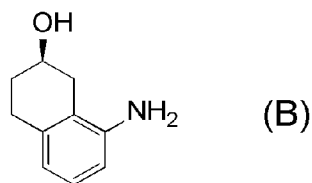
30

[En la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno].

Fórmula (B):

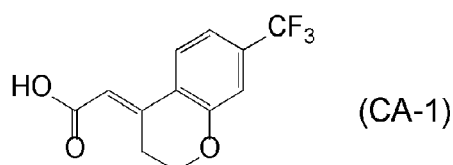
35

[C71]



Fórmula (CA-1):

5 [C72]



10 [18-1] En el aspecto [18] anterior, cada X en el compuesto representado por la fórmula (SM8) y el compuesto representado por la fórmula (A8) es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y es más preferiblemente un átomo de bromo.

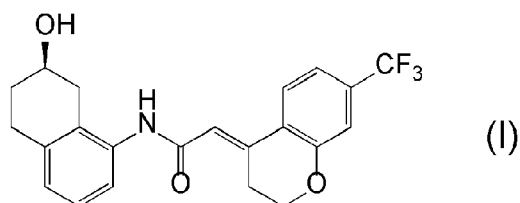
15 [18-2] En el aspecto [18] anterior, el catalizador es preferiblemente un catalizador de Pd o un catalizador de Cu, es más preferiblemente un catalizador de Cu, y es incluso más preferiblemente Cu<sub>2</sub>O.

[18-3] En el aspecto [18] anterior, el ácido usado en la obtención de una sal del compuesto representado por la fórmula (B) es preferiblemente un ácido inorgánico o un ácido orgánico, es más preferiblemente un ácido inorgánico, es incluso más preferiblemente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, y es de manera particularmente preferible ácido bromhídrico.

20 [19] Un decimonoveno aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I), comprendiendo el método: hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (A8) con agua amoniacal en presencia de un catalizador para obtener un compuesto representado por la fórmula (B); y provocar una reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (B) y un compuesto representado por la fórmula (CA-1) usando DMT-MM como agente de condensación para obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

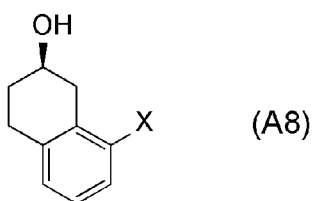
Fórmula (I):

[C73]



30 Fórmula (A8):

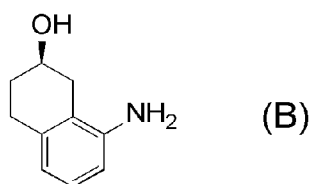
[C74]



35 [En la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno].

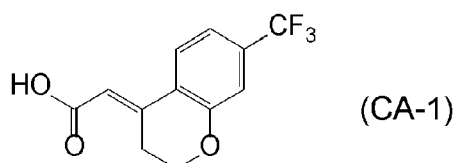
Fórmula (B):

[C75]



5 Fórmula (CA-1):

[C76]



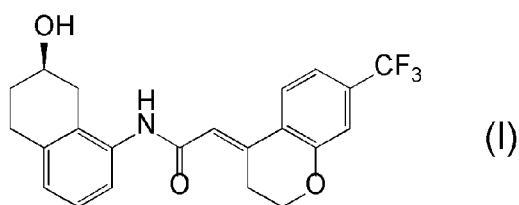
10 [19-1] En el aspecto [19] anterior, cada X en el compuesto representado por la fórmula (SM8) y el compuesto representado por la fórmula (A8) es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y es más preferiblemente un átomo de bromo.

15 [19-2] En el aspecto [19] anterior, el catalizador es preferiblemente un catalizador de Pd o un catalizador de Cu, es más preferiblemente un catalizador de Cu, y es incluso más preferiblemente Cu<sub>2</sub>O.

20 [20] Un vigésimo aspecto es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I), comprendiendo el método: hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (A8) con agua amoniacal en presencia de un catalizador para obtener un compuesto representado por la fórmula (B); añadir un ácido al compuesto representado por la fórmula (B) para obtener una sal del compuesto representado por la fórmula (B); y provocar una reacción de condensación de la sal del compuesto representado por la fórmula (B) y un compuesto representado por la fórmula (CA-1) usando DMT-MM como agente de condensación para obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

Fórmula (I):

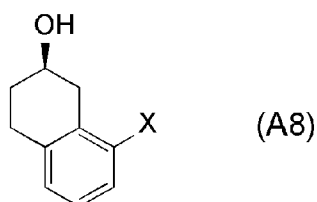
[C77]



25

Fórmula (A8):

[C78]

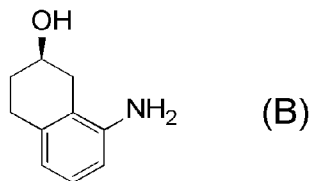


30

[En la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno].

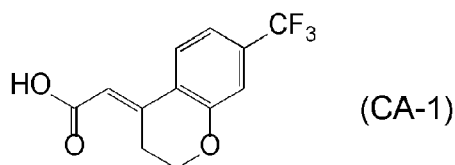
Fórmula (B):

[C79]



Fórmula (CA-1):

[C80]



5

[20-1] En el aspecto [20] anterior, cada X en el compuesto representado por la fórmula (SM8) y el compuesto representado por la fórmula (A8) es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y es más preferiblemente un átomo de bromo.

10

[20-2] En el aspecto [20] anterior, el catalizador es preferiblemente un catalizador de Pd o un catalizador de Cu, es más preferiblemente un catalizador de Cu, y es incluso más preferiblemente Cu<sub>2</sub>O.

15

[20-3] En el aspecto [20] anterior, el ácido usado en la obtención de una sal del compuesto representado por la fórmula (B) es preferiblemente un ácido inorgánico o un ácido orgánico, es más preferiblemente un ácido inorgánico, es incluso más preferiblemente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, y es de manera particularmente preferible ácido bromhídrico.

20

A continuación en el presente documento, se describirá con detalle cada una de las reacciones en los aspectos descritos anteriormente.

<Etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (A-5)>

25

El compuesto representado por la fórmula (A-5) se obtiene mediante terc-butoxicarbonilación de un grupo amino del compuesto representado por la fórmula (A).

30

Los ejemplos de agentes de terc-butoxicarbonilación incluyen dicarbonato de di-terc-butilo (Boc<sub>2</sub>O), 2-(terc-butoxicarboniloximino)-2-fenilacetnitrilo (Boc-ON), N-terc-butoxicarbonilimidazol, 2-(terc-butoxicarboniloxi)-4,6-dimetilpirimidina, 1-terc-butoxicarbonil-1,2,4-triazol, carbonato de terc-butilfenilo, carbazato de terc-butilo, N-(terc-butoxicarboniloxi)ftalimida, y similares. Se prefieren dicarbonato de di-terc-butilo (Boc<sub>2</sub>O) y 2-(terc-butoxicarboniloximino)-2-fenilacetnitrilo (Boc-ON), y se prefiere más dicarbonato de di-terc-butilo (Boc<sub>2</sub>O). La cantidad de uso de un agente de terc-butoxicarbonilación es generalmente de 1,0 a 2,0 equivalentes molares, es preferiblemente de 1,1 a 1,8 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 1,3 a 1,65 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (A).

35

40

La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente. Como disolvente, es posible usar, por ejemplo, un disolvente no implicado en la reacción tal como diclorometano, acetonitrilo, dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter terc-butílico, tolueno, agua, y similares, o un disolvente mixto de los mismos. El disolvente puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de agente de terc-butoxicarbonilación que vaya a usarse. Se prefieren tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, un disolvente mixto de tetrahidrofurano-agua y un disolvente mixto de 1,4-dioxano-agua, y se prefieren más tetrahidrofurano, un disolvente mixto de tetrahidrofurano-agua y un disolvente mixto de 1,4-dioxano-agua.

45

La reacción puede realizarse en presencia de una base. Como base, es posible usar bases tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, y similares. La base puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de agente de terc-butoxicarbonilación que vaya a usarse. Se prefieren hidrogenocarbonato de sodio, trietilamina y piridina, y se prefiere más hidrogenocarbonato de sodio.

50

La cantidad de uso de la base es, por ejemplo, de 1,0 a 4,0 equivalentes molares, es preferiblemente de 1,0 a 3,5 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 1,0 a 3,2 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente

molar del compuesto representado por la fórmula (A).

Con respecto a la temperatura de reacción, la reacción puede realizarse dentro, por ejemplo, de un intervalo de -78 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, un intervalo de -78 °C a temperatura ambiente, un intervalo de 0 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, o un intervalo de 0 °C a temperatura ambiente. La temperatura de reacción puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de agente de terc-butoxicarbonilación que vaya a usarse. La temperatura de reacción está preferiblemente dentro de un intervalo de 20 °C a 55 °C.

<Etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (A-6)>

El compuesto representado por la fórmula (A-6) se obtiene provocando una reacción de oxidación del compuesto representado por la fórmula (A-5) o el compuesto representado por la fórmula (A-7).

Los ejemplos de reacciones de oxidación incluyen oxidación de Swern, oxidación de PCC (oxidación de cromato), oxidación de Dess-Martin, oxidación de TPAP, oxidación con TEMPO, y similares. Se prefiere la oxidación con TEMPO.

La oxidación con TEMPO es generalmente una reacción en la que TEMPO y un reoxidante se combinan como agente oxidante para oxidar un sustrato tal como alcohol. Además, la oxidación con TEMPO también puede realizarse en presencia de una base.

En la reacción de oxidación, por ejemplo, se usan un método discontinuo, y química de flujo (una reacción en modo de flujo usando un reactor de tanque agitado continuo (CSTR)).

La cantidad de uso del oxidante en la reacción de oxidación es generalmente de 1,0 a 2,2 equivalentes molares, es preferiblemente de 1,2 a 2,1 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 1,4 a 2,0 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (A-5) o el compuesto representado por la fórmula (A-7).

La cantidad de uso de TEMPO en la oxidación con TEMPO es generalmente de 0,01 a 1,0 equivalentes molares, es preferiblemente de 0,05 a 0,7 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 0,5 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (A-5) o el compuesto representado por la fórmula (A-7).

Los ejemplos de reoxidantes en la oxidación con TEMPO incluyen hipoclorito de sodio (NaClO), diacetato de yodobenceno, y similares. La cantidad de uso de hipoclorito de sodio en la oxidación con TEMPO es generalmente de 1,0 a 2,5 equivalentes molares, es preferiblemente de 1,1 a 2,2 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 1,2 a 2,0 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (A-5) o el compuesto representado por la fórmula (A-7).

La oxidación con TEMPO puede realizarse en presencia de una base, y por ejemplo, la cantidad de uso de NaHCO<sub>3</sub> como base es generalmente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares, es preferiblemente de 2,0 a 4,5 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 4,0 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (A-5) o el compuesto representado por la fórmula (A-7).

La cantidad de uso de KBr en la oxidación con TEMPO es generalmente de 0,01 a 0,30 equivalentes molares, es preferiblemente de 0,02 a 0,25 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 0,05 a 0,2 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (A-5) o el compuesto representado por la fórmula (A-7).

La reacción de oxidación (por ejemplo, la oxidación con TEMPO) puede realizarse en presencia de un disolvente. Como disolvente, es posible usar, por ejemplo, un disolvente no implicado en la reacción tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, acetona, agua, y similares, o un disolvente mixto de los mismos. El disolvente puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de reacción de oxidación que vaya a usarse. En la oxidación con TEMPO, se prefiere diclorometano, acetonitrilo, acetona, agua, o un disolvente mixto de los mismos; se prefiere más diclorometano, acetonitrilo, acetona, agua, diclorometano-agua, acetonitrilo-agua o acetona-agua; y se prefiere incluso más diclorometano, agua o diclorometano-agua.

Con respecto a una reacción de oxidación (por ejemplo, la temperatura de reacción en la oxidación con TEMPO), la reacción puede realizarse dentro, por ejemplo, de un intervalo de -78 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, un intervalo de -78 °C a temperatura ambiente, un intervalo de 0 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, o un intervalo de 0 °C a temperatura ambiente. La temperatura de reacción puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de reacción de oxidación que vaya a usarse. En la oxidación con TEMPO, la temperatura de reacción está preferiblemente dentro de un intervalo de -2 °C a 5 °C.

También es posible usar un agente reductor tal como  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (en disolución acuosa) para retirar TEMPO después de la reacción de oxidación con TEMPO.

5 <Etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (A-7)>

El compuesto representado por la fórmula (A-7) se obtiene sometiendo a reducción asimétrica el compuesto de cetona representado por la fórmula (A-6).

10 Los ejemplos de reducciones asimétricas incluyen reducción asimétrica que usa un catalizador químico o similar, reducción asimétrica que usa un biocatalizador (levadura, hongo, moho, enzima, y similares), y similares. Se prefiere la reducción asimétrica que usa una enzima, se prefiere más la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa (cetereductasa: KRED) como enzima, y se prefiere particularmente la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa derivada de *Lactobacillus* sp. como enzima. La reducción asimétrica que usa una cetona reductasa se realiza usando una cetona reductasa, una coenzima y un sistema de regeneración de coenzima. Los ejemplos  
15 típicos de coenzimas para las cetona reductasas incluyen NADP. Además, como ejemplo típico de un sistema de regeneración de coenzima que regenera NADP, que es una coenzima, se conoce la oxidación de glucosa por glucosa deshidrogenasa (GDH). Además, la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa se realiza preferiblemente en un disolvente en presencia de una disolución tampón.

20 La cantidad de uso del agente reductor en la reducción asimétrica, por ejemplo, en la reducción asimétrica que usa un catalizador químico o similar, es generalmente de 1,0 a 2,2 equivalentes molares, y es preferiblemente de 1,2 a 2,0 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (A-6).

25 En la reducción asimétrica que usa una enzima, la cantidad de uso de la enzima es generalmente de 1,0 a 25 veces, es preferiblemente de 5 a 20 veces, y es más preferiblemente 10 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (A-6).

30 En la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa derivada de *Lactobacillus* sp., la cantidad de uso de la enzima es generalmente de 1,0 a 25 veces, es preferiblemente de 5 a 20 veces, y es más preferiblemente 10 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (A-6).

35 La D-glucosa puede usarse en la reducción asimétrica que usa una enzima. Cuando se usa D-glucosa, la cantidad de uso de D-glucosa es generalmente de 1,0 a 5,0 veces, es preferiblemente de 1,5 a 3,5 veces, y es más preferiblemente 2,0 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (A-6).

40 En la reducción asimétrica que usa una enzima, puede usarse glucosa deshidrogenasa (GDH). Cuando se usa glucosa deshidrogenasa (GDH), la cantidad de uso de glucosa deshidrogenasa (GDH) es generalmente de 0,01 a 0,5 veces, es preferiblemente de 0,05 a 0,2 veces, y es más preferiblemente de 0,05 veces o 0,2 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (A-6).

45 En la reducción asimétrica que usa una enzima, puede usarse una coenzima, y por ejemplo, puede usarse nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP). Cuando se usa nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), la cantidad de uso de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) es generalmente de 0,01 a 0,5 veces, es preferiblemente de 0,025 a 0,1 veces, y es más preferiblemente de 0,025 veces o 0,1 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (A-6).

50 La reducción asimétrica puede realizarse en presencia de un disolvente. Como disolvente, es posible usar, por ejemplo, un disolvente no implicado en la reacción tal como disolventes de base alcohólica tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y similares; disolventes de base hidrogenada tales como heptano, hexano, octano, tolueno, y similares; disolventes a base de éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, butil éter, y similares; disolventes polares tales como acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, y similares; y agua, o un disolvente mixto de los mismos. El disolvente puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de enzima que vaya a usarse.

55 En la reducción asimétrica que usa una enzima, como disolución tampón, es posible usar, por ejemplo, disoluciones tampón tales como una disolución tampón de fosfato, una disolución tampón de fosfato de potasio (que puede prepararse a partir, por ejemplo, de reactivos tales como  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , y similares), una disolución tampón de Tris/HCl, una disolución tampón de tetraborato de sodio-ácido clorhídrico, una disolución tampón de trietanolamina, y similares. La disolución tampón puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de  
60 enzima que vaya a usarse.

65 En la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa derivada de *Lactobacillus* sp., el disolvente es preferiblemente dimetilsulfóxido, tolueno, agua o un disolvente mixto de los mismos, y es más preferiblemente tolueno, agua o un disolvente mixto de tolueno-agua.

## ES 2 987 016 T3

En la reducción asimétrica que usa una enzima, la cantidad de uso del disolvente orgánico es generalmente de 1,0 a 15 veces, es preferiblemente de 2 a 13 veces, y es más preferiblemente 5,0 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (A-6).

5 En la reducción asimétrica que usa una enzima, la cantidad de uso de la disolución tampón es generalmente de 10 a 40 veces, es preferiblemente de 15 a 30 veces, y es más preferiblemente 30 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (A-6).

10 En la reducción asimétrica que usa una enzima, el pH de una disolución de reacción es generalmente de 6,0 a 7,5, es preferiblemente de 6,0 a 6,5, de 6,5 a 7,0, o de 6,0 a 7,0, y es más preferiblemente de 6,0 a 7,0.

15 La temperatura de reacción cuando se realiza la reducción asimétrica puede seleccionarse apropiadamente de la temperatura de reacción dentro, por ejemplo, de un intervalo de -78 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, un intervalo de -78 °C a temperatura ambiente, un intervalo de 0 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, un intervalo de 0 °C a temperatura ambiente, y similares. La temperatura de reacción está preferiblemente dentro de un intervalo de 0 °C a temperatura ambiente.

20 La temperatura de reacción cuando se realiza la reducción asimétrica que usa una enzima está generalmente dentro de un intervalo de temperaturas en las que la enzima no está desactivada, y está preferiblemente dentro de un intervalo de 20 °C a 60 °C, está más preferiblemente dentro de un intervalo de 20 °C a 25 °C o un intervalo de 50 °C a 60 °C, y está incluso más preferiblemente dentro de un intervalo de 20 °C a 25 °C.

<Etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (B) o sal del mismo de la fórmula (A-7)>

25 El compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo se obtiene desprotegiendo un grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto de alcohol quiral representado por la fórmula (A-7), desalando la sal del compuesto representado por la fórmula (B) obtenida desprotegiendo el grupo terc-butoxicarbonilo, o convirtiendo el compuesto representado por la fórmula (B) obtenido desprotegiendo el grupo terc-butoxicarbonilo en su sal.

30 Los ejemplos de reactivos usados para desproteger el grupo terc-butoxicarbonilo incluyen generalmente reactivos ácidos, y el reactivo es preferiblemente cloruro de hidrógeno (que es ácido clorhídrico, o que se genera en un sistema de disolventes usando cloruro de acetilo y un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, propanol, y similares), bromuro de hidrógeno y ácido trifluoroacético; es más preferiblemente cloruro de hidrógeno (que es ácido clorhídrico, o que se genera en un sistema de disolventes usando cloruro de acetilo y un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, propanol, y similares) y ácido trifluoroacético; y es de manera particularmente preferible cloruro de hidrógeno (que es ácido clorhídrico, o que se genera en un sistema de disolventes usando cloruro de acetilo y un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, propanol, y similares).

40 La desprotección del grupo terc-butoxicarbonilo puede realizarse en presencia de un disolvente. Los ejemplos de disolventes para desproteger el grupo terc-butoxicarbonilo incluyen disolventes no implicados en la reacción tales como disolventes a base de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares; disolventes de base alcohólica tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y similares; disolventes de base hidrocarbonada tales como heptano, hexano, octano, tolueno, y similares; disolventes a base de éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, butil éter, y similares; disolventes polares tales como acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, y similares; y agua, o un disolvente mixto de los mismos, y se prefieren disolventes a base de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares, y disolventes de base alcohólica tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y similares, y se prefiere más propanol (n-propanol).

50 La temperatura de reacción cuando se desprotege el grupo terc-butoxicarbonilo puede seleccionarse apropiadamente de la temperatura de reacción dentro, por ejemplo, de un intervalo de -78 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, un intervalo de -78 °C a temperatura ambiente, un intervalo de 0 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, un intervalo de 0 °C a temperatura ambiente, y similares. La temperatura de reacción está preferiblemente dentro de un intervalo de 0 °C a 55 °C.

55 Es posible desalar la sal del compuesto representado por la fórmula (B) usando una base. Como base para desalar la sal del compuesto representado por la fórmula (B), es posible usar bases tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, y similares, y se prefieren hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de sodio, y se prefiere más hidrogenocarbonato de sodio.

60 La desalación de la sal del compuesto representado por la fórmula (B) puede realizarse en presencia de un disolvente. Los ejemplos de disolventes para desalar la sal del compuesto representado por la fórmula (B) incluyen disolventes no implicados en la reacción tales como disolventes a base de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares; disolventes a base de éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, butil éter, y similares; disolventes polares tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido,

65

dimetilformamida, y similares; y agua, o un disolvente mixto de los mismos, y se prefieren acetato de etilo, acetato de isopropilo, agua, y un disolvente mixto de acetato de etilo-agua o acetato de isopropilo-agua, y se prefiere más un disolvente mixto de acetato de etilo-agua.

