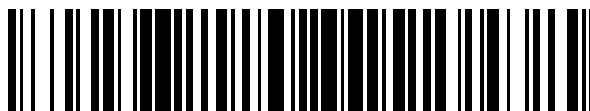


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 890**

51 Int. Cl.:

C07D 307/77 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2005 E 05782085 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 1792899**

54 Título: **Proceso para la producción de derivados de amina ópticamente activos**

30 Prioridad:

13.09.2004 JP 2004265307

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

14.08.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4 - chome
541-0045 Chuo-ku Osaka-shi, Japón , JP**

72 Inventor/es:

**URAYAMA, SHINICHI;
MUTOU, EIGO;
INAGAKI, ATSUSHI;
OKADA, TAKASHI y
SUGISAKI, SHIGEHARU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

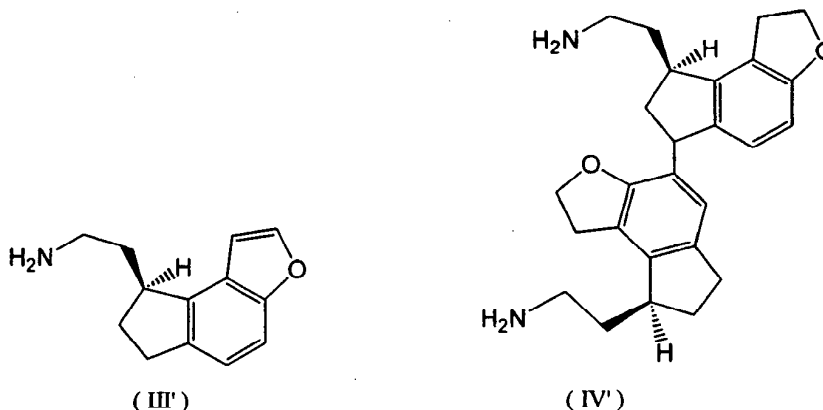
ES 2 485 890 T3

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

Proceso para la producción de derivados de amina ópticamente activos

La presente invención se refiere a un proceso para la producción de un derivado de amina ópticamente activo que tiene alta pureza, en el que se suprime la formación de subproductos.



5

Aunque los documentos JP-A 11-140073 y JP-A 2002-212063 describen un método para producir clorhidrato de (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina mediante una reducción asimétrica a partir del hidrocloreto de (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)etilamina como material de partida, ambos métodos no son suficientes como método de producción industrial, en el que se suprimiría la formación de subproductos y se producirían cristales de alta pureza de clorhidrato de (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina con alto rendimiento. En particular, los problemas son controlar los subproductos representados por las siguientes fórmulas (III') y (IV'):

10

Por otra parte, se describe la dimerización de un compuesto de benzofurano en presencia de un catalizador de Pd en Liebigs. Ann. Chem., 10, 945 (1989), y J. Chem. Soc. (A), 1324 (1968). Sin embargo, en estos casos la dimerización se produce por la unión de dos anillos aromáticos, y las estructuras de sus dímeros son diferentes de los dímeros formados por la reacción entre un anillo aromático y la posición bencilo, tal como el compuesto representado por la anterior fórmula (IV'). Además, J. Chem. Soc. D, 736 (1970) indica que la oxidación de la posición bencilo del compuesto de benzofurano se realiza en presencia de un catalizador de Pd, pero en esta referencia no se describe la formación de dímeros.

15

20 Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un proceso industrial para la producción de un derivado de amina ópticamente activo con alto rendimiento y alta pureza, en el que se controla la formación de subproductos.

Como resultado de estudios profundos para resolver el anterior problema, los presentes inventores han descubierto que, en las etapas de producción del derivado de amina ópticamente activo, la formación de subproductos representados por las anteriores fórmulas (III') y (IV') puede controlarse controlando el pH y la temperatura de la disolución de reacción en el momento de la reducción catalítica con Pd-C y la disolución en el momento de su postratamiento, y así han completado la presente invención.

25

Es decir, la presente invención proporciona:

(1) Un proceso para producir (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, o una de sus sales, que comprende la etapa (i): una etapa para reducir asimétricamente la (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ilideno)etilamina, o una de sus sales, con un catalizador, y la etapa (ii): una etapa para reducir catalíticamente los subproductos en los productos de la reacción obtenidos en la etapa (i) a una temperatura de reacción de 40 °C a 100 °C y un pH de 3 a 9, con un catalizador.

30

(2) El proceso según (1) indicado anteriormente, en el que la temperatura de reacción en la etapa (ii) es de 50 °C a 70 °C.

35

(3) El proceso según (1) indicado anteriormente, en el que el pH en la etapa (ii) es de 5 a 7.

(4) El proceso según (1) indicado anteriormente, en el que el catalizador en la etapa (i) es un catalizador de Ru-BINAP.

(5) El proceso según (1) indicado anteriormente, en el que el catalizador en la etapa (ii) es un catalizador de Pd-C.

(6) Un proceso para producir cristales de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, que comprende:

5 etapa (i): una etapa para reducir asimétricamente la (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)etilamina, o una de sus sales, con un catalizador,

etapa (ii): una etapa para reducir catalíticamente los subproductos en los productos de la reacción obtenidos en la etapa (i) a una temperatura de reacción de 40 °C a 100 °C y un pH de 3 a 9, con un catalizador,

etapa (a): una etapa para propionilar el grupo amino de la (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, o una de sus sales, obtenida en la etapa (ii), y

10 etapa (b): una etapa para cristalizar mediante la adición de un disolvente acuoso a la disolución de reacción obtenida en la etapa (a).

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama de HPLC que muestra el resultado del análisis del compuesto (I) al (IV) en los cristales de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida.

15 Mejor modo de realizar la invención

Los ejemplos de la sal de la (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina en la presente invención incluyen sales con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido nítrico, sales con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, y ácido trifluoroacético, y similares.

20 Además, la (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)etilamina, que es un compuesto bruto que se emplea para la producción de (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, o una de sus sales, de la presente invención, puede producirse mediante un método descrito en el documento JP-A 2002-212063, es decir, un método para reducir catalíticamente la 4,5-dibromo-1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona con un catalizador de la reducción catalítica, tal como Pd-C, y después hacer reaccionar la 1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona obtenida con cianometilfosfonato de dietilo, seguido de una hidrogenación con un catalizador de cobalto, o con métodos análogos a este.

25 En la etapa de reducción catalítica, la reducción catalítica de la 4,5-dibromo-1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona puede realizarse mezclando 4,5-dibromo-1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona, un disolvente orgánico y, si se desea, una base, y más tarde, preferiblemente después de desplazar el sistema con nitrógeno, añadir el catalizador de reducción catalítica, seguido de una presurización con hidrógeno y una agitación.

30 En este momento, desde el punto de vista del control de la formación de subproductos (específicamente, dímeros), se prefiere que la reacción se realice bajo condiciones de presión de hidrógeno y coeficiente volumétrico de transferencia de masa global gas-líquido que cumpla con la desigualdad:

presión de hidrógeno (MPa) > -0,02 x coeficiente volumétrico de transferencia de masa global gas-líquido (1/hr) + 0,43.

35 En la presente, el coeficiente volumétrico de transferencia de masa global gas-líquido puede determinarse con el método de Na₂SO₃ según se describe en detalle en el siguiente ejemplo 1.

Además, la presión de hidrógeno en la presente reacción habitualmente es de 0,1 a 1 MPa, preferiblemente de 0,3 a 0,5 MPa.

40 En el sistema de gas-líquido, la velocidad N_A a la que el gas se disuelve en la disolución por unidad de área de contacto puede expresarse como en el caso de la velocidad de disolución en el sistema sólido-líquido, la velocidad de extracción en el sistema líquido-líquido y el fenómeno de transferencia en la transferencia de calor por convección, y se indica en forma de (coeficiente de transferencia de masa) x (diferencia de la concentración).

$$N_A = K_L(C_1 - C) \quad (1)$$

45 En esta ecuación, K_L es el coeficiente de transferencia de masa para el líquido, C₁ es una concentración que está en equilibrio con la presión parcial de gas en la burbuja de gas, C es una concentración saturada en un momento concreto, y (C₁-C) es una fuerza conductora para la absorción del gas.

Además, puesto que A es un área de contacto gas-líquido y V_L es un volumen de líquido, y puesto que el aumento de la tasa V_LdC/dt de la concentración de gas en la disolución es igual a la velocidad de disolución del gas, puede obtenerse la siguiente ecuación:

50
$$N_A = V_L dC/dt \quad (2)$$

Por tanto, la ecuación:

$$dC/dt = K_L A (C_1 - C) / V_L \quad (3)$$

puede derivarse de las fórmulas (1) y (2).

Además, puesto que A/V_L se representa por a , el área de la interfase gas-líquido por unidad de área, se obtiene la ecuación:

$$dC/dt = K_L a (C_1 - C) \quad (4)$$

Puesto que es difícil obtener el área de interfase gas-líquido, a , independientemente en una operación de agitación de gas-líquido, se emplea el coeficiente volumétrico de transferencia de masa para el líquido $K_L a$, que es un producto de a y el coeficiente de transferencia de masa para el líquido, K_L , como índice para expresar la absorbabilidad del gas.