5 <Etapa de producción de la sal a partir del compuesto representado por la fórmula (B)>

El compuesto representado por la fórmula (B) puede convertirse en una sal usando un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Como ácido para convertir el compuesto representado por la fórmula (B) en una sal del mismo, es posible usar, por ejemplo, ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido enántico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido sórbico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido salicílico, N-acetilcisteína, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y se prefieren ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, se prefieren más el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, y se prefiere incluso más el ácido bromhídrico.

20 La conversión del compuesto representado por la fórmula (B) en una sal del mismo puede realizarse en presencia de un disolvente. Los ejemplos de disolvente para convertir el compuesto representado por la fórmula (B) en una sal del mismo incluyen disolventes no implicados en la reacción tales como disolventes a base de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares; disolventes a base de éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, butil éter, y similares; disolventes de base alcohólica tales como metanol, etanol, y similares; disolventes polares tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, y similares; y agua, o un disolvente mixto de los mismos, y se prefiere un disolvente no implicado en la reacción tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, acetato de etilo y agua, o un disolvente mixto de los mismos, y se prefiere más acetato de etilo, agua o acetato de etilo-agua.

30 <Etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (A8)>

El compuesto representado por la fórmula (A8) se obtiene sometiendo a reducción asimétrica el compuesto de cetona representado por la fórmula (SM8).

35 Los ejemplos de reducciones asimétricas incluyen reducción asimétrica que usa un catalizador químico o similar, reducción asimétrica que usa un biocatalizador (levadura, hongo, moho, enzima, y similares), y similares. Se prefiere la reducción asimétrica que usa una enzima, se prefiere más la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa (KRED: cetorreductasa) como enzima, y se prefiere particularmente la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa derivada de *Escherichia coli* sp. como enzima. La reducción asimétrica que usa una cetona reductasa se realiza usando una cetona reductasa, una coenzima y un sistema de regeneración de coenzima. Los ejemplos típicos de coenzimas para las cetona reductasas incluyen NADP. Además, como ejemplo típico de un sistema de regeneración de coenzima que regenera NADP, que es una coenzima, se conoce la oxidación de glucosa por glucosa deshidrogenasa (GDH). Además, la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa se realiza preferiblemente en un disolvente en presencia de una disolución tampón.

45 La cantidad de uso del agente reductor en la reducción asimétrica, por ejemplo, en la reducción asimétrica que usa un catalizador químico o similar, es generalmente de 1,0 a 2,2 equivalentes molares, y es preferiblemente de 1,2 a 2,0 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (SM8).

50 En la reducción asimétrica que usa una enzima, la cantidad de uso de la enzima es generalmente de 0,01 a 0,1 veces, es preferiblemente de 0,02 a 0,07 veces, y es más preferiblemente de 0,047 a 0,05 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (SM8).

55 En la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa (KRED) derivada de *Escherichia coli* sp., la cantidad de uso de la enzima es de 0,01 a 0,1 veces, es preferiblemente de 0,02 a 0,07 veces, y es más preferiblemente de 0,047 a 0,05 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (SM8).

60 La D-glucosa puede usarse en la reducción asimétrica que usa una enzima. Cuando se usa D-glucosa, la cantidad de uso de D-glucosa es generalmente de 1,0 a 5,0 veces, es preferiblemente de 1,5 a 3,5 veces, y es más preferiblemente de 1,9 a 2,0 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (SM8).

65 En la reducción asimétrica que usa una enzima, puede usarse glucosa deshidrogenasa (GDH). Cuando se usa glucosa deshidrogenasa (GDH), la cantidad de uso de glucosa deshidrogenasa (GDH) es generalmente de 0,01 a 0,1 veces, es preferiblemente de 0,01 a 0,05 veces, y es más preferiblemente de 0,019 a 0,02 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (SM8).

En la reducción asimétrica que usa una enzima, puede usarse nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP). Cuando se usa nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), la cantidad de uso de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) es generalmente de 0,001 a 0,1 veces, es preferiblemente de 0,005 a 0,05 veces, y es más preferiblemente de 0,009 a 0,01 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (SM8).

La reducción asimétrica puede realizarse en presencia de un disolvente. Como disolvente, es posible usar, por ejemplo, un disolvente no implicado en la reacción, tal como disolventes de base alcohólica, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y similares; disolventes de base hidrocarbonada, tales como heptano, hexano, octano, tolueno, y similares; disolventes a base de éter, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, butil éter, y similares; disolventes polares, tales como acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, y similares; y agua, o un disolvente mixto de los mismos, y el disolvente puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de enzima que vaya a usarse.

En la reducción asimétrica que usa una enzima, como disolución tampón, es posible usar, por ejemplo, disoluciones tampón tales como una disolución tampón de fosfato, una disolución tampón de fosfato de potasio (que puede prepararse a partir, por ejemplo, de reactivos tales como  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  y  $KH_2PO_4$ ) una disolución tampón de Tris/HCl, una disolución tampón de tetraborato de sodio-ácido clorhídrico, una disolución tampón de trietanolamina, y similares, y la disolución tampón pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de enzima que vaya a usarse.

En la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa (KRED) derivada de *Escherichia coli* sp., el disolvente es preferiblemente dimetilsulfóxido, agua o un disolvente mixto de dimetilsulfóxido-agua.

En la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa (KRED) derivada de *Escherichia coli* sp., la cantidad de uso del disolvente orgánico es generalmente de 1,0 a 10 veces, es preferiblemente de 2 a 5 veces, y es más preferiblemente de 2,5 a 3,0 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (SM8).

En la reducción asimétrica que usa una cetona reductasa (KRED) derivada de *Escherichia coli* sp., la cantidad de uso de la disolución tampón es generalmente de 10 a 40 veces, es preferiblemente de 15 a 30 veces, y es más preferiblemente de 28 a 30 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (SM8).

En la reducción asimétrica que usa una enzima, el pH de una disolución de reacción es generalmente de 6,0 a 7,5, y es preferiblemente de 6,5 a 7,0.

La temperatura de reacción cuando se realiza la reducción asimétrica puede seleccionarse apropiadamente de la temperatura de reacción dentro, por ejemplo, de un intervalo de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, un intervalo de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, un intervalo de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, un intervalo de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, y similares. La temperatura de reacción está preferiblemente dentro de un intervalo de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente.

La temperatura de reacción cuando se realiza la reducción asimétrica que usa una enzima está generalmente dentro de un intervalo de temperaturas a las que la enzima no está desactivada, y está preferiblemente dentro de un intervalo de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , está más preferiblemente dentro de un intervalo de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $35\text{ }^\circ\text{C}$ , y está incluso más preferiblemente dentro de un intervalo de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ .

A menos que se especifique lo contrario en la presente memoria descriptiva, cuando se hace referencia a la fórmula (SM8), incluye fórmulas de bajo orden de las mismas (por ejemplo, la fórmula (SM8-FL), la fórmula (SM8-CL), la fórmula (SM8-BR), la fórmula (SM8-ID), y similares). De manera similar, a menos que se especifique lo contrario en la presente memoria descriptiva, cuando se hace referencia a la fórmula (A8), incluye fórmulas de bajo orden de las mismas (por ejemplo, la fórmula (A8-FL), la fórmula (A8-CL), la fórmula (A8-BR), la fórmula (A8-ID), y similares).

Además, la fórmula (SM8-FL) es un compuesto en el que X = átomo de flúor en el compuesto representado por la fórmula (SM8). La fórmula (SM8-CL) es un compuesto en el que X = átomo de cloro en el compuesto representado por la fórmula (SM8). La fórmula (SM8-BR) es un compuesto en el que X = átomo de bromo en el compuesto representado por la fórmula (SM8). La fórmula (SM8-ID) es un compuesto en el que X = átomo de yodo en el compuesto representado por la fórmula (SM8).

Además, la fórmula (A8-FL) es un compuesto en el que X = átomo de flúor en el compuesto representado por la fórmula (A8). La fórmula (A8-CL) es un compuesto en el que X = átomo de cloro en el compuesto representado por la fórmula (A8). La fórmula (A8-BR) es un compuesto en el que X = átomo de bromo en el compuesto representado por la fórmula (A8). La fórmula (A8-ID) es un compuesto en el que X = átomo de yodo en el compuesto representado por la fórmula (A8).

<Etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (B) a partir de la fórmula (A8)>

El compuesto representado por la fórmula (B) se obtiene provocando una reacción de aminación del compuesto representado por la fórmula (A8) en presencia de un catalizador metálico usando amoniaco (agua amoniacal (por ejemplo, al 25 %, al 28 %, al 30 %, y similares)). Una concentración (%) de agua amoniacal es % p/p o % p/v.

5 Los ejemplos de catalizadores para la reacción de aminación del compuesto representado por la fórmula (A8) usando amoniaco para una fuente de nitrógeno incluyen un catalizador de Pd, un catalizador de Cu, y similares. Los ejemplos de catalizadores de Pd incluyen un complejo de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> PdCl<sub>2</sub>-Josiphos, y similares, y los ejemplos de catalizadores de Cu incluyen CuI, Cu(OAc)<sub>2</sub>, Cu<sub>2</sub>O, CuO, CuBr, CuCl, CuSO<sub>4</sub>, CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, y similares, y se prefiere un catalizador de Cu, y se prefiere más Cu<sub>2</sub>O.

10 Los ejemplos de disolventes para la reacción de aminación incluyen disolventes tales como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, un disolvente mixto de los mismos, y similares, donde se prefiere N-metilpirrolidona (NMP).

15 Puede estar presente una base en la reacción de aminación, y los ejemplos de bases incluyen bases tales como carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de cesio, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, y similares.

20 La reacción de aminación se realiza calentando en tubo sellado usando un reactor de tubo sellado (compuesto, por ejemplo, por acero inoxidable, vidrio, o similar). Cuando se realiza una reacción de calentamiento, generalmente no se realiza calentamiento por encima de un punto de ebullición de un disolvente o reactivo usado, y el calentamiento se realiza en un sistema cerrado usando un reactor de tubo sellado, o similar cuando la reacción se realiza a una temperatura mayor que un punto de ebullición de un disolvente o reactivo usado.

25 Los ejemplos de disolventes que pueden usarse cuando se realiza la reacción de aminación y sus puntos de ebullición son los siguientes: dimetilsulfóxido (punto de ebullición de 189 °C), N,N-dimetilformamida (punto de ebullición de 153 °C), N-metilpirrolidona (NMP) (punto de ebullición de 202 °C), 1,4-dioxano (punto de ebullición de 101 °C), acetonitrilo (punto de ebullición de 82 °C) y tolueno (punto de ebullición de 110,6 °C). Además, el punto de ebullición del agua amoniacal es de 37,7 °C para agua amoniacal al 25 % y de 24,7 °C para agua amoniacal al 32 %.

30 La temperatura de reacción cuando se realiza la reacción de aminación puede seleccionarse apropiadamente, por ejemplo, de la temperatura de reacción dentro de un intervalo de 100 °C a 250 °C, un intervalo de 100 °C a 200 °C, un intervalo de 100 °C a 150 °C, y similares. La temperatura de reacción está preferiblemente dentro de un intervalo de 100 °C a 120 °C.

35 En la reacción de aminación, cuando se usa Cu<sub>2</sub>O, la cantidad de uso del catalizador metálico es generalmente de 0,1 a 1,0 equivalentes molares, es preferiblemente de 0,2 a 0,8 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 0,5 a 0,7 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (A8).

40 En la reacción de aminación, la cantidad de uso del disolvente orgánico es generalmente de 0,1 a 30 veces, y es preferiblemente de 0,5 a 20 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (A8).

45 En la reacción de aminación, la cantidad de uso del agua amoniacal es generalmente de 1,0 a 50 veces, es preferiblemente de 2,5 a 30 veces, y es más preferiblemente de 2,5 a 3,5 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (A8).

50 A menos que se especifique lo contrario, un intervalo de valores numéricos descrito en la presente memoria descriptiva también incluye valores de ± 10 % de esos valores. Por ejemplo, cuando se hace referencia a la expresión "de 0,1 a 1,0 equivalentes molares", significa de 0,1 ± 0,01 a 1,0 ± 0,1 equivalentes molares, y cuando se hace referencia a la expresión "de 0,1 a 30 veces una cantidad...", significa de 0,1 ± 0,01 a 30 ± 3 veces.

<Etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (I)>

55 El compuesto representado por la fórmula (I) se obtiene mediante una reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo y el compuesto representado por la fórmula (CA-1) mientras se usa DMT-MM como agente de condensación.

60 La reacción de condensación puede realizarse en presencia de un disolvente. Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes no implicados en la reacción tales como disolventes de base alcohólica tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, y similares; disolventes a base de éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, butil éter, y similares; y agua, o un disolvente mixto de los mismos, y se prefiere disolventes de base alcohólica, agua, o un disolvente mixto de los mismos; se prefiere más metanol, etanol, isopropanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos; se prefiere incluso más metanol, etanol, o isopropanol; y se prefiere particularmente metanol o isopropanol.

65 En la reacción de condensación, la cantidad de uso del compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula

(CA-1) es generalmente de 0,5 a 2,0 equivalentes molares, es preferiblemente de 0,5 a 1,5 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 0,7 a 1,25 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo. Tal como se describirá más adelante, los inventores de la presente invención han hallado que el uso de DMT-MM para un agente de condensación permite una reacción de condensación selectiva de un grupo carboxilo del compuesto representado por la fórmula (CA-1) y un grupo amino del compuesto representado por la fórmula (B), y que, por tanto, no se requiere proteger los grupos hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (B) en la reacción de condensación.

En la reacción de condensación, una sal del compuesto representado por la fórmula (B) es preferiblemente una sal de HCl o una sal de HBr.

En la reacción de condensación, la cantidad de uso de DMT-MM como agente de condensación es generalmente de 1,0 a 2,0 equivalentes molares, es preferiblemente de 1,1 a 1,8 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 1,2 a 1,5 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar del compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo.

Cuando se usa una sal del compuesto representado por la fórmula (B) en la reacción de condensación, puede añadirse una base. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, y similares; y bases inorgánicas tales como hidróxido de litio (hidróxido de litio monohidratado), hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares. Se prefiere trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, carbonato de sodio o carbonato de potasio, y se prefiere más trietilamina.

Una cantidad de base que puede añadirse cuando la sal del compuesto representado por la fórmula (B) se usa en la reacción de condensación es generalmente de 1,0 a 2,5 equivalentes molares, es preferiblemente de 1,05 a 2,3 equivalentes molares, y es más preferiblemente de 1,05 a 2,1 equivalentes molares, con respecto a 1 equivalente molar de una sal del compuesto representado por la fórmula (B).

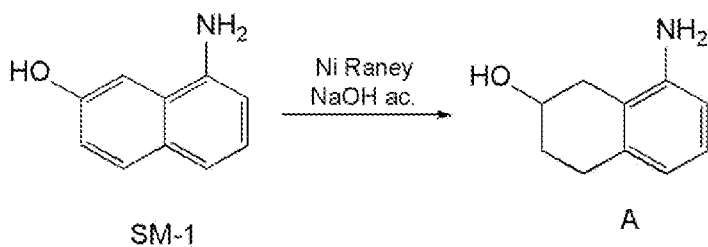
En la reacción de condensación, la cantidad de uso del disolvente es generalmente de 5,0 a 100 veces, es preferiblemente de 5 a 40 veces, y es más preferiblemente de 5 a 30 veces una cantidad de 1 g del compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo.

La temperatura de reacción cuando se realiza la reacción de condensación puede seleccionarse apropiadamente de la temperatura de reacción dentro, por ejemplo, de un intervalo de -78 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, un intervalo de -78 °C a temperatura ambiente, un intervalo de 0 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente, un intervalo de 0 °C a temperatura ambiente, y similares. La temperatura de reacción está preferiblemente dentro de un intervalo de 0 °C a temperatura ambiente.

Puede producirse 8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol [n.º CAS 624729-66-4] representado por la fórmula (A) en el aspecto [1] descrito anteriormente reduciendo de manera selectiva un anillo de naftaleno usando 8-aminonaftalen-2-ol (fórmula (SM-1)) como material de partida según un método de producción conocido a partir de la bibliografía, por ejemplo, un método de producción a continuación que se divulga en el documento WO 2009/050289 (documento de patente 6).

[C81]

(Esquema 4-1)

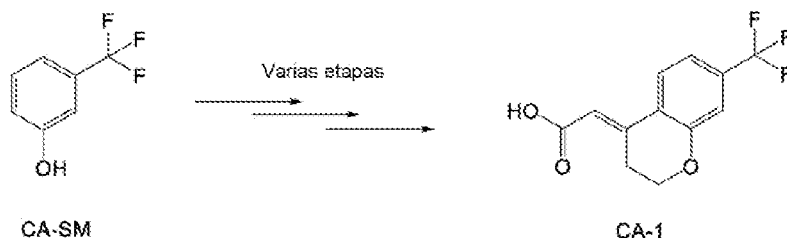


Puede producirse ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético [n.º CAS 920334-15-2] representado por la fórmula (CA-1) en los aspectos [7] a [11] descritos anteriormente y los aspectos [17] a [20] descritos anteriormente, realizando varias etapas usando 3-hidroxibenzotrifluoruro (fórmula (CA-SM)) como material de partida según un método de producción conocido de la bibliografía, por ejemplo, un método de producción a continuación que se

divulga en el documento WO 2007/010383 (documento de patente 1).

[C82]

(Esquema 4-2)

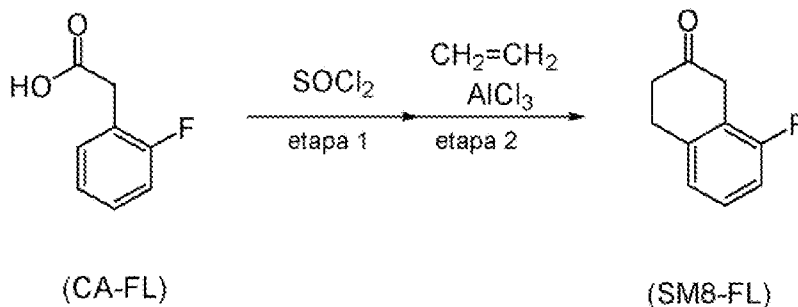


5 Para el compuesto representado por la fórmula (SM8) en los aspectos [13], [15], [17] y [18] descritos anteriormente, puede usarse un compuesto disponible comercialmente. Alternativamente, puede obtenerse según un método de producción conocido de la bibliografía usando un compuesto disponible comercialmente.

10 En el compuesto representado por la fórmula (SM8), el compuesto en el que X = átomo de flúor (fórmula (SM8-FL)) puede producirse según, por ejemplo, un método de producción del (Esquema 4-3) a continuación que se describe en la publicación de solicitud de patente europea n.º 343830.

[C83]

(Esquema 4-3)

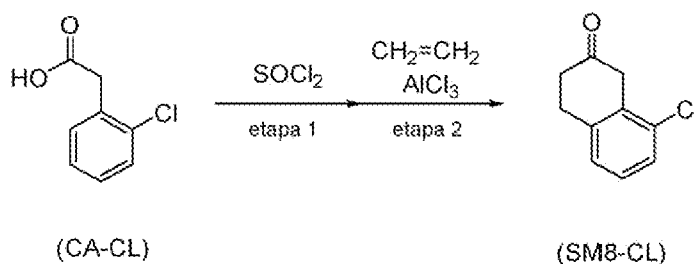


15 En el compuesto representado por la fórmula (SM8), el compuesto en el que X = átomo de cloro (fórmula (SM8-CL)) puede producirse según, por ejemplo, un método de producción del (Esquema 4-4) a continuación que se divulga en la publicación de solicitud de patente europea n.º 343830.

20

[C84]

(Esquema 4-4)

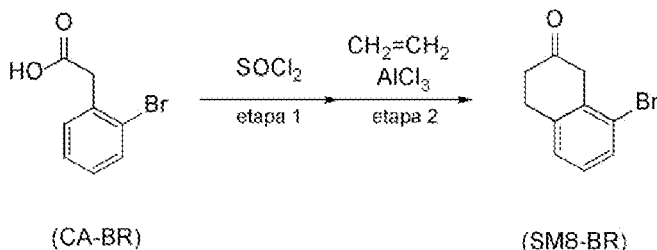


En el compuesto representado por la fórmula (SM8), el compuesto en el que X = átomo de bromo (fórmula (SM8-BR)) puede producirse según, por ejemplo, un método de producción del (Esquema 4-5) a continuación que se

divulga en Journal of Medicinal Chemistry, 36(17), p2485-93, 1993.