Además, como se desprende del hecho de que cuando aumenta la velocidad de agitación, el área de interfase gas-líquido, a , aumenta, en general puede decirse que $K_L a$ aumenta a medida que aumenta la velocidad de agitación.

Los ejemplos del disolvente orgánico utilizado en la presente reacción incluyen ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, N-metilpirrolidona y similares, y se prefiere particularmente el metanol. Estos disolventes pueden utilizarse solos, o en una mezcla de dos o más de ellos. La cantidad de disolvente que se va a utilizar es de 5 a 100 ml, preferiblemente de 15 a 25 ml, por 1 g de compuesto bruto.

Los ejemplos de la base utilizada en la presente reacción incluyen acetato de sodio anhidro, Et_3N , piridina, NaHCO_3 , Na_2CO_3 y similares. En particular, se prefiere el acetato de sodio anhidro y Et_3N . La cantidad de base que se va a utilizar habitualmente es de 2 a 3 equivalentes molares.

Los ejemplos del catalizador de reducción catalítica utilizado en la presente invención incluyen Pd-C, PtO_2 , Rh- Al_2O_3 , $(\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3)$ y similares. La cantidad del catalizador de reducción catalítica que se va a utilizar es de 1/10 equivalentes molares a 5/1000 equivalentes molares, preferiblemente de 1/100 equivalentes molares a 3/100 equivalentes molares con relación a 1 mol del compuesto bruto que se va a utilizar en la etapa (1).

La temperatura de la reacción de la presente reacción habitualmente es de 10 °C a 100 °C, preferiblemente de 30 °C a 50 °C, y el tiempo de reacción habitualmente es de 1 a 50 hr, preferiblemente de 2 a 10 hr.

La (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)etilamina utilizada en la presente invención puede emplearse en forma del compuesto libre o de una de sus sales. Los ejemplos de estas sales incluyen una sal con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido nítrico, una sal con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, y ácido trifluoroacético, y similares.

El proceso para producir (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, o una de sus sales, de la presente invención está formado por la etapa (i) para reducir asimétricamente el compuesto bruto, la (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)etilamina, o una de sus sales, y la etapa (ii) para convertir el subproducto en los productos de la reacción obtenidos en la etapa (i) en el compuesto diana mediante una hidrogenación catalítica.

La reducción asimétrica en la etapa (1) se realiza utilizando un catalizador, y los ejemplos de dicho catalizador para la reducción asimétrica incluyen complejo de rutenio-fosfina ópticamente activa (Ru-BINAP), complejo de rodio-fosfina ópticamente activa (Rh-BINAP), complejo de iridio-fosfina ópticamente activa (Ir-BINAP), y similares.

Como catalizador de Ru-BINAP, se pueden mencionar específicamente $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{R})\text{-BINAP}]_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, $[\text{RuCl}(\text{benceno})[(\text{R})\text{-BINAP}]]\text{Cl}$, $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})[(\text{R})\text{-BINAP}]]\text{Cl}$, $[\text{RuBr}(\text{p-cimeno})[(\text{R})\text{-BINAP}]]\text{Br}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})[(\text{R})\text{-BINAP}]]\text{I}_3$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})[(\text{R})\text{-BINAP}]]\text{I}$, y similares. Estos catalizadores pueden prepararse según un método conocido, por ejemplo, los métodos descritos en los documentos JP-B 07-57758, JP-A 11-140073, etc.

Como catalizador de la reducción asimétrica se emplea preferiblemente $[\text{RuCl}(\text{benceno})[(\text{R})\text{-BINAP}]]\text{Cl}$.

Cuando se emplea una sal de (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)etilamina como compuesto bruto en la reacción de reducción asimétrica de la etapa (i), esta se convierte en un compuesto libre mediante un tratamiento con un álcali, se disuelve en un disolvente orgánico, y se añade el catalizador de reducción asimétrica a la disolución, y después se realiza la reacción de reducción asimétrica bajo presión y una atmósfera de hidrógeno.

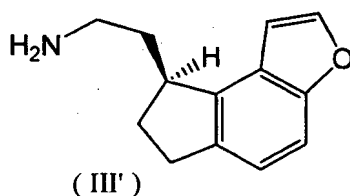
Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), ésteres alifáticos (acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, etc.), éteres (por ejemplo, éter isopropílico, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.) y similares. Estos disolventes pueden utilizarse solos, o en una mezcla de 2 o más de ellos, y entre ellos, se prefiere un disolvente mixto de tolueno y metanol, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metanol, y similares. La cantidad

de disolvente que se va a utilizar es de 1 a 1000 ml, preferiblemente de 2 a 20 ml, por 1 g de compuesto bruto.