[C85]

(Esquema 4-5)



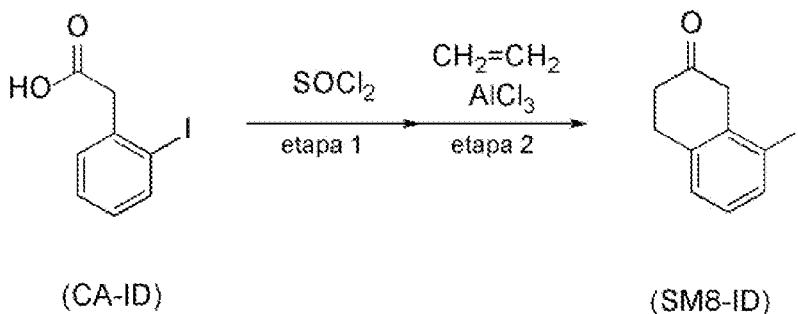
5

En la fórmula (SM8), el compuesto en el que X = átomo de yodo (fórmula (SM8-ID)) puede producirse según los métodos de producción para la fórmula (SM8-FL), la fórmula (SM8-CL) y la fórmula (SM8-BR) (Esquema 4-6).

[C86]

10

(Esquema 4-6)



15

Un compuesto de materia prima de cada una de las etapas en el método de producción puede usarse en la siguiente etapa como disolución de reacción en sí misma o como producto en bruto. Además, el compuesto de materia prima también puede aislarse a partir de una mezcla de reacción según un método convencional, y puede purificarse fácilmente mediante un método conocido, por ejemplo, métodos de separación tales como extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía, y similares.

20

Cuando se usa un disolvente mixto en las reacciones descritas anteriormente, puede usarse mezclando dos o más clases de disolventes en una razón apropiada, por ejemplo, en una razón de 1:1 a 1:10 como una razón en volumen o una razón en peso.

25

A menos que se especifique lo contrario, el tiempo de reacción para cada una de las etapas en el método de producción no está limitado siempre que sea un tiempo que permita que la reacción avance suficientemente. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede ser cualquiera de 0,1 horas, 0,5 horas, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 10 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas o 115 horas, y puede ser un tiempo dentro de un intervalo del valor límite inferior y el valor límite superior de estos tiempos.

30

Con respecto a la temperatura de reacción, una temperatura cuando la expresión "intervalo de -78 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente" se refiere a una temperatura dentro de un intervalo de -78 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente (o un disolvente mixto) usado para la reacción. Por ejemplo, cuando se usa metanol como disolvente, la expresión "-78 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente" significa una temperatura dentro de un intervalo de -78 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el metanol.

35

Lo mismo se aplica cuando se hace referencia a la expresión "de 0 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente", y significa una temperatura dentro de un intervalo de 0 °C a una temperatura a la que se somete a reflujo el disolvente (o un disolvente mixto) usado para la reacción. Un valor límite inferior de la

temperatura es, por ejemplo, -78 °C o 0 °C tal como se ha descrito anteriormente, pero también puede ser otras temperaturas tales como 20 °C, 23 °C, 25 °C, 40 °C, 50 °C, 70 °C, 80 °C, 90 °C, 100 °C, 150 °C, y similares.

5 Con respecto a la temperatura de reacción, el valor límite inferior y el valor límite superior de la temperatura de reacción pueden ser, por ejemplo,  $\pm 1$  °C,  $\pm 2$  °C,  $\pm 3$  °C,  $\pm 4$  °C y  $\pm 5$  °C de las temperaturas respectivas.

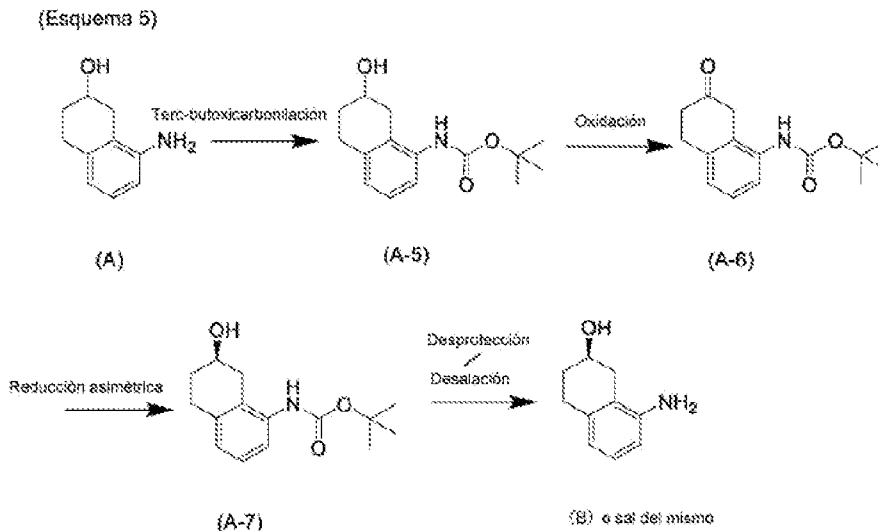
A menos que se especifique lo contrario, en el método de producción de la presente memoria descriptiva, "temperatura ambiente" significa una temperatura de un laboratorio, un laboratorio de experimentación o similar, y "temperatura ambiente" en los ejemplos de la presente memoria descriptiva indica generalmente una temperatura de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 30 °C (definida por la Farmacopea Japonesa). Preferiblemente indica una temperatura de generalmente desde aproximadamente 5 °C hasta aproximadamente 30 °C, más preferiblemente indica una temperatura de generalmente desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 25 °C, e indica incluso más preferiblemente una temperatura de 20 °C  $\pm$  3 °C.

15 Los compuestos en la presente memoria descriptiva pueden formar una sal de adición de ácido dependiendo del tipo de sustituyente. Una sal de este tipo no está particularmente limitada siempre que sea una sal farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos de la misma incluyen una sal de un ácido inorgánico, una sal de un ácido orgánico, y similares. Los ejemplos preferidos de sales de ácidos inorgánicos incluyen sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos preferidos de sales de ácidos orgánicos incluyen sales de ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido enántico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido sórbico, ácido mandélico, y similares; sales de ácidos dicarboxílicos alifáticos tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, y similares; sales de ácidos tricarboxílicos alifáticos tales como ácido cítrico, y similares; sales de ácidos monocarboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido salicílico, y similares; sales de ácidos dicarboxílicos aromáticos tales como ácido ftálico, y similares; sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido cinámico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido salicílico, N-acetilcisteína, y similares; sales de ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares; y sales de adición de ácido de aminoácidos tales como ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

La sal descrita anteriormente puede obtenerse según un método convencional, por ejemplo, mezclando una disolución que contiene una cantidad apropiada de un ácido con el compuesto descrito en la presente memoria descriptiva para formar las sales deseadas, y fraccionando después las sales y recogiénolas por filtración; o separando por destilación el disolvente mixto. Además, el compuesto en la presente memoria descriptiva o una sal del mismo puede formar un solvato con un disolvente tal como agua, etanol, glicerol, y similares. Como artículo de revisión de sales, se ha publicado Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. Stahl & Wermuth (Wiley-VCH, 2002) y este libro incluye una descripción detallada.

40 Tal como se muestra en el (Esquema 5) a continuación, usando el compuesto representado por la fórmula (A) como material de partida, el compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo puede producirse a través de los compuestos de las fórmulas (A-5), (A-6) y (A-7).

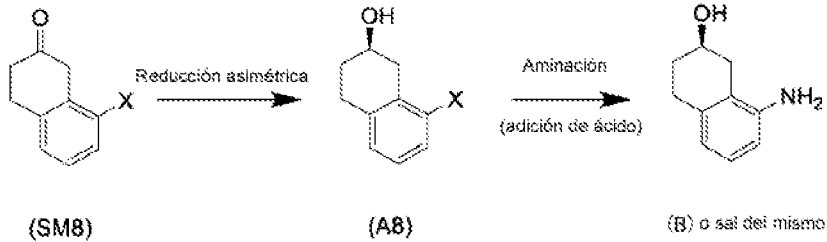
[C87]





[C89]

(Esquema 7)

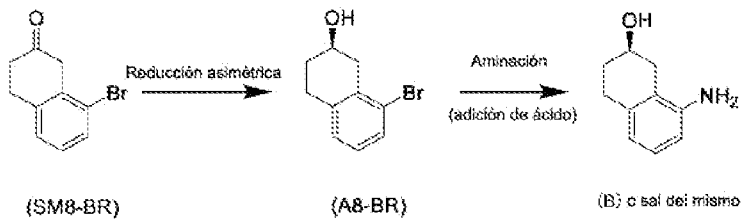


Además, tal como se muestra en el (Esquema 8) a continuación, usando el compuesto representado por la fórmula (SM8-BR) como material de partida, el compuesto representado por la fórmula (B) puede producirse a través del compuesto representado por la fórmula (A8-BR).

5

[C90]

(Esquema 8)



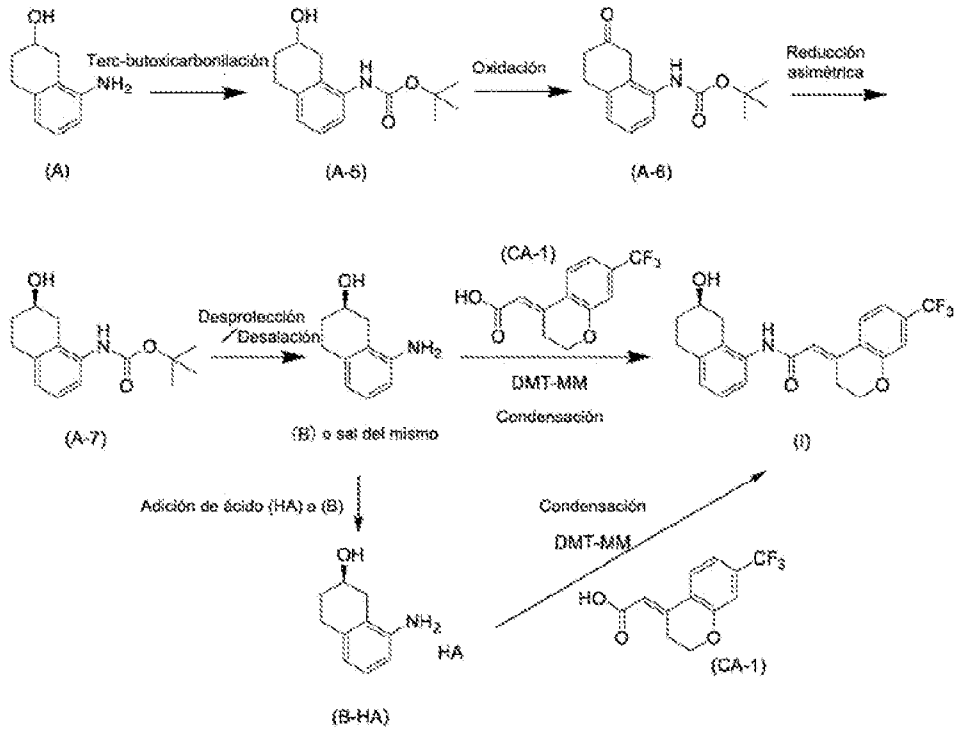
Tal como se muestra en el (Esquema 9) a continuación, usando el compuesto representado por la fórmula (A) como material de partida, el compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse a través del compuesto representado por la fórmula (B). En el (Esquema 9), el compuesto representado por la fórmula (B-HA) representa una sal de un ácido HA del compuesto representado por la fórmula (B), donde HA representa un ácido.

10

[C91]

15

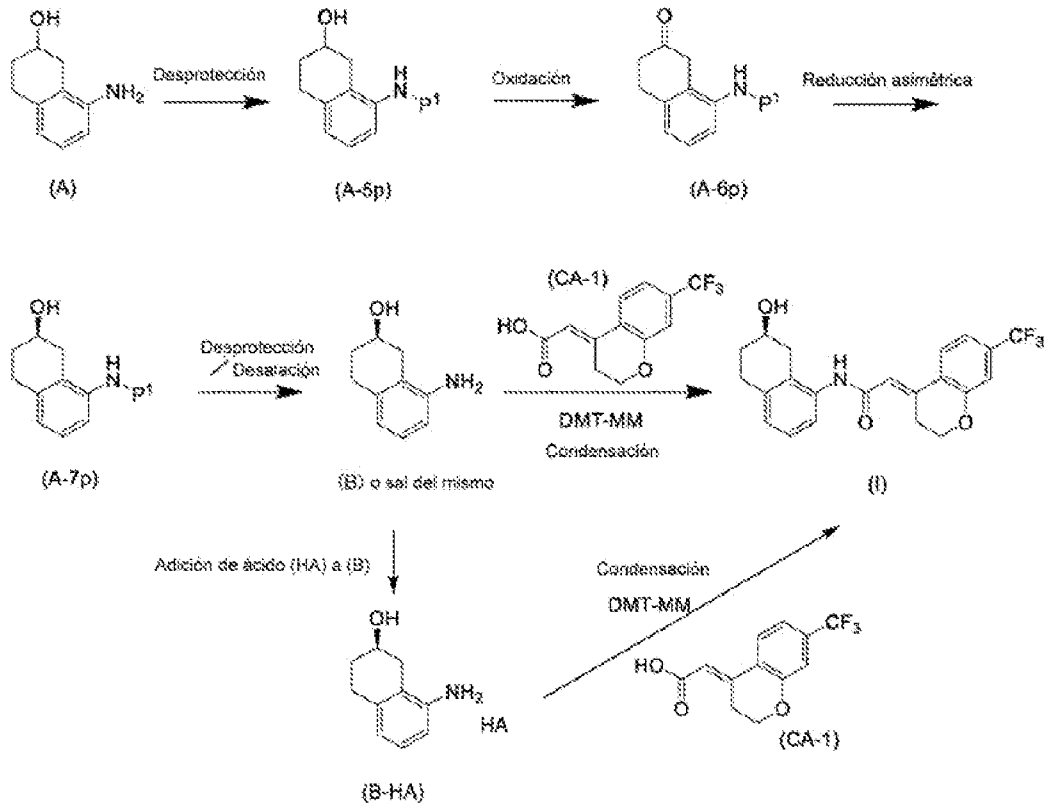
(Esquema 9)



Además, tal como se muestra en el (Esquema 10) a continuación, usando el compuesto representado por la fórmula (A) como material de partida, el compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse a través del compuesto representado por la fórmula (B). La definición de un sustituyente P<sup>1</sup> en el (Esquema 10) es la misma que la definición en el (Esquema 6) descrita anteriormente. En el (Esquema 10), el compuesto representado por la fórmula (B-HA) representa una sal de un ácido HA del compuesto representado por la fórmula (B), donde HA representa un ácido.

[C92]

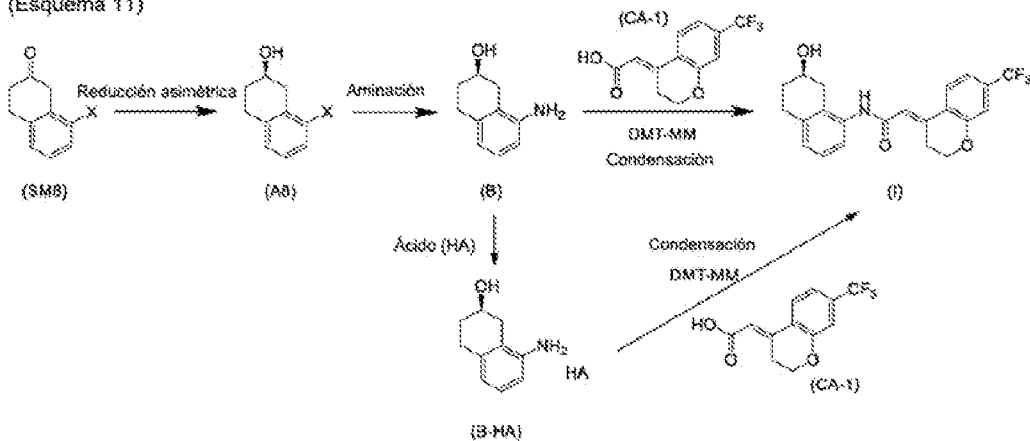
(Esquema 10)



Además, tal como se muestra en el (Esquema 11) a continuación, usando el compuesto representado por la fórmula (SM8) como material de partida, el compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse a través del compuesto representado por la fórmula (B). En el (Esquema 11), el compuesto representado por la fórmula (B-HA) representa una sal de un ácido HA del compuesto representado por la fórmula (B), donde HA representa un ácido.

[C93]

(Esquema 11)



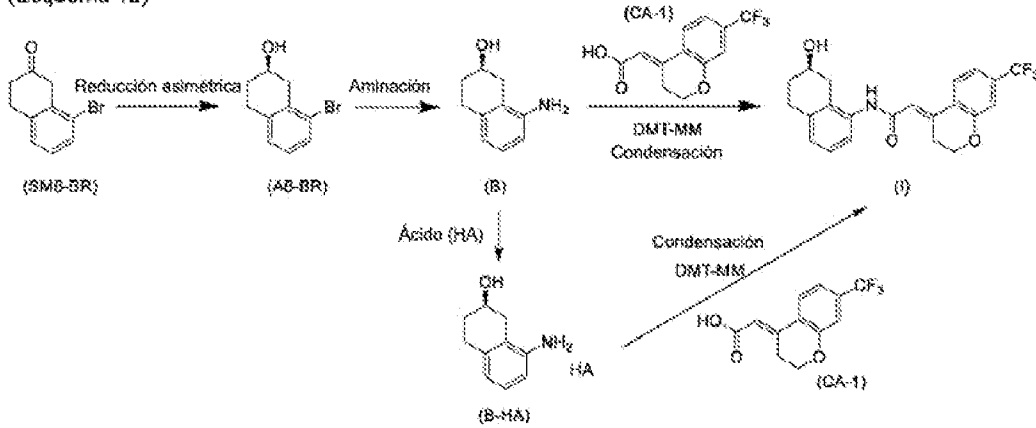
10

Además, tal como se muestra en el (Esquema 12) a continuación, usando el compuesto representado por la fórmula (SM8-BR) como material de partida, el compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse a través del compuesto representado por la fórmula (B). En el (Esquema 12), el compuesto representado por la fórmula (B-HA) representa una sal de un ácido HA del compuesto representado por la fórmula (B), donde HA representa un ácido.

15

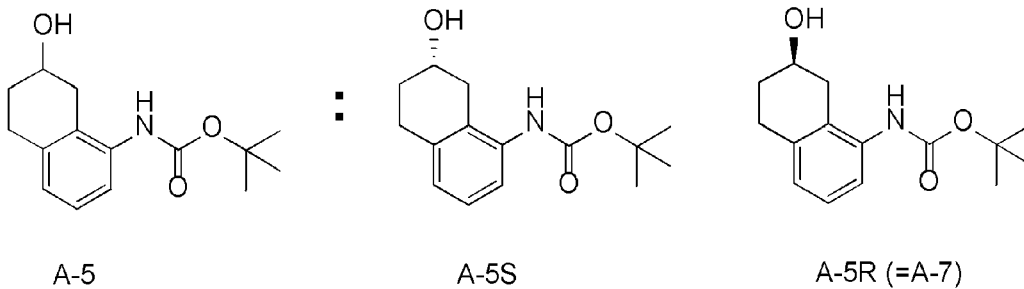
[C94]

(Esquema 12)



En la presente memoria descriptiva, los compuestos de fórmula (A), la fórmula (A-5) y la fórmula (A-5p) que son racematos incluyen una forma (R) y una forma (S). Esto significa que, por ejemplo, la fórmula (A-5) incluye la fórmula (A-5S) y la fórmula (A-5R) (= fórmula (A-7)).

[C95]



[Reducción asimétrica de cetonas]

Se conocen diversas reacciones como método para convertir un grupo ceto en una molécula en un grupo alcohol quiral. Por ejemplo, existe un método en el que un grupo ceto se convierte en un grupo alcohol racémico usando un agente reductor (borohidruro de sodio, hidruro de litio-aluminio (LAH), borano-tetrahidrofurano (BH<sub>3</sub>-THF), y similares), y después de eso, se induce a un grupo alcohol quiral mediante un método tal como un método de recristalización fraccionada (un método en el que se obtiene un diastereómero cristalino mediante unión iónica de un agente de resolución óptica a un racemato, y este diastereómero cristalino se fracciona mediante recristalización y se neutraliza si se desea para obtener un compuesto quiral libre), un método de diastereómeros (remítase al documento WO 2009/055749), y un método de columna quiral (remítase al documento WO 2009/050289).

Además, se conocen las siguientes reacciones: una reacción reductora asimétrica usando un catalizador de metal de transición (por ejemplo, Ru, Rh, y similares) (el documento WO 2009/050289; Organometallics 10, p500-, 1991; y similares), una reacción reductora asimétrica en la que Al(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y BINOL se combinan como ligando (Angew. Chem. Int. Ed., 41, p1020-, 2002), una reacción reductora asimétrica que usa un catalizador de Ru quiral (BINAP) (J. Am. Chem. Soc. 110, p629-, 1988), una reacción reductora asimétrica que usa oxazaborolidina (J. Am. Chem. Soc. 109, p5551-, 1987), una reacción reductora asimétrica que usa un biocatalizador (levadura, hongo, moho, enzima, y similares) (véase la tabla 1), y similares.

En algunos aspectos, la reducción asimétrica se realiza preferiblemente usando un biocatalizador. La reducción asimétrica que usa un biocatalizador tiene las ventajas de que no sólo tiene alta estereoselectividad, puede usarse un disolvente orgánico y/o agua como disolvente de reacción, la reacción avanza en condiciones suaves (temperatura normal, presión normal), y es más barata que un catalizador químico, y similares, sino que además es una reacción que ha estado atrayendo la atención en los últimos años por ser una reacción respetuosa con el medio ambiente porque puede reducirse la cantidad de residuos después de la reacción, y también es una reacción útil para obtener fácilmente un compuesto quiral.

Generalmente, en la reacción reductora asimétrica que usa una enzima, el rendimiento químico (%) y el rendimiento

5 ópticamente activo (% de e.e.) de un compuesto quiral que va a obtenerse varían dependiendo de la especificidad de la reacción (selectividad por el tipo de reacción específica de enzima), la especificidad del sustrato (selectividad por el tipo de sustrato) y las condiciones de reacción (temperatura de reacción, pH, disolvente, tiempo de reacción, y similares). Muchas enzimas tienen una especificidad de reacción muy alta, y las reacciones catalizadas por una enzima son limitadas, sino que hay diversas enzimas, es decir, enzimas con mayor especificidad de sustrato o enzimas con menor especificidad de sustrato. Por consiguiente, por ejemplo, cuando un grupo ceto se reduce de manera asimétrica en un grupo alcohol quiral, aunque se seleccione una enzima a partir de la que se obtienen un rendimiento químico y un rendimiento ópticamente activo favorables a partir de compuestos que tienen una estructura similar a la de un sustrato (compuesto de cetona) que va a usarse y se realiza una reacción enzimática en las mismas condiciones, puede no obtenerse un compuesto de alcohol quiral deseado con el mismo rendimiento químico y rendimiento ópticamente activo.

10 Por ejemplo, se conocen biocatalizadores, que pueden reducir de manera selectiva un grupo ceto de  $\beta$ -tetralona [número CAS: 530-93-8] en un alcohol quiral, mostrados en la tabla 1.

15

[Tabla 1]

Biocatalizador	Origen	Documento de divulgación
Enzima	<i>Magnaporthe grisea</i> expresada en <i>Escherichia coli</i> BL21	Angewandte Chemie, International Edition, 51(11), págs. 2643-2646, 2012
	Células completas de <i>Kluyveromyces marxianus</i> CBS 6556	Tetrahedron Asymmetry, 22(23), págs. 1985-1993, 2011
	<i>Thermoanaerobacter ethanolicus</i> (TeSADH)	Practical Methods for Biocatalysis and Biotransformations, págs. 284-287, 2010
	Células completas de <i>Didymosphaeria igniaria</i> KCH6670	Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, 37(11), págs. 1121-1130, 2010
	<i>Paracoccus pantotrophus</i> DSM 11072 sobreexpresado en <i>E. coli</i>	ChemSusChem, 1(5), págs. 431-436, 2008
	<i>Ralstonia</i> sp. DSM 6428 (RasADH)	Journal of Organic Chemistry, 73(15), págs. 6003-6005, 2008
	<i>Sphingobium yanoikuyae</i>	Organic Letters, 10(11), págs. 2155-2158, 2008
	<i>Thermoanaerobacter ethanolicus</i> expresado en <i>Escherichia coli</i>	Documento WO 2008/013949
	<i>Thermoanaerobacter ethanolicus</i> W110A	Angewandte Chemie, International Edition, 46(17), págs. 3091-3094, 2007
	<i>Rhodococcus ruber</i> DSM 44541	Organic Letters, 9(11), págs. 2163-2166, 2007
	W110A TESADH.	Journal of Organic Chemistry, 72(1), págs. 30-34, 2007
<i>Lactobacillus kefir</i> . sp	Advanced Synthesis & Catalysis, 350(14+15), págs. 2322-2328, 2008	
Levadura	<i>Candida viswanathii</i>	Biocatalysis and Biotransformation, 31(3), págs. 123-131, 2013
Hongo	<i>Absidia cylindrospora</i> KCh 336	Current Microbiology, 65(2), págs. 189-194, 2012
	Células liofilizadas de <i>Comamonas</i> sp.	Tetrahedron: Asymmetry, 19(16), págs. 1954-1958, 2008
	<i>Rhodococcus ruber</i> DSM 44541	Journal of Organic Chemistry, 68(2), págs. 402-406, 2003
	<i>Saccharomyces montanus</i> cbs 6771	Tetrahedron: Asymmetry, 7(10), págs. 2983-2996, 1996
Moho	<i>Aspergillus ochraceus</i> atcc 1009.	Tetrahedron: Asymmetry, 7(10), págs. 2983-2996, 1996
	<i>Mucor racemosus</i>	
	<i>Rhizopus arrhizus</i> atcc 11145	
Disolución de cultivo celular	<i>Lycopersicon esculentum</i> (tomate)	International Journal of ChemTech Research, 4(1), págs. 203-207, 2012
Planta	Ext. de raíz de <i>Daucus carota</i>	Publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2004-0082043
	<i>Coryneum betulinum</i> KCh 6534	Current Microbiology, 65(2), págs. 189-194, 2012
	<i>Fusarium culmorum</i>	Biocatalysis and Biotransformation, 27(3), págs. 179-185, 2009

## [Química de flujo]

Para reacciones de síntesis, generalmente hay un método de flujo (química de flujo) y un método discontinuo. La química de flujo es un método de síntesis continua que usa un dispositivo de reacción que envía un líquido desde un recipiente que contiene dos o más clases diferentes de disoluciones (por ejemplo, materia prima + disolvente, reactivo + disolvente, y similares) a través de un tubo a un reactor, y después a un tambor de recuperación, a una velocidad de flujo constante usando una bomba.

La química de flujo puede usarse cuando se convierte el compuesto representado por la fórmula (A-5) en el compuesto representado por la fórmula (A-6) mediante una reacción de oxidación. La figura 1 muestra un ejemplo de un dispositivo de reacción usado en la química de flujo. El dispositivo de reacción mostrado en la figura 1 tiene entradas de nitrógeno (L1, L2, L3, L4); un recipiente (M1) que contiene una materia prima, TEMPO y diclorometano; un recipiente (M2) que contiene KBr, NaHCO<sub>3</sub> y agua; un recipiente (M3) que contiene NaClO al 5 %; bombas (P1, P2, P3); tubos de preenfriamiento (T1, T2, T3); agitadores (S1, S2, S3); y reactor (R1, R2, R3).

El dispositivo de reacción de la figura 1 se usa, por ejemplo, tal como sigue. En primer lugar, se ponen una materia prima (el compuesto representado por la fórmula (A-5)), TEMPO y diclorometano en el recipiente M1, se ponen KBr, hidrogenocarbonato de sodio y agua en el recipiente M2 y se pone NaClO al 5,0 % en peso en el recipiente M3. Mientras fluye gas nitrógeno desde las respectivas entradas de nitrógeno L1, L2, L3, L4, los reactivos fluyen desde los respectivos recipientes M1, M2, M3 a una velocidad de flujo predeterminada usando las respectivas bombas P1, P2, P3, luego se hacen pasar a través de los respectivos tubos de preenfriamiento T1, T2, T3, luego se hacen pasar secuencialmente a través del reactor R1, el reactor R2 y el reactor R3, y de ese modo se vierten en un tambor de recuperación CD. A continuación, se obtiene un producto objetivo (el compuesto representado por la fórmula (A-6)) del tambor de recuperación CD.

La química de flujo también puede aplicarse a reacciones que son difíciles de mantener con seguridad mediante un método discontinuo normal (remítase a un artículo de revisión sobre química de flujo ChemSusChem, 5 (2), Special Issue; Flow Chemistry, págs. 213-439, 13 de febrero de 2012).

El método discontinuo es una reacción de síntesis general y es un método de purificación de un producto obtenido después de realizar una reacción usando un reactor. El método discontinuo tiene la ventaja de que un compuesto puede sintetizarse en varias etapas.

En el método de flujo (química de flujo), se realiza una reacción en modo de flujo usando, por ejemplo, un reactor de tanque agitado continuo (CSTR) como dispositivo de reacción. En el método de flujo, debido a que la reacción puede realizarse en un reactor pequeño, la eficiencia de la reacción es alta y las condiciones de reacción pueden controlarse con precisión, por lo que puede suministrarse de manera estable un producto objetivo.

## [Reacción de aminación]

Un método (reacción de aminación) de conversión de un átomo de halógeno de un arilo halogenado en un grupo amino puede realizarse en presencia de un catalizador metálico y en presencia o ausencia de un ligando usando, como fuente de nitrógeno, un compuesto representado por NHR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> (en la que R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> representan, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un sustituyente tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, y similares), R<sup>C</sup>CONH<sub>2</sub> (en la que R<sup>C</sup> representa independientemente un sustituyente tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo terc-butoxilo, un grupo benciloxilo, y similares) o similar.

Para una reacción de aminación de un arilo halogenado usando amoniaco como fuente de nitrógeno, por ejemplo, se conoce el siguiente método que usa un catalizador metálico, como método conocido de la bibliografía, pero un método no se limita a los mismos. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (J. Am. Chem. Soc., 129(34), págs. 10354-10355, 2007), complejo de PdCl<sub>2</sub>-Josiphos (J. Am. Chem. Soc., 128(31), págs. 10028-10029, 2006), CuI (Chem. Commun., 26, págs. 3052-3054, 2008; J. Org. Chem., 74(12), págs. 4542-4546, 2009), Cu(OAc)<sub>2</sub> (Angew. Chem. Int. Ed., 48 (2), págs. 337-339, 2009), Cu<sub>2</sub>O ((Ukrainskii Khimiche skii Zhurnal (edición en ruso), 53(12), P1299-302, 1987).

Por ejemplo, para una reacción de aminación a 8-halo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol en la que está presente un alcohol secundario en una molécula, se conoce una reacción de aminación que usa Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como catalizador metálico y carbamato de terc-butilo como fuente de nitrógeno, pero no se conocen ejemplos que usen otros catalizadores metálicos.

En algunos aspectos, la reacción de aminación es preferiblemente una reacción que permite la introducción directa de un grupo amino por amoniaco. Alternativamente, también es posible introducir un grupo amino desprotegiendo un grupo protector después de la sustitución, por ejemplo, con un compuesto amino protegido tal como NHR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup> (en la que R<sup>A1</sup> es un átomo de hidrógeno, y R<sup>B1</sup> representa un grupo protector de un grupo amino tal como un grupo bencilo, un 4-metoxibencilo, y similares), y R<sup>C</sup>CONH<sub>2</sub> (en la que R<sup>C</sup> representa independientemente un sustituyente tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo terc-

butoxilo, un grupo benciloxilo, y similares). Sin embargo, puesto que la reacción de aminación que usa un compuesto amino protegido requiere una etapa de desprotección de un grupo protector, se prefiere la reacción que permite la introducción directa de un grupo amino por amoniaco cuando se considera la síntesis a gran escala o la producción industrial.

5

[Reacción de condensación]

En general, con respecto a una reacción de condensación de un compuesto que tiene un grupo carboxilo y un compuesto que tiene un grupo amino, puede formarse un enlace amida realizando una reacción de condensación que usa, por ejemplo, un agente de condensación tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CIP), y similares (remítase, por ejemplo, a Experimental Chemistry Course 22, 4ª edición, Organic Synthesis IV: Acids, Amino Acids, Peptides, págs. 193-309, 1992, Maruzen; y similares).

15

Como resultado del examen del agente de condensación, los inventores de la presente invención han hallado que el compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse fácilmente con alto rendimiento usando particularmente DMT-MM como agente de condensación en una reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (B) que tiene tanto un grupo hidroxilo como un grupo amino anilínico y ácido heterocicliden-acético representado por la fórmula (CA-1) que tiene un grupo carboxilo.

20

La presente memoria descriptiva incluye divulgaciones del alcance de las reivindicaciones, memorias descriptivas y dibujos de la solicitud de patente china n.º 201910783254.8 (presentada el 23 de agosto de 2019), la solicitud de patente internacional n.º PCT/JP2019/036451 (presentada el 18 de septiembre de 2019) y la solicitud de patente china n.º 202010355546.4 (presentada el 29 de abril de 2020), que son la base para reivindicar prioridad de la presente solicitud.

25

### Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá específicamente con referencia a los ejemplos, pero la presente invención no se limita a los mismos.

30

Se usó un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE III 400 MHz (equipado con una sonda de gradiente Z Bruker PABBO de 5 mm y software TOPSPIN 3.5) para la medición de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de los compuestos representados por la fórmula (A-5), la fórmula (A-6), la fórmula (A-7) y la fórmula (B). Además, se usó FT-RMN JEOL JNM-LA300 (JEOL Ltd.) para la medición de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de una sal de bromato del compuesto representado por la fórmula (B) y el compuesto representado por la fórmula (I).

35

Los compuestos representados por la fórmula (A-5), la fórmula (A-6), la fórmula (A-7) y la fórmula (B) se midieron mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones.

40

[Tabla 2]

[Condiciones de análisis mediante HPLC para el compuesto representado por la fórmula (A-5), la fórmula (A-6) y la fórmula (A-7)]

45

Instrumento de medición	Agilent 1260 HPLC con detector UV o equivalente
Columna	Waters Xbridge C18, (150 mm x 4,6 mm, 3,5 µm) (número de pieza: 186003034)
Longitud de onda de medición	210 nm
Temperatura de columna	40 °C
Velocidad de flujo	1,0 ml/min
Capacidad de inyección	5 µl
Concentración de las muestras	Compuesto representado por la fórmula (A-5) o la fórmula (A-7): 0,2 mg/ml Compuesto representado por la fórmula (A-6): 0,25 mg/ml
Tiempo de realización	20 minutos
Tiempo de recopilación de datos	20 minutos
Agente de dilución	CH <sub>3</sub> CN
Fase móvil A	Disolución acuosa de NH <sub>4</sub> Ac 5 mM (Ejemplo de preparación: se pesan de manera precisa 770 mg de NH <sub>4</sub> Ac y se mezclan exhaustivamente con 2.000 ml de agua pura, y se desgasifica la mezcla mediante ondas ultrasónicas)
Fase móvil B	CH <sub>3</sub> CN

ES 2 987 016 T3

Programa de gradientes	Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
	Tiempo inicial	95	5
	12,00	10	90
	14,00	10	90
	15,00	95	5
	20,00	95	5
Tiempo de reequilibrado: 5 minutos			

[Tabla 3]

[Tiempo de retención (TR) de cada compuesto]

5

Compuesto	TR (min)	Tiempo de retención relativo (TRR)
Acetato de etilo	5,8	0,62
Compuesto representado por la fórmula (A)	6,2	0,67
Diclorometano	7,0	0,75
Compuesto representado por la fórmula (A-5) o la fórmula (A-7)	9,3	1,00
TEMPO	9,5	1,02
Compuesto representado por la fórmula (A-6)	9,8	1,05
Tolueno	11,0	1,18

[Tabla 4]

[Condiciones de análisis mediante HPLC para el compuesto representado por la fórmula (B)]

10

Instrumento de medición	Shimadzu LC-20A HPLC con detector UV		
Columna	ACE 3 C18, (150 mm x 4,6 mm, 3 µm)		
Longitud de onda de medición	213 nm		
Temperatura de columna	35 °C		
Velocidad de flujo	1,0 ml/min		
Concentración de las muestras	Compuesto representado por la fórmula B: 0,1 mg/ml Sal de clorhidrato del compuesto representado por la fórmula B: 0,12 mg/ml		
Capacidad de inyección	5 µl		
Fase móvil	Fase móvil A: disolución acuosa de NH <sub>4</sub> Ac 5 mM Fase móvil B; CH <sub>3</sub> CN		
Programa de gradientes	Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
	0,01	95	5
	4,00	70	30
	10,00	10	90
	11,00	10	90
	12,00	95	5
	16,0	parada	parada
Tiempo de realización	16 minutos		
Agente de dilución	MeOH		

[Tabla 5]

[Tiempo de retención (TR) para cada compuesto]

15

Compuesto	TR (min)	Tiempo de retención relativo (TRR)
Fórmula (B)	7,0	1,00
Fórmula (A-7)	9,6	1,36
Tolueno	11,0	1,57

[Tabla 6]

[Condiciones de análisis quiral mediante HPLC para el compuesto representado por la fórmula (A-7)]

Instrumento de medición	Shimadzu LC-20A HPLC con detector UV o equivalente							
Columna	Columna de Daicel Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm, 5,0 $\mu$ m) (número de pieza: 19325)							
Longitud de onda de medición	230 nm							
Temperatura de columna	35 °C							
Velocidad de flujo	1,0 ml/min							
Capacidad de inyección	5 $\mu$ l							
Concentración de muestra	2,5 mg/ml							
Tiempo de recopilación de datos	20 min							
Tiempo de realización	20 min							
Agente de dilución	EtOH							
Fase móvil	Disolución mixta de n-hexano/etanol (9/1, v/v) en dietilamina al 0,1 % (Ejemplo de preparación: se mezclan exhaustivamente 900 ml de n-hexano y 100 ml de etanol y luego se añade 1 ml de dietilamina y se mezcla con la disolución mixta de n-hexano y etanol)							
Programa isocrático	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fórmula (A-7) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,00</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>20,00</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>		Tiempo (min)	Fórmula (A-7) (%)	0,00	100	20,00	100
Tiempo (min)	Fórmula (A-7) (%)							
0,00	100							
20,00	100							

5

[Tabla 7]

[Tiempo de retención (TR) para cada compuesto]

Compuesto	TR (min)	Tiempo de retención relativo (TRR)
Compuesto representado por la fórmula (A-7)	8,1	1,00
Enantiómero del compuesto representado por la fórmula (A-7)	9,9	1,22

10

Además, se midió un espectro de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (CL-masas) de la sal de bromato del compuesto representado por la fórmula (B) y el compuesto representado por la fórmula (I) mediante el siguiente método.

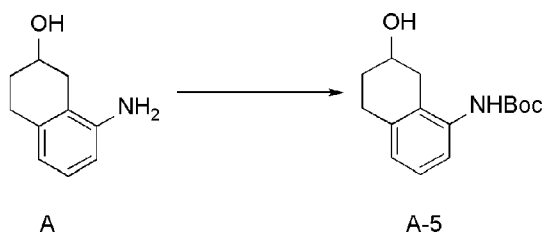
15 [UPLC] Se usaron el sistema de Waters AQUITY UPLC y la columna BEH C18 (2,1 mm x 50 mm, 1,7  $\mu$ m) (Waters), y se usaron una fase móvil y condiciones de gradiente de acetonitrilo:disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,05 % = de 5:95 (0 minutos) a 95:5 (1,0 minutos) a 95:5 (1,6 minutos) a 5:95 (2,0 minutos).

20 En los datos de  $^1\text{H-RMN}$ , s significa singlete, d significa doblete, t significa triplete, q significa cuartete, m significa multiplete, sa significa ancho como el patrón de señales de RMN, J significa constante de acoplamiento, Hz significa hercios, DMSO- $d_6$  es dimetilsulfóxido deuterado y  $\text{CDCl}_3$  significa cloroformo deuterado. En los datos de  $^1\text{H-RMN}$ , señales, que no pueden confirmarse debido a que son señales de banda ancha, tales como protones de un grupo hidroxilo (OH), un grupo amino ( $\text{NH}_2$ ), y un grupo amida (CONH), no se describen en los datos.

25 En los datos de CL-masas, M significa peso molecular, TR significa tiempo de retención, y  $[\text{M} + \text{H}]^+$  significa pico de ion molecular.

(Ejemplos 1a a 1d) Síntesis de (7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (A-5)

[C96]



(Ejemplo 1a)

5 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) (0,74 g) a una disolución del compuesto representado por la fórmula A (producido según un método de producción divulgado en el documento WO 2009/050289) (0,5 g) e hidrogenocarbonato de sodio (0,154 g) en 1,4-dioxano (5 ml)-agua (5 ml), y se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 20 °C a 30 °C durante 22 horas. Se añadió adicionalmente hidrogenocarbonato de sodio (0,104 g) a la mezcla, y se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 20 °C a 30 °C durante 18 horas. Se añadió adicionalmente dicarbonato de di-terc-butilo (0,15 g) a la mezcla, y se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 20 °C a 30 °C durante 5 horas. Se añadió adicionalmente dicarbonato de di-terc-butilo (0,15 g) a la mezcla, y se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 20 °C a 30 °C durante 16 horas. Se añadió adicionalmente dicarbonato de di-terc-butilo (0,1 g) a la mezcla, y se agitó la mezcla adicionalmente a una temperatura de reacción de 20 °C a 30 °C durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y se fraccionó la fase orgánica. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo, y se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, y luego se lavó con salmuera. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se solidificó el residuo obtenido con diclorometano y n-heptano para obtener el compuesto del título (0,46 g).

(Ejemplo 1b)

20 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) (1,61 g) a una disolución del compuesto representado por la fórmula A (producido según un método de producción divulgado en el documento WO 2009/050289) (1,0 g) e hidrogenocarbonato de sodio (1,55 g) en tetrahidrofurano (10 ml)-agua (10 ml), y se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 45 °C a 55 °C durante 17 horas. Se añadió adicionalmente dicarbonato de di-terc-butilo (0,13 g) a la mezcla, y se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 45 °C a 55 °C durante 2 horas. Después de enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió metil terc-butil éter (MTBE) a la disolución de reacción, y se ajustó el pH de 5 a 6 con una disolución de ácido cítrico al 10 % p/v, después se fraccionó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con metil terc-butil éter, y se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, y luego se lavó con agua y salmuera. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se solidificó el residuo obtenido con diclorometano y n-heptano para obtener el compuesto del título (1,34 g).

(Ejemplo 1c)

35 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) (17,4 g) a una disolución del compuesto representado por la fórmula A (producido según un método de producción divulgado en el documento WO 2009/050289) (10 g) e hidrogenocarbonato de sodio (15,5 g) en tetrahidrofurano (100 ml)-agua (100 ml), y se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 45 °C a 55 °C durante 17 horas. Se añadió adicionalmente dicarbonato de di-terc-butilo (1,3 g) a la mezcla, y se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 45 °C a 55 °C durante 2 horas. Se añadió adicionalmente dicarbonato de di-terc-butilo (1,3 g) a la mezcla, y se agitó la mezcla adicionalmente a una temperatura de reacción de 45 °C a 55 °C durante 1 hora. Después de enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió metil terc-butil éter (MTBE) a la disolución de reacción, y se ajustó el pH de 5 a 6 con una disolución de ácido cítrico al 10 %, después se fraccionó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con metil terc-butil éter, y se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, y luego se lavó con agua y salmuera. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se solidificó el residuo obtenido con diclorometano y n-heptano para obtener el compuesto del título (15,1 g).

(Ejemplo 1d)

50 Se ajustó una disolución del compuesto representado por la fórmula A (producido según un método de producción divulgado en el documento WO 2009/050289) (218,5 g) en tetrahidrofurano (1,9 l) a una temperatura de 20 °C a 30 °C, y se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (319 g (3,2 eq.) de carbonato de sodio y 1,9 l de agua) a la disolución durante 10 minutos a una temperatura de 20 °C a 30 °C. Se ajustó la temperatura de la disolución mixta anterior a de 0 °C a 10 °C, y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (413 g) a la disolución mixta durante 15 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. Se ajustó la temperatura de reacción a de 45 °C a

55 °C, y se agitó la disolución mixta a la misma temperatura durante 18 horas. Después de enfriar la temperatura de reacción hasta de 20 °C a 30 °C, se añadió metil terc-butil éter (1,9 l) a la disolución de reacción, y se agitó la disolución mixta a de 20 °C a 30 °C durante 10 minutos. Se añadió una disolución de ácido cítrico al 10 % (2,5 l) a la disolución mixta, y se fraccionó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con metil terc-butil éter (1 l x 2 veces), y se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, y luego se lavó con agua (1 l x 2 veces). Después de concentrar la fase orgánica a presión reducida hasta que fue de aproximadamente 500 ml, se realizó dos veces una operación de adición de diclorometano (1 l) y de concentración de la fase orgánica a presión reducida hasta que la fase orgánica fue de aproximadamente 500 ml, después se añadió n-heptano (1 l) y se concentró la fase orgánica a presión reducida hasta que la fase orgánica fue de aproximadamente 500 ml, se añadió n-heptano (800 l) y se concentró la fase orgánica a presión reducida hasta que la fase orgánica fue de aproximadamente 600 ml, y se añadieron diclorometano (300 ml) y n-heptano (600 ml) y se concentró la fase orgánica a presión reducida hasta que la fase orgánica fue de aproximadamente 600 ml, después se añadió diclorometano (1 l), y se añadió carbón activado (21 g) a la misma, y se agitó la disolución mixta a de 20 °C a 30 °C durante 2 horas. Después, se filtró la disolución mixta y se concentró el filtrado a presión reducida hasta que fue de aproximadamente 500 ml, después se añadió diclorometano (800 ml) a la misma y se concentró la disolución a presión reducida hasta que fue de aproximadamente 500 ml. Se añadió diclorometano (800 ml) y se filtró la disolución para obtener un sólido. Se secó el sólido obtenido a 35 °C durante 15 horas para obtener el compuesto del título (303,3 g) como un sólido de color negro grisáceo.

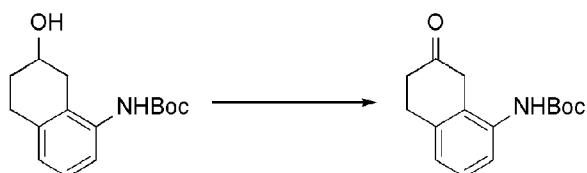
[Datos de propiedades físicas del compuesto representado por la fórmula (A-5)]

(<sup>1</sup>H RMN, 400 MHz, fabricante: Bruker, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)

8,36 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,78 (d, 1H, J = 4 Hz), 3,90-3,84 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H, J = 7 Hz, 17 Hz), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

(Ejemplos 2a a 2f) Síntesis de (7-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (A-6)

[C97]



A-5/A-7

A-6

(Ejemplo 2a)

Usando (R)-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (fórmula (A-7)) (0,5 g) obtenido a partir de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 1a a 1d), se realizó una reacción de oxidación en las condiciones de los reactivos mostrados en la siguiente tabla, en un disolvente (diclorometano (12,5 ml)-agua (7,5 ml)) a la temperatura de reacción (de 0 °C a 5 °C), y se confirmó que se obtuvo el compuesto del título (pureza de IPC usando HPLC (IPC = control en proceso)).

[Tabla 8]

N.º	Reactivo				Pureza de IPC A6 (%)			
					Tiempo de reacción			
	TEMPO (eq.)	NaHCO <sub>3</sub> (eq.)	KBr (eq.)	NaClO al 10 % (eq.)	10 (min)	30 (min)	60 (min)	18 (h)
1	0,05	4	0,05	2	35,6	50,6	55,7	61,4
2	0,275	3	0,125	1,7	87,0	87,9	88,9	78,9
3	0,5	2	0,05	2	78,0	89,2	88,9	77,5
4	0,05	2	0,2	2	30,5	47,0	55,9	58,3
5	0,05	4	0,2	1,4	27,6	36,6	38,1	37,2
6	0,5	4	0,2	2	87,2	91,1	91,5	88,4
7	0,5	4	0,05	1,4	68,8	72,7	72,5	69,9

N.º	Reactivo				Pureza de IPC A6 (%)			
					Tiempo de reacción			
	TEMPO (eq.)	NaHCO <sub>3</sub> (eq.)	KBr (eq.)	NaClO al 10 % (eq.)	10 (min)	30 (min)	60 (min)	18 (h)
8	0,275	3	0,125	1,7	78,3	79,0	79,7	81,4
9	0,05	2	0,05	1,4	25,7	42,4	34,3	56,5
10	0,5	2	0,2	1,4	64,7	69,9	49,8	66,8

(Ejemplo 2b)

5 Usando (R)-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (fórmula (A-7)) (0,5 g) obtenido a partir de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 1a a 1d), se realizó una reacción de oxidación en las condiciones de los reactivos mostrados en la siguiente tabla, a la temperatura de reacción (de 0 °C a 5 °C) para obtener el compuesto del título (pureza de IPC usando HPLC).

[Tabla 9]

10

N.º	Reactivo				Disolvente Agua: 15 veces su volumen Disolvente: 10 veces su volumen	Pureza de IPC A6 (%)			
						Tiempo de reacción (min)			
	TEMPO (eq.)	NaHCO <sub>3</sub> (eq.)	KBr (eq.)	NaClO al 10 % (eq.)		10	30	60	
11	0,5	4	0,05	2	Agua 7,5 ml	Acetona 5 ml	0	0	0,8
12	0,5	4	0,05	2	Agua 7,5 ml	CH <sub>3</sub> CN 5 ml	14,9	13,6	10,6

(Ejemplo 2c)

15 Se enfrió una disolución de (R)-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (fórmula (A-7)) (10 g) que se obtuvo de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 1a a 1d) en diclorometano (250 ml, 25 veces su volumen)-agua (150 ml, 15 veces su volumen) hasta de -2 °C a 2 °C y se añadieron TEMPO (0,5 eq.), KBr (0,2 eq.), NaHCO<sub>3</sub> (4,0 eq.) y NaClO ((al 8,1 %), 1,4 eq.) a la disolución a la misma temperatura. Cuando se confirmó inmediatamente después de eso una pureza de IPC, se confirmó que la reacción se había completado con una pureza del 95,5 %. Se sometió la disolución de reacción a tratamiento final y de este modo se obtuvo el compuesto del título (rendimiento de <sup>1</sup>H-RMN del 77,1 %).

20

(Ejemplo 2d)

25 Se realizó oxidación con TEMPO en modo de flujo usando un reactor de tanque agitado continuo (CSTR) mostrado en la figura 1. Se añadió una disolución (500 ml) de (7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (fórmula (A-5)) (25 g) obtenido de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 1a a 1d) y se añadió TEMPO (0,5 eq.) en diclorometano a un recipiente M1, y se añadieron KBr (0,05 eq.), hidrogenocarbonato de sodio (4 eq.) y agua (375 ml) a un recipiente M2, y se añadió NaClO al 5,0 % en peso (1,3 eq.) a un recipiente M3. Mientras fluía gas nitrógeno desde las respectivas entradas de nitrógeno L1, L2, L3 y L4, se hicieron fluir los reactivos desde los respectivos recipientes M1, M2 y M3 a cada velocidad de flujo de 13,67 ml/min, 9,83 ml/min y 4,27 ml/min usando las respectivas bombas P1, P2 y P3, después se hicieron pasar a través de los respectivos tubos de preenfriamiento T1, T2 y T3 (temperatura de 0 °C a 5 °C, longitud del tubo: 2 m, diámetro del tubo: 1/16 SS), luego se hicieron pasar secuencialmente a través del reactor R1, el reactor R2 y el reactor R3 (donde cada uno de los reactores 1, 2 y 3 tenía una capacidad de 25 ml y se enfriaron los respectivos reactores hasta de 0 °C a 5 °C), y de este modo se vertieron en un tambor de recuperación CD (donde el tiempo de reacción en cada uno de los reactores fue de 0,9 minutos). Se obtuvo un producto objetivo con una pureza de IPC del 96,5 % de la disolución de reacción obtenida del tambor de recuperación CD.

35

(Ejemplo 2e)

40

45 Se realizó oxidación con TEMPO en modo de flujo usando un reactor de tanque agitado continuo (CSTR) mostrado en la figura 1. Se añadieron (R)-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (fórmula (A-5)) (35 g) obtenido de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 1a a 1d), TEMPO (0,5 eq.) y diclorometano (700 ml) en un recipiente M1, y se añadieron KBr (0,05 eq.), hidrogenocarbonato de sodio (4 eq.) y agua (525 ml) en un recipiente M2, y se añadió NaClO al 5,0 % en peso (1,3 eq.) en un recipiente M3. Mientras fluía

45

gas nitrógeno desde las respectivas entradas de nitrógeno L1, L2, L3 y L4, se hicieron fluir los reactivos desde los respectivos recipientes M1, M2 y M3 a cada velocidad de flujo de 13,67 ml/min, 9,83 ml/min y 4,27 ml/min usando las respectivas bombas P1, P2 y P3, después se hicieron pasar a través de los respectivos tubos de preenfriamiento T1, T2 y T3 (temperatura de 0 °C a 5 °C, longitud del tubo: 2 m, diámetro del tubo: 1/16 SS), luego se hicieron pasar secuencialmente a través del reactor R1, el reactor R2 y el reactor R3 (donde cada uno de los reactores 1, 2 y 3 tenía una capacidad de 25 ml y se enfriaron los respectivos reactores hasta de 0 °C a 5 °C), y de este modo se vertieron en un tambor de recuperación CD (donde el tiempo de reacción en cada uno de los reactores fue de 0,9 minutos, y se requirieron 47 minutos para completar el flujo). La pureza de IPC de la disolución de reacción (850 g) obtenida del tambor de recuperación CD fue del 95,0 %. Se añadió una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 10 g, agua: 250 ml) a la disolución de reacción, y se agitó la disolución mixta durante 30 minutos. Después de separar la fase orgánica y la fase acuosa, se lavó la fase orgánica con agua (300 ml x 2 veces). Después de concentrar la fase orgánica a presión reducida hasta un volumen de 1,5 a 2,5 v, se añadió a la misma n-heptano (de 30 a 50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadió a la misma n-heptano (200 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recogió por filtración el sólido resultante y se lavó con n-heptano (70 ml) y, de este modo, se obtuvo el compuesto del título (25,2 g) como un sólido de color blanquecino.

(Ejemplo 2f)

Se realizó oxidación con TEMPO en modo de flujo usando un reactor de tanque agitado continuo (CSTR) mostrado en la figura 1. Se añadieron (7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (fórmula (A-5)) (276,6 g) obtenido de la misma manera que en los métodos de los ejemplos 1a a 1d), TEMPO (82,588 g, 0,5 eq.) y diclorometano (5,535 ml, 20 v) en un recipiente M1, y se añadieron KBr (6,251 g), hidrogenocarbonato de sodio (352,943 g) y agua (4,149 ml) en un recipiente M2, y se añadió NaClO al 5,0 % en peso (1,849 l) en un recipiente M3. Mientras fluía gas nitrógeno desde las respectivas entradas de nitrógeno L1, L2, L3 y L4, se hicieron fluir los reactivos desde M1, M2 y M3 a cada velocidad de flujo de 13,67 ml/min, 9,83 ml/min y 4,27 ml/min usando las respectivas bombas P1, P2 y P3, después se hicieron pasar a través de los respectivos tubos de preenfriamiento T1, T2 y T3 (temperatura de 0 °C a 5 °C, longitud del tubo: 2 m, diámetro del tubo: 1/16 SS), luego se hicieron pasar secuencialmente a través del reactor R1, el reactor R2 y el reactor R3 (donde cada uno de los reactores 1, 2 y 3 tenía una capacidad de 25 ml y se enfriaron los respectivos reactores hasta de 0 °C a 5 °C) y de este modo se vertieron en un tambor de recuperación CD (donde el tiempo de reacción en cada uno de los reactores en modo de flujo fue de 0,9 minutos, y se requirieron 410 minutos para completar el flujo). Se añadió una disolución al 3,7 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (2.597 g) a 6.845 g de la disolución mixta de reacción obtenida, y se agitó la disolución mixta durante 30 minutos. Después de separar la fase orgánica y la fase acuosa, se lavó la fase orgánica con agua (3 l x 2 veces). Después de concentrar la fase orgánica a presión reducida hasta un volumen de 2,5 v, se añadieron a la misma n-heptano (205 ml) y un fragmento del compuesto ya obtenido representado por la fórmula A-6 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, se añadió a la misma n-heptano (2,1 l), y se recogió por filtración el sólido resultante, se lavó con n-heptano (800 ml), y se secó a presión reducida durante 13 horas para obtener el compuesto del título (190 g) como un sólido de color pardo.

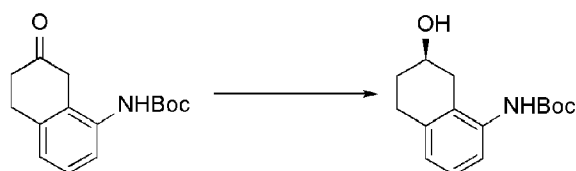
[Datos de propiedades físicas del compuesto representado por la fórmula (A-6)]

(<sup>1</sup>H-RMN, 400 MHz, fabricante: Bruker, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)

7,42 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,12 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,01 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,51 (dd, 2H, J = 6 Hz, 7 Hz), 1,44 (s, 9H)

(Ejemplos 3a a 3g) Síntesis de (R)-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (A-7)

[C98]



50 A-6

A-7

(Ejemplo 3a)

Se mezclaron KRED (cetona reductasa derivada de *Lactobalius* sp., 2,0 g), D-glucosa (0,2 g), glucosa deshidrogenasa (GDH) (0,02 g), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) (0,01 g) y una disolución de tampón de fosfato (3,0 ml, preparada añadiendo 21,25 g de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y 10,62 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a 1.000 ml de agua) en un

matraz de vidrio (capacidad de 8 ml) y se agitaron para preparar una disolución mixta A. Se añadió una disolución mixta obtenida disolviendo el compuesto (0,1 g) de fórmula (A-6) obtenido de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 2a a 2f) en dimetilsulfóxido (DMSO) (0,2 ml) a la disolución mixta A preparada anteriormente. Se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 23 °C (de 20 °C a 25 °C) durante 43 horas (a 250 rpm en un agitador orbital). Se tomaron muestras de algunas partes de la disolución de reacción y se sometieron a análisis mediante HPLC, y se confirmó que se obtuvo el compuesto del título.

La KRED usada en los ejemplos 3a a 3g es una cetona reductasa derivada de *Lactobacillus* sp. (EnzymeWorks, Inc., número de producto: EW-KRED-172).

(Ejemplo 3b)

Se mezclaron KRED (cetona reductasa derivada de *Lactobacillus* sp., 20 g), D-glucosa (2 g), glucosa deshidrogenasa (GDH) (0,2 g), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) (0,1 g) y una disolución tampón (preparada añadiendo 0,86 g de  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  y 0,3 g de  $KH_2PO_4$  a 30 ml de agua) en un reactor y se agitaron para preparar una disolución mixta B. Se añadió una disolución mixta obtenida disolviendo el compuesto (1 g) de fórmula (A-6) obtenido de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 2a a 2f) en tolueno (13 ml) a la disolución mixta B preparada anteriormente. Se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 23 °C (de 20 °C a 25 °C) durante 15 horas. Se filtró la disolución de reacción usando Celite, y se separaron la fase acuosa y la fase orgánica, entonces se extrajo la fase acuosa con tolueno (30 ml), y se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, y luego se lavó con agua (30 ml x 2 veces), después se concentró para obtener el compuesto del título (0,5 g, pureza óptica del 99,9 % de e.e.) como un aceite de color pardo.

(Ejemplo 3c)

Se realizó una investigación de la cantidad de KRED y el pH en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla a continuación. Se obtuvo el compuesto representado por la fórmula (A-6) de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 2a a 2f). Se preparó una disolución tampón a partir de  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  y  $KH_2PO_4$  de la misma manera que en el ejemplo 3b.

[Tabla 10]

N.º	Condiciones					Etapa de reacción		Pureza de IPC
	A-6 (g)	pH	Enzima (veces = veces su peso)	D-glucosa	Disolvente (veces = veces su volumen)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	A7 (%)
1	0,5	6,5-7,0	KRED 5 veces GDH 0,2 veces NADP 0,1 veces	2,0 veces	Tolueno 13 veces, disolución tampón 30 veces	De 20 a 25	112	93,8
2	0,5	6,5-7,0	KRED 10 veces GDH 0,2 veces NADP 0,1 veces	2,0 veces	Tolueno 13 veces, disolución tampón 30 veces	De 20 a 25	112	97,3
3	0,5	6,0-6,5	KRED 5 veces GDH 0,2 veces NADP 0,1 veces	2,0 veces	Tolueno 13 veces, disolución tampón 30 veces	De 20 a 25	40	83,1
4	0,5	6,5-7,0	KRED 5 veces GDH 0,2 veces NADP 0,1 veces	2,0 veces	Tolueno 13 veces, disolución tampón 30 veces	De 20 a 25	40	90,1
5	0,5	7,0-7,5	KRED 5 veces GDH 0,2 veces NADP 0,1 veces	2,0 veces	Tolueno 13 veces, disolución tampón 30 veces	De 20 a 25	40	84,5

(Ejemplo 3d)

Se realizó una investigación de la cantidad del disolvente en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla a continuación. Se obtuvo el compuesto representado por la fórmula (A-6) de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 2a a 2f). Se preparó una disolución tampón a partir de  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  y  $KH_2PO_4$  de la misma manera que en el ejemplo 3b.

[Tabla 11]

ES 2 987 016 T3

N.º	Condiciones				Etapa de reacción		Pureza de IPC	
	A-6 (g)	pH	Enzima (veces = veces su peso)	D-glucosa	Disolvente (veces = veces su volumen)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	A7 (%)
1	0,5	6,5-7,0	KRED 10 veces GDH 0,2 veces NADP 0,1 veces	2,0 veces	Tolueno 5 veces, disolución tampón 30 veces	De 20 a 25	18	95,6
2	0,5	6,5-7,0	KRED 10 veces GDH 0,2 veces NADP 0,1 veces	2,0 veces	Tolueno 5 veces, disolución tampón 30 veces	De 20 a 25	18	93,3

(Ejemplo 3e)

5 Se realizó una investigación de la cantidad de la disolución tampón, la cantidad de la materia prima y la cantidad de KRDE en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla a continuación. Se obtuvo el compuesto representado por la fórmula (A-6) de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 2a a 2f). Se preparó una disolución tampón a partir de  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  y  $KH_2PO_4$  de la misma manera que en el ejemplo 3b.

[Tabla 12]

10

N.º	Condiciones				Etapa de reacción		Pureza de IPC	
	A-6 (g)	pH	Enzima (veces = veces su peso)	D-glucosa	Disolvente (veces = veces su volumen)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	A7 (%)
1	0,5	6,5-7,0	KRED 10 veces GDH 0,2 veces NADP 0,1 veces	2,0 veces	Tolueno 5 veces, disolución tampón 30 veces	De 20 a 25	4	67,0
							23	95,5
							87	95,3
2	0,5	6,5-7,0	KRED 10 veces GDH 0,2 veces NADP 0,1 veces	2,0 veces	Tolueno 5 veces, disolución tampón 30 veces	De 20 a 25	16	84,7
							26	93,2
							46	95,7
							72	95,9
3	0,5	6,0-6,5	KRED 10 veces GDH 0,2 veces NADP 0,1 veces	2,0 veces	Tolueno 5 veces, disolución tampón 30 veces	De 20 a 25	18	89,0
							28	94,2
							48	96,2
							74	95,8

(Ejemplo 3f)

15 Se realizó una reacción enzimática durante 23 horas con un pH de una disolución de reacción = de 6,0 a 7,0 y a una temperatura de reacción de 23 °C (de 20 °C a 25 °C), y luego durante 16 horas a de 50 °C a 60 °C, usando el compuesto (10 g) de fórmula (A-6) obtenido de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 2a a 2f), tolueno (50 ml), una disolución tampón (300 ml, una composición de  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  y  $KH_2PO_4$  fue igual que en los ejemplos descritos anteriormente), KRED (100 g), D-glucosa (20 g), NADP (0,25 g) y GDH (0,5 g), después se realizó el tratamiento final según el método de tratamiento final mencionado anteriormente y, de este modo, se obtuvo el compuesto del título (11,75 g) como un aceite de color rojo oscuro.

20

(Ejemplo 3g)

25 Se añadieron KRED (1,279 g), D-glucosa (253 g), NADP (12,61 g) y GDH (25,26 g) a una disolución tampón (3.780 ml) preparada disolviendo  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  (108,4 g) y  $KH_2PO_4$  (37,82 g) en agua (3.780 ml) para preparar una disolución mixta (MS-6-1), y entonces se agitó la disolución mixta durante 1 hora. Se añadió una disolución mixta obtenida disolviendo el compuesto (126,05 g) de fórmula (A-6) obtenido de la misma manera que en los métodos de los (ejemplos 2a a 2f) en tolueno (630 ml), a la disolución mixta preparada previamente (MS-6-1). Se agitó la disolución de reacción a una temperatura de reacción de 23 °C (de 20 °C a 25 °C) durante 26 horas mientras se mantenía el pH de la disolución de reacción a pH = de 6,0 a 7,0. Se añadieron alcohol terc-amílico (500 ml) y alcohol isoamílico (130 ml) a la disolución de reacción, y se agitó la disolución mixta a una temperatura de reacción de 23 °C (de 20 °C a 25 °C) durante 16 horas. Se añadieron acetato de etilo (1.300 ml) y Celite (126 g) a la misma, se elevó la temperatura hasta 60 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Después de enfriar hasta 20 °C, se realizó filtración y se separaron la fase acuosa y la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con acetato

30

de etilo (1.300 ml), entonces se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, y luego se lavó con agua (1.300 ml) para obtener una fase orgánica (OP-6-1). Además, se añadió acetato de etilo (1.300 ml) a la Celite filtrada, y se agitó la mezcla a de 20 °C a 30 °C durante 10 horas y se filtró para obtener una fase orgánica (OP-6-2), y una vez más se añadió acetato de etilo (1.300 ml) a la Celite filtrada, y se agitó la mezcla a de 20 °C a 30 °C durante 2 horas y se filtró para obtener una fase orgánica (OP-6-3). Se combinaron la fase orgánica (OP-6-1), la fase orgánica (OP-6-2) y la fase orgánica (OP-6-3) para formar una fase orgánica (OP-6A). Además, se realizó la reacción de la misma manera que en el método descrito anteriormente que usa el compuesto (113 g) de fórmula (A-6) obtenido de la misma manera que en los métodos de los ejemplos 2a a 2f), y de ese modo se obtuvo una fase orgánica (OP-6B). Se combinaron la fase orgánica (OP-6A) y la fase orgánica (OP-6B) y luego se concentraron, y de este modo se obtuvo el compuesto del título (331 g) como un aceite de color pardo rojizo.

[Datos de propiedades físicas del compuesto representado por la fórmula (A-7)]

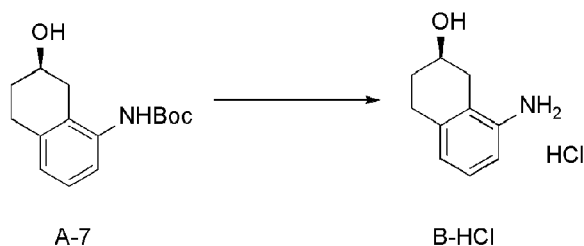
(<sup>1</sup>H-RMN, 400 MHz, fabricante: Bruker, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)

7,51 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,19 (sa, 1H), 4,10-4,05 (1H, m), 2,92-2,81 (2H, m), 2,80-2,69 (1H, m), 2,43 (dd, 1H, J = 7 Hz, 16 Hz), 2,03-1,88 (1H, m), 1,78-1,63 (1H, m), 1,45 (9H, s)

Se determinó la configuración absoluta del compuesto representado por la fórmula (A-7) convirtiendo el compuesto representado por la fórmula (A-7) en el compuesto representado por la fórmula (B), después de eso, comparando los datos analíticos del mismo con los de un compuesto representado por la fórmula (B) sintetizado por separado mediante un método divulgado en el documento WO 2003/095420, y similares, y confirmando si coincidían esos datos analíticos. Además, se determinó si los grupos hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (B) tenían la configuración (R) convirtiendo el compuesto representado por la fórmula (B) en un bromhidrato del mismo, y analizando el bromhidrato con una estructura cristalina de rayos X (remítase al ejemplo 5) y la figura 2).

(Ejemplo 4a) Síntesis de clorhidrato de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula B-HCl)

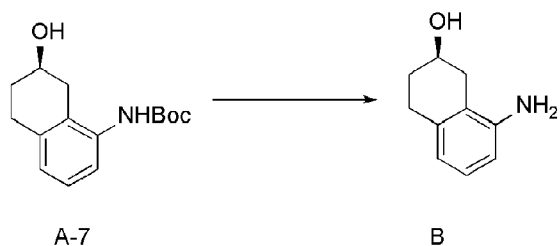
[C99]



Se añadió n-PrOH (2 g) en un reactor y se agitó a de -5 °C a 5 °C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,76 g) a la misma temperatura durante 10 minutos. Después de elevar la temperatura de reacción hasta de 50 °C a 55 °C, se añadió una disolución del compuesto (0,5 g) de fórmula (A-7) obtenido de la misma manera que en los métodos del ejemplo 3a a g) en n-PrOH (6 g) a la mezcla durante 45 minutos. Después de agitar a una temperatura de reacción de 50 °C a 55 °C durante 45 minutos, se permitió que se enfriase la mezcla de modo que la temperatura de reacción alcanzara entre 20 °C y 30 °C, y se agitó la mezcla a de 20 °C a 30 °C durante 16 horas. Se filtró el sólido obtenido, se lavó con n-PrOH (5 ml x 2 veces), y se secó a de 40 °C a 50 °C durante 6,5 horas para obtener el compuesto del título (0,23 g).

(Ejemplo 4b) Síntesis de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula B)

[C100]



Se añadió n-PrOH (1,81 g) a un reactor y se agitó a de -5 °C a 5 °C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (2,35 g) a la misma temperatura durante 10 minutos. Después de elevar la temperatura de reacción hasta de 33 °C a 37 °C,

se añadió una disolución del compuesto (4,25 g) de fórmula (A-7) obtenido de la misma manera que en los métodos del (ejemplo 3a a g) en n-PrOH (12,75 g) a la mezcla durante 45 minutos. Después de agitar a una temperatura de reacción de 33 °C a 37 °C durante 49,5 horas, se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 20 °C a 30 °C durante 19 horas. Se filtró el sólido generado, se lavó con i-PrOAc (10 ml x 2 veces) y se secó a de 30 °C a 40 °C durante 4 horas para obtener un clorhidrato (2,04 g). Después de combinar el clorhidrato sintetizado por separado (0,07 g) para producir 2,11 g, se suspendió el producto combinado en acetato de etilo (12 ml) y se ajustó el pH de la fase acuosa a de 7 a 8 usando una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después de separarse la fase acuosa y la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (12 ml x 2 veces), y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (10 ml x 2 veces), luego se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,34 g).

(Ejemplo 4c) Síntesis de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula B)

Se añadió n-PrOH (138 g) a un reactor y se agitó a de -5 °C a 5 °C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (180,1 g) a la misma temperatura durante 1 hora. Después de elevar la temperatura de reacción hasta de 33 °C a 37 °C, se añadió a la mezcla durante 45 minutos una disolución de un compuesto en bruto (331 g) de fórmula (A-7) obtenido de la misma manera que en los métodos del (ejemplo 3a a g) en n-PrOH (750 ml). Después de agitar a una temperatura de reacción de 33 °C a 37 °C durante 15 horas, se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 50 °C a 55 °C durante 2 horas y 10 minutos. Después de establecer una temperatura de reacción de 33 °C a 37 °C, se añadió una disolución mixta obtenida añadiendo HCl (gas) (26 g) a i-PrOAc (192 g) a la mezcla a de 33 °C a 37 °C durante 30 minutos. Se elevó la temperatura de reacción hasta de 50 °C a 55 °C, y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se filtró el sólido producido, se lavó con i-PrOAc y se secó a presión reducida a de 20 °C a 30 °C durante 36 horas para obtener un clorhidrato (158 g). Se suspendió el clorhidrato (158 g) en acetato de etilo (1.000 ml) y se añadió a ello una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (76 g de hidrogenocarbonato de sodio, 1.000 ml de agua) durante 30 minutos. Después de separarse la fase acuosa y la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (1.000 ml x 2 veces), y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (1.000 ml) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (136 g).

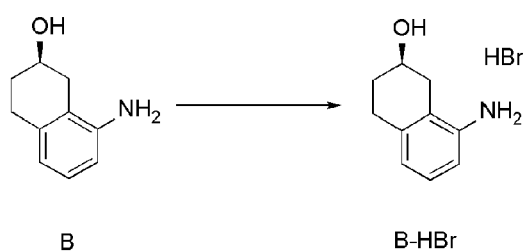
[Datos de propiedades físicas del compuesto representado por la fórmula (B)]

(<sup>1</sup>H-RMN, 400 MHz, fabricante: Bruker, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)

6,91 (1H, t, J = 7 Hz), 6,52-6,46 (2H, m), 4,19-4,04 (2H, m), 3,51 (1H, sa), 2,93-2,65 (3H, m), 2,31 (1H, dd, J = 7 Hz, 16 Hz), 2,02-1,89 (1H, m), 1,85-1,65 (1H, m)

(Ejemplo 5) Síntesis de bromhidrato de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula (B-HBr)):

[C101]



Se disolvió un compuesto en bruto (99,9 g) de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol obtenido mediante la misma operación que en el (ejemplo 4b) o el (ejemplo 4c), en acetato de etilo (1 l), y se añadió una disolución acuosa de ácido bromhídrico al 48 % (80 ml) a la mezcla con enfriamiento con hielo-agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con isopropanol (de 300 a 400 ml) y acetato de etilo (500 ml). Se disolvió el bromhidrato en bruto obtenido (123,9 g, 98,3 % de e.e.) en agua caliente (250 ml) y se añadió a esto carbón activado (20 g). Se filtró el carbón activado usando Celite cuando estaba caliente, y se lavó con agua. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se recrystalizó con agua el residuo obtenido. Se recogieron por filtración los cristales obtenidos, y se lavaron con isopropanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (34,2 g, 98,4 % de e.e.). Se recogió el filtrado, se concentró a presión reducida y se recrystalizó dos veces con agua para obtener el compuesto del título (29,1 g, 98,9 % de e.e.).

Se midió la pureza óptica del bromhidrato del compuesto representado por la fórmula (B) usando un sistema de HPLC LC-10 de Shimadzu Corporation en las siguientes condiciones.

[Tabla 13]

Columna	CHIRALCEL OJ-H ID 4,6 x 250 mm (Daicel)
Disolvente de elución	n-Hexano/etanol/dietilamina = 50/50/0,1 (v/v/v)
Velocidad de flujo	0,5 ml/min
Temperatura de columna	20 °C
Longitud de onda de medición	254 nm
Tiempo de elución	Forma R - 11,2 minutos, forma S - 12,5 minutos

Además, se analizó una estructura cristalina de rayos X de un monocristal del bromhidrato obtenido del compuesto representado por la fórmula (B) ((R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol) usando AFC-7 de Rigaku, y se obtuvieron los siguientes resultados (véase la figura 2).

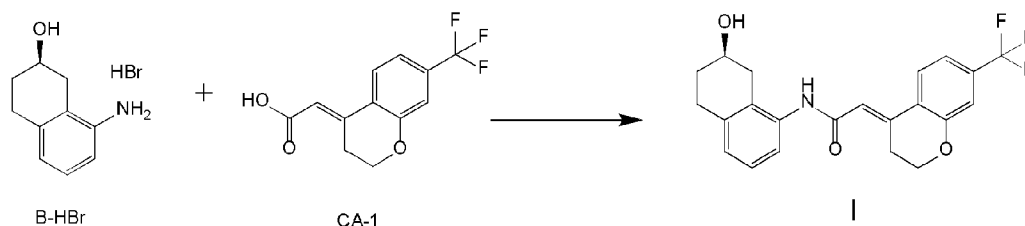
5

[Tabla 14]

Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21 (#4)
Dimensiones de la celda unitaria	a = 7,7320 (19) Å, $\alpha$ = 90,02 (3)°, b = 8,681 (3) Å, $\beta$ = 103,47°, c = 8,017 (2) Å, $\gamma$ = 90,00 (2)°
Volumen	523,3 (3) Å <sup>3</sup>
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa
Datos/restricciones/parámetros	1549/1/121
Bondad del ajuste en F2	1,430
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0590, wR2 = 0,1710
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1033, wR2 = 0,2584
Parámetro de estructura absoluto	-0,06 (5)
Mayor dif., pico y hueco	0,296 y -0,384 e.Å <sup>-3</sup>

10 (Ejemplo 6) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-[(7R)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]acetamida (fórmula (I)):

[C102]



15 Se añadieron trietilamina (0,27 ml, 1,0 eq.) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (0,80 g, 1,5 eq.) a una suspensión de bromhidrato de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula (B-HBr)) (0,47 g) obtenido en el (ejemplo 5) y ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (fórmula (CA-1)) (0,50 g, 1,0 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383 en metanol (5,00 ml: aproximadamente 10 veces su volumen con respecto a 1 g del compuesto representado por la fórmula (B-HBr)), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de enfriar con hielo la disolución de

20 reacción, se recogieron por filtración los cristales precipitados y se lavaron con metanol frío. Se disolvió el sólido obtenido en etanol (6 ml) mediante calentamiento, y luego se añadió agua (6 ml) durante el calentamiento. Después de enfriar la mezcla, se filtró el sólido precipitado, se lavó sucesivamente con agua-etanol al 50 % y agua, y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,56 g) como un sólido blanco.

25 [Datos de propiedades físicas del compuesto representado por la fórmula (I)]

(Datos de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) (δ: ppm)):

30 7,80-7,58 (m, 1H), 7,24-6,92 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,29 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,28-4,15 (m, 1H), 3,51 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,10-2,78 (m, 3H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 2H)

(CL-EM):

TR = 4,73 (minutos),  $[M+H]^+ = 404$ 

5 Pureza óptica: 97,9 % de e.e.

Se midió la pureza óptica del compuesto representado por la fórmula (I) usando un sistema de HPLC LC-VP de Shimadzu Corporation en las siguientes condiciones.

10 [Tabla 15]

Columna	CHIRALCEL AD-H ID 4,6 x 250 mm (Daicel)
Disolvente de elución	Etanol
Velocidad de flujo	0,5 ml/min
Temperatura de columna	40 °C
Longitud de onda de medición	254 nm
Tiempo de elución	Compuesto representado por la fórmula (I) - 10,5 minutos, Enantiómero del compuesto representado por la fórmula (I) - 18,6 minutos

Se analizó la estructura cristalina del compuesto representado por la fórmula (I) en una línea de haz SPring-8 BL32B2 usando un detector R-AXIS V de Rigaku (remítase a la figura 3).

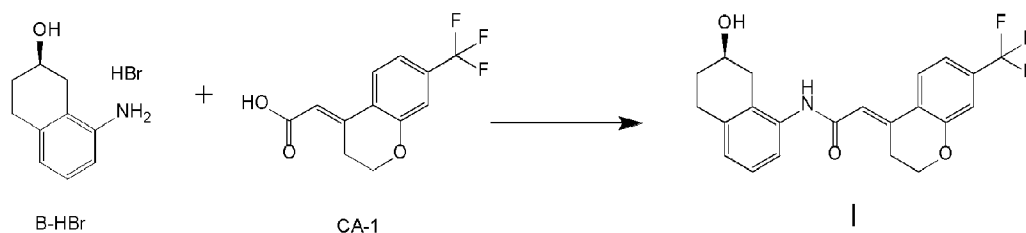
15

[Tabla 16]

Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21 (#4)
Dimensiones de la celda unitaria	a = 16,344 Å, $\alpha = 90^\circ$ , b = 7,272 Å, $\beta = 113,80^\circ$ , c = 19,088 Å, $\gamma = 90^\circ$
Volumen	2075,6 Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidad (calculada)	1,291 Mg/m <sup>3</sup>
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa
Datos/restricciones/parámetros	5861/1/581
Bondad del ajuste en F2	1,123
Índices R finales [ $>2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0590, wR2 = 0,1710
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0653, wR2 = 0,1795
Mayor dif., pico y hueco	0,408 y -0,323 e.Å <sup>-3</sup>

20 (Ejemplo 7) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-[(7R)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]acetamida: (Examen (1) de las condiciones para la reacción de condensación)

[C103]

25 <Examen 1> Se añadieron trietilamina (120  $\mu$ l, 1,05 eq.) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (339 mg, 1,5 eq.) a una suspensión de bromhidrato de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (200 mg) obtenido en el (ejemplo 5) y ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (212 mg, 1,0 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383 en metanol (3,15 ml: 15,75 veces su volumen con respecto a 1 g del compuesto representado por la fórmula (B-HBr)), y

se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la misma, y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (291 mg) como un sólido blanco.

5 <Examen 2> Se añadieron trietilamina (240 µl, 2,1 eq.) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (339 mg, 1,5 eq.) a una suspensión de bromhidrato de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (200 mg) obtenido en el (ejemplo 5) y ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (212 mg, 1,0 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383 en metanol (3,15 ml: 15,75 veces su volumen con respecto a 1 g del compuesto representado por la fórmula (B-HBr)), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la misma, y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (273 mg) como un sólido blanco.

15 <Examen 3> Se añadieron trietilamina (120 µl, 1,05 eq.) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (339 mg, 1,5 eq.) a una suspensión de bromhidrato de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (200 mg) obtenido en el (ejemplo 5) y ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (212 mg, 1,0 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383 en metanol (1,60 ml: 8 veces su volumen con respecto a 1 g del compuesto representado por la fórmula (B-HBr)), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la misma, y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (298 mg) como un sólido blanco.

20 <Examen 4> Se añadieron trietilamina (120 µl, 1,05 eq.) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (339 mg, 1,5 eq.) a una suspensión de bromhidrato de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (200 mg) obtenido en el (ejemplo 5) y ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (212 mg, 1,0 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383 en metanol (3,15 ml: 15,75 veces su volumen con respecto a 1 g del compuesto representado por la fórmula (B-HBr)), y se agitó la mezcla con calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla, se añadió agua a la misma, y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (291 mg) como un sólido blanco.

30 En el <examen 1> al <examen 4> del (ejemplo 7) descrito anteriormente, se suprimió la generación del endoproducto del compuesto representado por la fórmula (I) ((R)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(7-(trifluorometil)-2H-croman-4-il)acetamida).

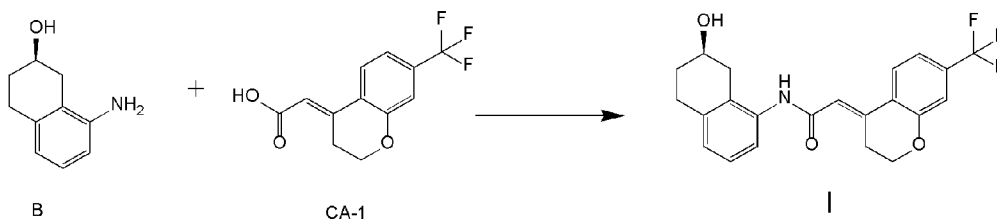
35 Se midió la pureza química del compuesto representado por la fórmula (I) usando un sistema de HPLC LC-VP de Shimadzu Corporation en las siguientes condiciones.

[Tabla 17]

Columna	Develosil ODS-HG-5 ID 4,6 x 150 mm (NOMURA CHEMICAL CO., LTD.)
Disolvente de elución	Acetonitrilo/agua = 50/50 (v/v)
Velocidad de flujo	1,0 ml/min
Temperatura de columna	40 °C
Longitud de onda de medición	273 nm
Tiempo de elución	Endoproducto del compuesto representado por la fórmula (I) - 5,9 minutos, Compuesto representado por la fórmula (I) - 9,1 minutos

40 (Ejemplo 8) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-[(7R)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]acetamida: (Examen (2) de las condiciones para la reacción de condensación)

[C104]



45 <Examen 1> Se añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (257 mg, 1,5 eq.) a una suspensión de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (101 mg) obtenido en la misma operación que en el (ejemplo 4b) o el (ejemplo 4c) y ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (200 mg, 1,25 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383 en isopropanol (3,0 ml:

aproximadamente 30 veces su volumen con respecto a 1 g del compuesto representado por la fórmula (B)), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (3 ml) a la misma, y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (209 mg) como un sólido blanco.

5 <Examen 2> Se añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (257 mg, 1,5 eq.) a una suspensión de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (126 mg) obtenido en la misma operación que en el (ejemplo 4b) o el (ejemplo 4c) y ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (200 mg, 1,0 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383 en isopropanol (3,00 ml: aproximadamente 24 veces su volumen con respecto a 1 g de la fórmula (B)), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (3 ml) a la misma, y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (238 mg) como un sólido blanco.

15 <Examen 3> Se añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (257 mg, 1,5 eq.) a una suspensión de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (152 mg) obtenido en la misma operación que en el (ejemplo 4b) o el (ejemplo 4c) y ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (200 mg, 0,83 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383 en isopropanol (3,00 ml: aproximadamente 20 veces su volumen con respecto a 1 g del compuesto representado por la fórmula (B)), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (3 ml) a la misma, y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (243 mg) como un sólido blanco.

20 <Examen 4> Se añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (257 mg, 1,5 eq.) a una suspensión de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (177 mg) obtenido en la misma operación que en el (ejemplo 4b) o el (ejemplo 4c) y ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (200 mg, 0,71 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383 en isopropanol (3,00 ml: aproximadamente 20 veces su volumen con respecto a 1 g del compuesto representado por la fórmula (B)), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (3 ml) a la misma, y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (238 mg) como un sólido blanco.

30 (Ejemplo 9a) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-[(7R)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]acetamida:

Después de realizarse una reacción de condensación (condiciones de reacción: de 20 °C a 25 °C, agitación durante 22 horas) usando (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (1,04 g, pureza del 99,35 %) obtenido en la misma operación que en el (ejemplo 4b) o el (ejemplo 4c), ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (1,05 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383, isopropanol (25 veces su volumen con respecto al compuesto representado por la fórmula (B)) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (1,3 eq.), se realizó un tratamiento final según el (ejemplo 8) y, de este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,87 g) como un sólido.

40 (Ejemplo 9b) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-[(7R)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]acetamida (aumento a escala):

45 Después de realizarse una reacción de condensación (condiciones de reacción: de 20 °C a 25 °C, agitación durante 22 horas) usando (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (110 g) obtenido en la misma operación que en el (ejemplo 4b) o el (ejemplo 4c), ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (173,9 g, 1,05 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383, isopropanol (2.600 ml: 25 veces su volumen con respecto al compuesto representado por la fórmula (B)) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (243,7 g, 1,3 eq.), se realizó un tratamiento final según el (ejemplo 8) y, de este modo, se obtuvo el compuesto del título (183,3 g) como un sólido de color blanco grisáceo.

50 Se midió la pureza óptica del compuesto representado por la fórmula (I) usando un sistema de HPLC LC-VP de Shimadzu Corporation en las siguientes condiciones.

[Tabla 18]

Columna	CHIRALCEL AD-H ID 4,6 x 250 mm (Daicel)
Disolvente de elución	Etanol
Velocidad de flujo	0,5 ml/min
Temperatura de columna	40 °C
Longitud de onda de medición	254 nm
Tiempo de elución	Compuesto representado por la fórmula (I) - 10,5 minutos, Enantiómero del compuesto representado por la fórmula (I) - 18,6 minutos

## ES 2 987 016 T3

Se usó Bruker AV 400 para la medición de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de los compuestos representados por la fórmula (A8-BR) y la fórmula (B).

- 5 La cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) de los compuestos representados por la fórmula (A8-BR) y la fórmula (B) se midieron mediante el siguiente método.

[Tabla 19]

- 10 Condiciones de medición para el compuesto representado por la fórmula (A8-BR)

Instrumento de medición	Thermo U-3000 con detector UV o equivalente		
Columna	Waters Xbridge C18 (4,6 mm x 150 mm, 3,5 μm)		
Longitud de onda de medición	220 nm		
Temperatura de columna	35 °C		
Velocidad de flujo	1,0 ml/min		
Capacidad de inyección	5 μl		
Concentración de muestra	0,5 mg/ml		
Tiempo de realización	21 min		
Tiempo de recopilación de datos	21 min		
Agente de dilución	ACN:H <sub>2</sub> O = 50:50 (v/v)		
Fase móvil A	NH <sub>4</sub> Ac 10 mM en H <sub>2</sub> O		
Fase móvil B	ACN		
Programa de gradientes	Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
	Tiempo inicial	90	10
	13,00	15	85
	15,00	15	85
	16,00	90	10
	21,00	90	10
Tiempo de reequilibrado: 21 minutos			

[Tabla 20]

- 15 Tiempo de retención (TR)

Compuesto	TR (min)	Tiempo de retención relativo (TRR)
Fórmula (SM8-BR)	10,6	1,1
Fórmula (A8-BR)	9,7	1,0

[Tabla 21]

- 20 Condiciones de medición para el compuesto representado por la fórmula (B)

Instrumento de medición	Thermo U-3000 con detector UV o equivalente		
Columna	ACE 3 C18 (150 mm x 4,6 mm, 3 μm)		
Longitud de onda de medición	213 nm		
Temperatura de columna	35 °C		
Velocidad de flujo	1,0 ml/min		
Capacidad de inyección	5 μl		
Concentración de muestra	0,12 mg/ml		
Tiempo de realización	16 min		
Tiempo de recopilación de datos	16 min		
Agente de dilución	MeOH		
Fase móvil A	NH <sub>4</sub> Ac 5 mM en H <sub>2</sub> O		
Fase móvil B	ACN		
Programa de gradientes	Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B

ES 2 987 016 T3

		(%)	(%)
	Tiempo inicial	95	5
	4,00	70	30
	10,00	10	90
	11,00	10	90
	12,00	95	5
	16,00	parada	parada
Tiempo de reequilibrado: 16 minutos			

[Tabla 22]

Tiempo de retención (TR)

5

Compuesto	TR (min)	Tiempo de retención relativo (TRR)
Fórmula (B)	6,9	1,0
Fórmula (A8-BR)	9,7	1,4

[Tabla 23]

Método de análisis quiral para el compuesto representado por la fórmula (A8-BR)

10

Instrumento de medición	Shimadzu LC-20A HPLC con detector PDA o equivalente	
Columna	Daicel Chiralpak IB (250 mm x 4,6 mm, 5 µm)	
Longitud de onda de medición	273 nm	
Temperatura de columna	35 °C	
Velocidad de flujo	1,0 ml/min	
Capacidad de inyección	5 µl	
Concentración de muestra	0,6 mg/ml	
Tiempo de recopilación de datos	15 min	
Tiempo de realización	15 min	
Agente de dilución	EtOH	
Fase móvil	Hexanos: etanolamina al 0,1 % en EtOH = 95:5 (v/v)	
Programa isocrático	Tiempo (min)	Fase móvil (%)
	0,0	100
	15,00	parada

[Tabla 24]

Tiempo de retención (TR)

15

Compuesto	TR (min)	Tiempo de retención relativo (TRR)
Fórmula (A8-BR)	7,9	1,00
Enantiómero de fórmula (A8-BR)	7,0	0,89

[Tabla 25]

Método de análisis quiral para el compuesto representado por la fórmula (B)

20

Instrumento de medición	Agilent 1260 HPLC con detector UV o equivalente	
Columna	Daicel Chiralcel OJ-H (250 x 4,6 mm, 5,0 µm)	
Longitud de onda de medición	237 nm	
Temperatura de columna	25 °C	
Velocidad de flujo	0,5 ml/min	
Capacidad de inyección	5 µl	
Concentración de muestra	0,6 mg/ml	
Tiempo de recopilación de datos	11,0 min	
Tiempo de realización	25 min	
Agente de dilución	EtOH	
Fase móvil	n-Hexano:etanol:DEA (50:50:0,1, v/v/v)	

Programa isocrático	Tiempo (min)	Fase móvil (%)
	0,0	100 %
	25,00	parada

[Tabla 26]

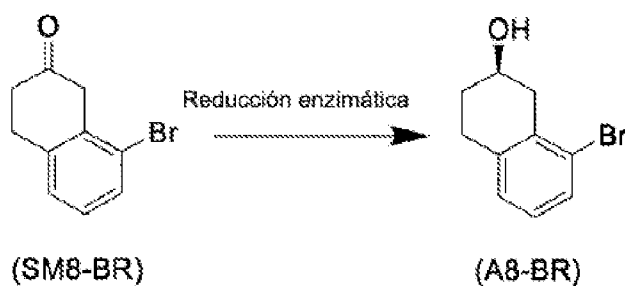
Tiempo de retención (TR)

5

Compuesto	TR (min)	Tiempo de retención relativo (TRR)
Fórmula (B)	11,0	1,00
Enantiómero de fórmula (B)	12,1	1,10

(Ejemplo 10A) al (ejemplo 10D) Síntesis de (R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (A8-BR)

[C105]



10

(Ejemplo 10A)

15

Se mezclaron KRED (cetona reductasa derivada de *Escherichia coli* sp., 5 mg), D-glucosa (200 mg), glucosa deshidrogenasa (GDH) (2 mg), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) (1 mg) y una disolución tampón de fosfato (3 ml, preparada añadiendo 10,62 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y 21,25 g de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  a 1.000 ml de agua) en un matraz equipado con un agitador orbital (fabricado por Shanghai Nanrong Laboratory Equipment Co., Ltd., número de modelo: NRY-200) y se agitó para preparar una disolución mixta. A continuación, se añadió una disolución mixta obtenida disolviendo 8-bromo-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (fórmula (SM8-BR)) (100 mg) en dimetilsulfóxido (DMSO) (0,3 ml) a la disolución mixta preparada anteriormente, y se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 30 °C durante 20 horas (donde la velocidad de rotación de un agitador orbital fue de 250 rpm). Se tomaron muestras de algunas partes de la disolución de reacción y se sometieron a análisis mediante HPLC, y se confirmó que se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de IPC (IPC = control en proceso) del 97,8 % y una pureza óptica del 99,7 %.

20

25 (Ejemplo 10B)

30

Se mezclaron KRED (cetona reductasa derivada de *Escherichia coli* sp., 0,25 g), D-glucosa (10 g), glucosa deshidrogenasa (GDH) (0,1 g), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) (0,05 g) y una disolución tampón (se añadieron 1,55 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y 4,06 g de  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  a 145 ml de agua) en un reactor para preparar una disolución mixta, y se agitó a de 20 °C a 25 °C. A continuación, se añadió gota a gota una disolución mixta obtenida disolviendo 8-bromo-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (fórmula (SM8-BR)) (5 g) en dimetilsulfóxido (DMSO) (15 ml) a la disolución mixta preparada anteriormente. Después de agitar a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 1 hora, se ajustó el pH de la disolución de reacción para que estuviera dentro de un intervalo de pH = de 6,5 a 7,0 usando una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M. A continuación, después de agitar a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 1 hora, se ajustó el pH de la disolución de reacción para que estuviera dentro de un intervalo de pH = de 6,5 a 7,0 usando una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Además, después de agitar a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 1 hora, se ajustó el pH de la disolución de reacción para que estuviera dentro de un intervalo de pH = de 6,5 a 7,0 usando una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Después de eso, se agitó la disolución de reacción a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 16 horas (se tomaron muestras de algunas partes de la disolución de reacción y se sometieron a análisis mediante HPLC, y se confirmó que el rendimiento de IPC del compuesto del título era del 99,6 %).

40

Se añadió metil terc-butil éter (MTBE) (50 ml) a la disolución de reacción, y se añadió adicionalmente a la misma diatomita (tierra de diatomeas) (5 g) que contenía agua (5 g), entonces se agitó la disolución mixta a una temperatura de 50 °C a 60 °C durante 30 minutos. La temperatura de la disolución mixta se enfrió hasta de 20 °C a 25 °C, y se agitó la disolución mixta adicionalmente a la misma temperatura durante 1 hora. Se filtró la disolución mixta descrita anteriormente y se lavó el material filtrado (torta húmeda) con MTBE (5 ml) para obtener un filtrado A. La torta húmeda descrita anteriormente se puso en un reactor y se añadió MTBE (40 ml), entonces se agitó la mezcla a de 20 °C a 25 °C durante 2 horas. Se filtró la suspensión que contenía la torta húmeda y se lavó la torta húmeda con MTBE (5 ml) para obtener un filtrado B. Después de mezclar el filtrado A y el filtrado B y agitar la mezcla a de 20 °C a 30 °C durante 5 minutos, se separaron la fase acuosa y la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con MTBE (45 ml), luego se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, se lavó con agua (30 ml) y se concentró para obtener un compuesto del título en bruto (4,61 g). El compuesto del título en bruto obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (4,15 g, pureza óptica del 99,9 %).

(Ejemplo 10C)

Se mezclaron KRED (cetona reductasa derivada de *Escherichia coli* sp., 0,83 g), D-glucosa (33,28 g), glucosa deshidrogenasa (GDH) (0,33 g), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) (0,17 g) y una disolución tampón (se añadieron 5,31 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y 13,89 g de  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  a 499 ml de agua) en un reactor para preparar una disolución mixta, y se agitó a de 20 °C a 25 °C. A continuación, se añadió gota a gota una disolución mixta obtenida disolviendo 8-bromo-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (fórmula (SM8-BR)) (17,3 g) en dimetilsulfóxido (DMSO) (50 ml) a la disolución mixta preparada anteriormente. Después de agitar a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 1 hora, se ajustó el pH de la disolución de reacción para que estuviera dentro de un intervalo de pH = de 6,5 a 7,0 usando una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M. A continuación, después de agitar a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 1 hora, se ajustó el pH de la disolución de reacción para que estuviera dentro de un intervalo de pH = de 6,5 a 7,0 usando una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Además, después de agitar a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 1 hora, se ajustó el pH de la disolución de reacción para que estuviera dentro de un intervalo de pH = de 6,5 a 7,0 usando una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Después de eso, se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 16 horas. Se tomaron muestras de algunas partes de la disolución de reacción y se sometieron a análisis mediante HPLC, y se confirmó que el rendimiento de IPC del compuesto del título fue del 97,4 %. Se realizó el mismo tratamiento final que en el (ejemplo 1B) para obtener el compuesto del título (17,12 g, pureza óptica del 99,9 %).

(Ejemplo 10D)

Se mezclaron KRED (cetona reductasa derivada de *Escherichia coli* sp., 5,55 g), D-glucosa (220 g), glucosa deshidrogenasa (GDH) (2,20 g), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) (1,12 g) y una disolución tampón (se añadieron 35,12 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y 91,80 g de  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  a 3.300 ml de agua) en un reactor para preparar una disolución mixta, y se agitó a de 20 °C a 25 °C. A continuación, se añadió gota a gota una disolución mixta obtenida disolviendo 8-bromo-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (fórmula (SM8-BR)) (110,31 g) en dimetilsulfóxido (DMSO) (330 ml) a la disolución mixta preparada anteriormente. Después de agitar a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 1 hora, se ajustó el pH de la disolución de reacción para que estuviera dentro de un intervalo de pH = de 6,5 a 7,0 usando una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M. A continuación, después de agitar a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 1 hora, se ajustó el pH de la disolución de reacción para que estuviera dentro de un intervalo de pH = de 6,5 a 7,0 usando una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Además, después de agitar a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 2 horas, se ajustó el pH de la disolución de reacción para que estuviera dentro de un intervalo de pH = de 6,5 a 7,0 usando una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Después de eso, se agitó la mezcla a una temperatura de reacción de 20 °C a 25 °C durante 16 horas. Se tomaron muestras de algunas partes de la disolución de reacción y se sometieron a análisis mediante HPLC, y se confirmó que el rendimiento de IPC del compuesto del título fue del 97,4 %.

Se añadió MTBE (1.100 ml) a la disolución de reacción, y se añadió adicionalmente a la misma diatomita (tierra de diatomeas) (110 g) que contenía agua (110 g), y se agitó la disolución mixta a una temperatura de 50 °C a 60 °C durante 30 minutos. La temperatura de la disolución mixta se enfrió hasta de 20 °C a 25 °C, y se agitó la disolución mixta adicionalmente a la misma temperatura durante 2 horas. Se filtró la disolución mixta descrita anteriormente y se lavó el material filtrado (torta húmeda) con MTBE (110 ml) para obtener un filtrado C. La torta húmeda descrita anteriormente se puso en un reactor y se añadió MTBE (900 ml) a la misma, entonces se agitó la mezcla a de 20 °C a 25 °C durante 12 horas. Se filtró la suspensión que contenía la torta húmeda y se lavó la torta húmeda con MTBE (110 ml) para obtener un filtrado D. Se mezclaron el filtrado C y el filtrado D y se separaron la fase acuosa y la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con MTBE (1.000 ml), entonces se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, se lavó con agua (675 ml) y se concentró para obtener un compuesto del título en bruto (108,03 g, pureza óptica del 99,8 %).

[Datos de propiedades físicas de la fórmula (A8)]

(<sup>1</sup>H-RMN, 400 MHz, fabricante: Bruker, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)

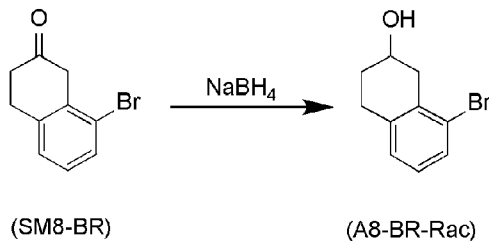
5 7,40 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 8 Hz), 4,89 (d, 1H, J = 4 Hz), 3,99-3,95 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H))

La KRED (cetona reductasa derivada de *Escherichia coli* sp.) usada en el (ejemplo 10A) al (ejemplo 10D) es una enzima fabricada por EnzymeWorks, Inc. (número de producto: HQ-K-105).

10 Se determinó la configuración absoluta del compuesto representado por la fórmula (A8-BR) obtenido en el (ejemplo 10A) al (ejemplo 10D) convirtiendo la fórmula (A8-BR) en la fórmula (B), y después de eso, confirmando si coincidían los datos analíticos del mismo con los datos analíticos de un compuesto representado por la fórmula (B) sintetizado por separado mediante un método divulgado en el documento WO 2003/095420, y similares.

15 (Ejemplo de referencia 1) Síntesis de 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula (A8-BR-Rac))

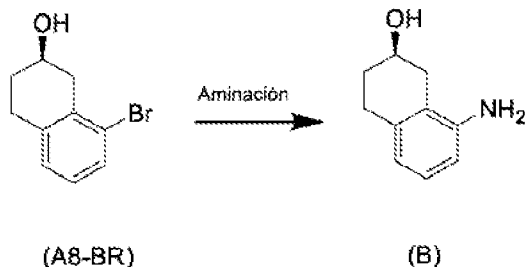
[C106]



20 Se añadieron 8-bromo-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (fórmula (SM8-BR)) (20,0 g) y metanol (200 ml) a un reactor, y se añadió NaBH<sub>4</sub> (8,28 g) a una temperatura interna de 0 °C a 5 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora (se tomaron muestras de algunas partes de la disolución de reacción y se sometieron a análisis mediante HPLC, y se confirmó que el rendimiento de IPC era del 98,5 %). Se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 10 % (1,5 l) cuando la temperatura de la disolución de reacción era de 5 °C o menor, y se agitó la disolución mixta durante 0,2 horas a una temperatura de la disolución mixta de 0 °C a 5 °C. Se añadió acetato de etilo (1,5 l), y se separaron la fase acuosa y la fase orgánica, luego se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (1,5 l), y se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, se lavó con una disolución acuosa de cloruro de sodio al 25 % en peso (1,5 l) y se concentró para obtener un compuesto del título en bruto (21,53 g). El compuesto del título en bruto obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (21,29 g). Se confirmó que el compuesto obtenido representado por la fórmula (A8-BR-Rac) coincidía con los datos de propiedades físicas conocidos de la bibliografía.

35 (Ejemplo 11A) al (ejemplo 11G) Síntesis de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula (B))

[C107]



(Ejemplo 11A)

40 Se mezclaron (R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula (A8-BR)) (100 mg) obtenido mediante una reducción enzimática de la misma manera que en los métodos del ejemplo 10A al ejemplo 10D, Cu<sub>2</sub>O (40 mg), N-metil-pirrolidona (NMP) (2 ml) y agua amoniacal (3 ml) en un reactor de tubo sellado, y se realizó una reacción en

## ES 2 987 016 T3

tubo sellado a una temperatura de 105 °C a 115 °C durante 20 horas. Después de diluir la mezcla con agua, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de cloruro de sodio al 25 % en peso, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener un compuesto del título en bruto (106 mg). Se realizó cromatografía en capa fina (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) para la separación, y de ese modo se obtuvo el compuesto del título (10 mg) (pureza óptica del 96,8 %).

(Ejemplo 11B)

Se mezclaron (R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula (A8-BR)) (2,2 g) obtenido mediante una reducción enzimática de la misma manera que en los métodos del ejemplo 10A al ejemplo 10D, Cu<sub>2</sub>O (700 mg), NMP (3,5 ml, 1,6 v) y agua amoniacal (5,5 ml) en un reactor de tubo sellado, y se realizó una reacción en tubo sellado a una temperatura de 105 °C a 115 °C durante 37 horas (se confirmó que el rendimiento de IPC fue del 83,75 % después de 16 horas, el 88,91 % después de 21 horas y el 93,12 % después de 37 horas). Después de diluir la mezcla con agua (17 ml) y acetato de etilo (11 ml), se filtró la mezcla, y se lavó el material filtrado, con acetato de etilo (4 ml, 3 veces), luego se separaron la fase acuosa y la fase orgánica. Después, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (11 ml, 5 veces), y se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, se lavó con agua (20 ml, 2 veces), una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10 % y se concentró para obtener un compuesto del título en bruto (1,25 g, 61,27 %, pureza óptica del 95,6 %).

(Ejemplo 11C)

Se realizó la reacción en tubo sellado en las condiciones que se muestran en la tabla a continuación, y se verificó el disolvente de reacción.

[Tabla 27]

N.º de ej.	Reactivo (eq.)				Condiciones de reacción	IPC (%) a los 6,91 min
	A8-BR	Cu <sub>2</sub> O	NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	NMP	Temp./tiempo	B
11C-1	1,90 g (1,0 eq.)	0,60 g (0,50 eq.)	4,8 ml (2,5 v)	1 ml (0,5 v)	105-115 °C/13 h	63,97
					105-115 °C/37 h	82,32
11C-2	2,07 g (1,0 eq.)	0,66 g (0,51 eq.)	5,2 ml (2,5 v)	2 ml (1 v)	105-115 °C/13 h	66,46
					105-115 °C/37 h	93,75
11C-3	1,90 g (1,0 eq.)	0,60 g (0,50 eq.)	4,8 ml (2,5 v)	2,9 ml (1,5 v)	105-115 °C/13 h	70,34
					105-115 °C/37 h	93,10

En el ejemplo 11C-2, se obtuvieron 0,74 g (rendimiento del 50 %) de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol, y en el ejemplo 11C-3, se obtuvieron 0,5 g (36,6 %) de (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol.

(Ejemplo 11D)

Se realizó la reacción en tubo sellado en las condiciones que se muestran en la tabla a continuación, y se verificó la cantidad de agua amoniacal.

[Tabla 28]

N.º de ej.	Reactivo (eq.)				Condiciones de reacción	IPC (%) a los 6,83 min
	(A8-BR-Rac)	Cu <sub>2</sub> O	NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	NMP	Temp./tiempo	(B)-Rac
11D-1	3,00 g	0,96 g (0,51 eq.)	7,5 ml (2,5 v)	3 ml (1 v)	105-115 °C/21 h	91,85
11D-2	3,00 g	0,96 g (0,51 eq.)	10,5 ml (3,5 v)	3 ml (1 v)	105-115 °C/21 h	92,93

En la tabla, (B)-Rac significa un compuesto racémico representado por la fórmula (B).

(Ejemplo 11E)

Se mezclaron (R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula (A8-BR)) (3,00 g) obtenido mediante una

reducción enzimática de la misma manera que en los métodos del ejemplo 10A al ejemplo 10D, Cu<sub>2</sub>O (0,96 g, 0,51 eq.), NMP (3 ml, 1 v) y agua amoniacal (10,5 ml, 3,5 v) en un reactor de tubo sellado, y se realizó una reacción en tubo sellado a una temperatura de 105 °C a 115 °C durante 21 horas (se tomaron muestras de algunas partes de la disolución de reacción y se sometieron a análisis mediante HPLC, y se confirmó que el rendimiento de IPC fue del 92,93 %). Después de enfriar la disolución de reacción, se añadieron una disolución acuosa de cloruro de sodio al 25 % en peso (23 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) (15 ml) a la disolución de reacción y se filtró la disolución mixta, luego se lavó el material filtrado se con 2-MeTHF (15 ml). Se separaron la fase acuosa y la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con 2-MeTHF (15 ml, 4 veces), entonces se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, se lavó con una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10 % en peso (15 ml), luego se decoloró a través de un CUNO (marca comercial) (filtro) durante 1 hora. Se lavó el CUNO con 2-MeTHF (15 ml), y se concentró el disolvente, luego se añadió acetato de isopropilo (6 ml), y se añadió gota a gota n-heptano (1,5 ml) a una temperatura de 30 °C a 40 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 0,5 horas. Además, se añadió gota a gota n-heptano (10,5 ml) y se agitó la mezcla a una temperatura de 30 °C a 40 °C durante 0,5 horas. Además, se añadió gota a gota n-heptano (3,0 ml) y se agitó la mezcla a una temperatura de 30 °C a 40 °C durante 0,5 horas. Además, se añadió gota a gota n-heptano (3,0 ml) y se agitó la mezcla a una temperatura de 30 °C a 40 °C durante 0,5 horas. Se enfrió la disolución mixta descrita anteriormente a 20 °C durante 30 minutos y se agitó a una temperatura de 15 °C a 25 °C durante 1 hora. Se filtró la disolución mixta y se lavó el material filtrado con n-heptano (3 ml) y se secó para obtener el compuesto del título (1,375 g, 60,1 %).

20 (Ejemplo 11F)

Se mezclaron (R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (fórmula (A8-BR)) (16,32 g, disolución en NMP, contenido del 61,1 %) obtenido mediante una reducción enzimática de la misma manera que en los métodos del ejemplo 10A al ejemplo 10D, Cu<sub>2</sub>O (3,18 g, 0,51 eq.), NMP (5 ml, 0,5 v) y agua amoniacal (35 ml, 3,5 v) en un reactor de tubo sellado, y se realizó una reacción en tubo sellado a una temperatura de 105 °C a 115 °C durante 40 horas (se confirmó que el rendimiento de IPC a las 40 horas fue del 90,16 %). Después de enfriar la disolución de reacción, se añadieron una disolución acuosa de cloruro de sodio al 25 % en peso (75 ml) y 2-MeTHF (50 ml) a la disolución de reacción, y se filtró la disolución mixta usando diatomita (tierra de diatomeas) (20,00 g), luego se lavó el material filtrado (torta) con 2-MeTHF (50 ml). Se separaron la fase acuosa y la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con 2-MeTHF (50 ml, 2 veces), entonces se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente, se lavó con una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 8 % en peso (50 ml, 2 veces) y se extrajo la fase orgánica (el 92,5 % de la cantidad total), luego se añadió gota a gota una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (111 ml) a de 5 °C a 15 °C (en este caso, pH = 1,2). Se separaron la fase acuosa y la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con 2-MeTHF (30 ml). Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10 % (22 ml) a la fase acuosa, y se extrajo la fase acuosa con 2-MeTHF (100 ml, 50 ml, 50 ml). Después de combinarse con la fase orgánica obtenida previamente, se concentró la fase orgánica a 40 °C o menos, y se añadió gota a gota n-heptano (80 ml) a de 35 °C a 45 °C, luego la mezcla se enfrió hasta 5 °C. Después de eso, se agitó la mezcla a de 0 °C a 10 °C durante 24 horas y se recogió por filtración, y se lavó el material filtrado con n-heptano (10 ml) y se secó para obtener el compuesto del título (4,50 g, 67,8 %, pureza óptica del 99,9 %).

40 (Ejemplo 11G)

Se realizó la reacción en tubo sellado en las condiciones que se muestran en la tabla a continuación.

45 [Tabla 29]

Ej.	Reactivo (eq.)				Condiciones de reacción	IPC (%) a los 7,34 min (B)
	(A8-BR)	Cu <sub>2</sub> O	NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	NMP		
11G-1	72,44 g (disolución en NMP, contenido del 63,8 %)	14,56 g (0,50 eq.)	162 ml (3,5 v)	23 ml (0,5 v)	105-115 °C/20 h	90,87
11G-2	78,39 g (disolución en NMP, contenido del 63,8 %)	15,78 g (0,50 eq.)	175 ml (3,5 v)	25 ml (0,5 v)	105-115 °C/20 h	89,60

(Tratamiento final 11G-1)

50 Después de que se completase la reacción del ejemplo 11G-1 y se enfriase la disolución de reacción, se añadieron una disolución acuosa de cloruro de sodio al 25 % en peso (345 ml) y 2-MeTHF (250 ml) a la disolución de reacción, y se filtró la disolución mixta usando diatomita, luego se lavó el material filtrado (torta) con 2-MeTHF (230 ml). Se

separaron la fase acuosa y la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con 2-MeTHF (230 ml, 2 veces), entonces se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente para obtener la fase orgánica (11G-1).

(Tratamiento final 11G-2)

5 Después de que se completase la reacción del ejemplo 11G-2 y se enfriase la disolución de reacción, se añadieron una disolución acuosa de cloruro de sodio al 25 % en peso (375 ml) y 2-MeTHF (250 ml) a la disolución de reacción, y se filtró la disolución mixta usando diatomita, luego se lavó el material filtrado (torta) con 2-MeTHF (250 ml). Se separaron la fase acuosa y la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con 2-MeTHF (250 ml, 2 veces), entonces se combinó la fase orgánica con la fase orgánica obtenida previamente para obtener la fase orgánica (11G-2).

(Tratamiento final 11G-3)

15 Después de mezclar la fase orgánica (11G-1) y la fase orgánica (11G-2) obtenidas previamente, se lavó la mezcla con una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  al 8 % en peso (480 ml, 2 veces), luego se añadió gota a gota una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (1.156 ml) y se ajustó el pH a 0,88. Se separaron la fase acuosa y la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con 2-MeTHF (290 ml). Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10 % (230 ml) a la fase acuosa, y se extrajo la fase acuosa con 2-MeTHF (1.000 ml, 500 ml, 500 ml, 3 veces). Después de combinarse con la fase orgánica obtenida previamente, se concentró la fase orgánica a 40 °C o menos, y se añadió gota a gota n-heptano (576 ml) a de 35 °C a 45 °C, y luego se enfrió la mezcla hasta de 0 °C a 10 °C, se agitó a la misma temperatura, se recogió por filtración, y se lavó el material filtrado con n-heptano (96 ml) y se secó para obtener el compuesto del título (53,55 g, 70,8 %, pureza óptica del 99,9 %).

[Datos de propiedades físicas de fórmula (B)]

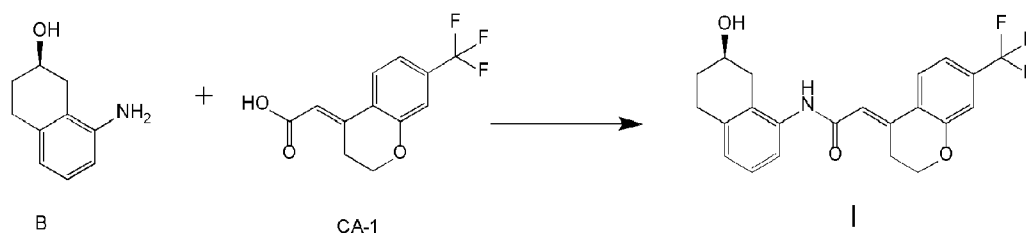
25 ( $^1\text{H-RMN}$ , 400 MHz, fabricante: Bruker,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)

30 6,91 (1H, t, J = 7 Hz), 6,52-6,46 (2H, m), 4,19-4,04 (2H, m), 3,51 (1H, sa), 2,93-2,65 (3H, m), 2,31 (1H, dd, J = 7,16 Hz), 2,02-1,89 (1H, m), 1,85-1,65 (1H, m)

El agua amoniacal usada en el (ejemplo 11A) al (ejemplo 11G) es agua amoniacal a del 25 % al 28 %.

(Ejemplo 12A) al (ejemplo 12B) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-[(7R)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]acetamida

35 [C108]



(Ejemplo 12A)

40 Se realizó una reacción de condensación (condiciones de reacción: de 20 °C a 25 °C, agitación durante 17 horas) usando (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (3 g) obtenido en la misma operación que en el (ejemplo 11G), ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (4,83 g, 1,0 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383, isopropanol (60,01 g: 20 veces su peso con respecto al compuesto representado por la fórmula (B)) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (6,67 g, 1,3 eq.). Después de añadir agua (75 ml) a la disolución de reacción, se enfrió la disolución mixta a de 10 °C a 15 °C, se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, se filtró y se lavó el material filtrado con agua y se secó a 36 °C durante 16 horas. Se añadió 2-MeTHF (90 g) al material filtrado obtenido, y se agitó la mezcla a de 70 °C a 80 °C durante 0,5 horas, luego se concentró la disolución a presión reducida a 40 °C o menos hasta que el volumen de la disolución fue de 6 ml. Posteriormente, después de agitar la disolución concentrada a de 70 °C a 80 °C durante 1 hora, se enfrió hasta de 0 °C a 5 °C y se añadieron gota a gota 60 g de n-heptano a la misma temperatura, entonces se agitó la mezcla adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos. Se recogió por filtración la mezcla, y se lavó el material filtrado con n-heptano (9 g), y se secó para obtener el compuesto del título (5,96 g, pureza óptica del 99,9 %).

55 (Ejemplo 12B) [Aumento a escala]:

Se realizó una reacción de condensación (condiciones de reacción: de 20 °C a 25 °C, agitación durante 13 horas) usando (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (44,5 g) obtenido en la misma operación que en el (ejemplo 11G), ácido (E)-2-(7-(trifluorometil)croman-4-iliden)acético (72,5 g, 1,0 eq.) obtenido mediante un método de producción divulgado en el documento WO 2007/010383, isopropanol (900 g: 18 veces su peso con respecto al compuesto representado por la fórmula (B)), y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (100,05 g, 1,3 eq.). Se realizó un tratamiento final según el (ejemplo 12a), y de este modo se obtuvo el compuesto del título (95,7 g, pureza óptica del 100 %).

[Datos de propiedades físicas del compuesto representado por la fórmula (I)]

(Datos de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) (δ: ppm):

7,80-7,58 (m, 1H), 7,24-6,92 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,29 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,28-4,15 (m, 1H), 3,51 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,10-2,78 (m, 3H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 2H)

(CL-EM):

TR = 4,73 (minutos), [M + H]<sup>+</sup> = 404

Se midió la pureza óptica del compuesto representado por la fórmula (I) usando un sistema de HPLC LC-VP de Shimadzu Corporation en las siguientes condiciones.

[Tabla 30]

Columna	CHIRALCEL AD-H ID 4,6 x 250 mm (Daicel)
Disolvente de elución	Etanol
Velocidad de flujo	0,5 ml/min
Temperatura de columna	40 °C
Longitud de onda de medición	254 nm
Tiempo de elución	Compuesto representado por (I) - 10,5 minutos, Enantiómero del compuesto representado por (I) - 18,6 minutos

**[Explicación de las referencias]**

L1, L2, L3, L4: entrada de nitrógeno

M1: Recipiente que contiene materia prima, TEMPO y diclorometano

M2: Recipiente que contiene KBr, NaHCO<sub>3</sub> y agua

M3: Recipiente que contiene NaClO

P1, P2, P3: Bomba

T1, T2, T3: Tubo de preenfriamiento

S1, S2, S3: Agitador

R1, R2, R3: Reactor

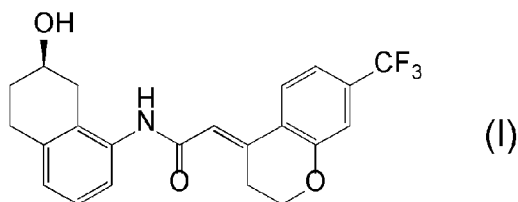
CD: Tambor de recuperación

## REIVINDICACIONES

1. Método para producir un compuesto representado por la fórmula (I), comprendiendo el método:

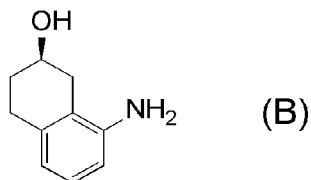
5 provocar una reacción de condensación de un compuesto representado por la fórmula (B) o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula (CA-1) usando cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) como agente de condensación para obtener el compuesto representado por la fórmula (I),

10 Fórmula (I):

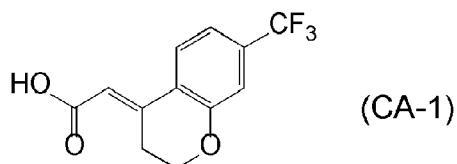


Fórmula (B):

15



Fórmula (CA-1):

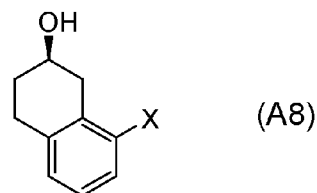


20

2. Método para producir un compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende además:

25 hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (A8) con agua amoniacal en presencia de un catalizador para obtener el compuesto representado por la fórmula (B)

Fórmula (A8):



30

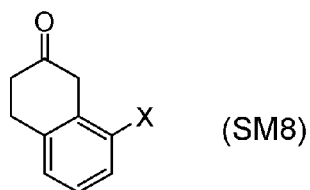
en el que, en la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno.

3. Método para producir un compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 2, que comprende además:

35

someter a reducción asimétrica un grupo ceto de un compuesto representado por la fórmula (SM8) usando una cetona reductasa para obtener el compuesto representado por la fórmula (A8)

40 Fórmula (SM8):

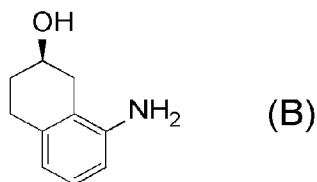


en el que, en la fórmula (SM8), X es un átomo de halógeno.

- 5 4. Método para producir un compuesto representado por la fórmula (B), comprendiendo el método:

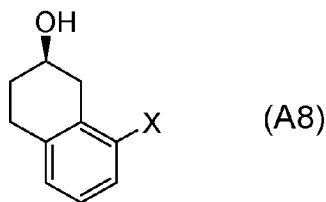
hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (A8) con agua amoniacal en presencia de un catalizador para obtener el compuesto representado por la fórmula (B),

10 Fórmula (B):



Fórmula (A8):

15



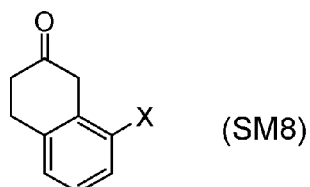
en el que, en la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno.

- 20 5. Método para producir un compuesto representado por la fórmula (B) según la reivindicación 4, que comprende además:

someter a reducción asimétrica un grupo ceto de un compuesto representado por la fórmula (SM8) usando una cetona reductasa para obtener el compuesto representado por la fórmula (A8),

25

Fórmula (SM8):



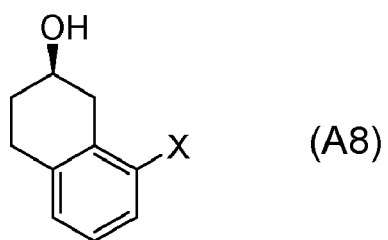
30 en el que, en la fórmula (SM8), X es un átomo de halógeno.

6. Método para producir un compuesto representado por la fórmula (A8), comprendiendo el método:

someter a reducción asimétrica un grupo ceto de un compuesto representado por la fórmula (SM8) usando una cetona reductasa para obtener el compuesto representado por la fórmula (A8),

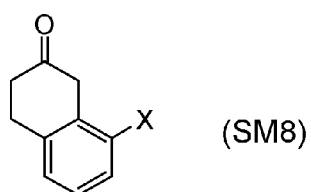
35

Fórmula (A8):



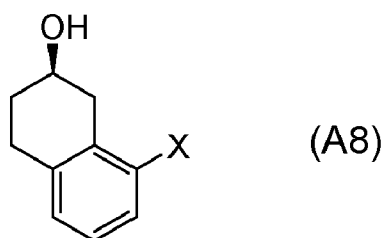
en el que, en la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno;

5 Fórmula (SM8):



en el que, en la fórmula (SM8), X es un átomo de halógeno.

10 7. Compuesto representado por la fórmula (A8):



15 en el que, en la fórmula (A8), X es un átomo de halógeno.