La cantidad que se va a añadir del catalizador de reducción asimétrica empleado en la presente invención es de 1/2 equivalentes molares a 1/2000 equivalentes molares, preferiblemente de 1/10 equivalentes molares a 1/1000 equivalentes molares con relación a 1 mol del compuesto bruto, y la presión de hidrógeno es de 0,5 a 15 MPa, preferiblemente de 3 a 11 MPa.

Además, la temperatura de la reacción es de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 10 °C a 80 °C, y el tiempo de reacción es de 0,5 a 200 hr, preferiblemente de 5 a 50 hr.

La reacción de reducción catalítica de la etapa (ii) mencionada anteriormente se realiza utilizando la disolución de reacción obtenida en la etapa (i). En la disolución de reacción obtenida en la etapa (i), el compuesto representado por la siguiente fórmula (III') está incluido como subproducto, y en la etapa (ii), este subproducto se convierte, mediante la reducción catalítica, en el compuesto diana, es decir, (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina.



La reacción de la etapa (ii) mencionada anteriormente se realiza como sigue. A la disolución de reacción obtenida en la etapa (i) se le añade una cantidad suficiente de ácido clorhídrico diluido para disolver el producto de la reacción a una temperatura por debajo de 10 °C, y el producto de la reacción se traslada a una capa acuosa mediante mezclado o agitación, y después se separa la capa acuosa. La capa acuosa obtenida se ajusta a un pH 3 a 9, preferiblemente 5 a 7, con un álcali, tal como una disolución de hidróxido de sodio acuosa diluida, y se añade el catalizador de reducción catalítica para que se produzca la reducción bajo presión y una atmósfera de hidrógeno.

Los ejemplos del catalizador de reducción catalítica utilizado en la presente reacción incluyen Pd-C, PtO₂, Rh-Al₂O₃, (RhCl[P(C₆H₅)₃])₃ y similares. La cantidad de catalizador de reducción catalítica que se va a utilizar es de 1/2 equivalentes molares a 1/2000 equivalentes molares, preferiblemente de 1/10 equivalentes molares a 1/500 equivalentes molares con relación a 1 mol de compuesto bruto que se utiliza en la etapa (i), y la presión de hidrógeno es de 0,5 a 15 MPa, preferiblemente de 3 a 11 MPa.

Además, la temperatura de la reacción es de 40 °C a 100 °C, preferiblemente de 50 °C a 70 °C, y el tiempo de reacción es de 0,5 a 200 hr, preferiblemente de 3 a 20 hr.

La disolución de reacción obtenida en la reacción de reducción catalítica se filtra para eliminar el catalizador, y se trata utilizando un método conocido *per se* (por ejemplo, concentración, cristalización, recristalización, cromatografía, etc.) para producir (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina.

Además, la (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina resultante puede convertirse en una sal deseada según un método convencional.

Cuando la reacción y el postratamiento de la etapa (ii) mencionada anteriormente se realiza sin control del pH, es decir, bajo una condición muy ácida por debajo de un pH de aproximadamente 1, se forma el derivado de benzofurano mencionado anteriormente (III') en aproximadamente 5% al 10%, y se forma el dímero de dihidrobenzofurano (IV) en aproximadamente 0,2%, que son subproductos. Por contraste, la cantidad de producción de estos subproductos puede suprimirse por debajo del 0,07% y por debajo del 0,02%, respectivamente, realizando la reacción bajo las condiciones de pH 3 a 9, preferiblemente pH 5 a 7, de la presente invención.

El proceso para producir un cristal de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida de la presente invención se describe a continuación. El proceso está formado por la etapa (a) para propionilar el grupo amino de la (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, y la etapa (b) para cristalizar la disolución de reacción obtenida en la etapa (a). Concretamente, en la etapa (a), el grupo amino de la (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina obtenida en el proceso mencionado anteriormente se hace reaccionar con un agente propionilante para producir propionilato. Cuando el material bruto, la (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, se emplea en forma de sal, esta se convierte en el compuesto libre mediante un método convencional, seguido de someter a una reacción de propionilación. Los ejemplos del agente propionilante incluyen haluros de propionilo, tales como cloruro de propionilo y bromuro de propionilo. La cantidad de agente propionilante para ser utilizada es una proporción de 1-2 mol a 1 mol de (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina.

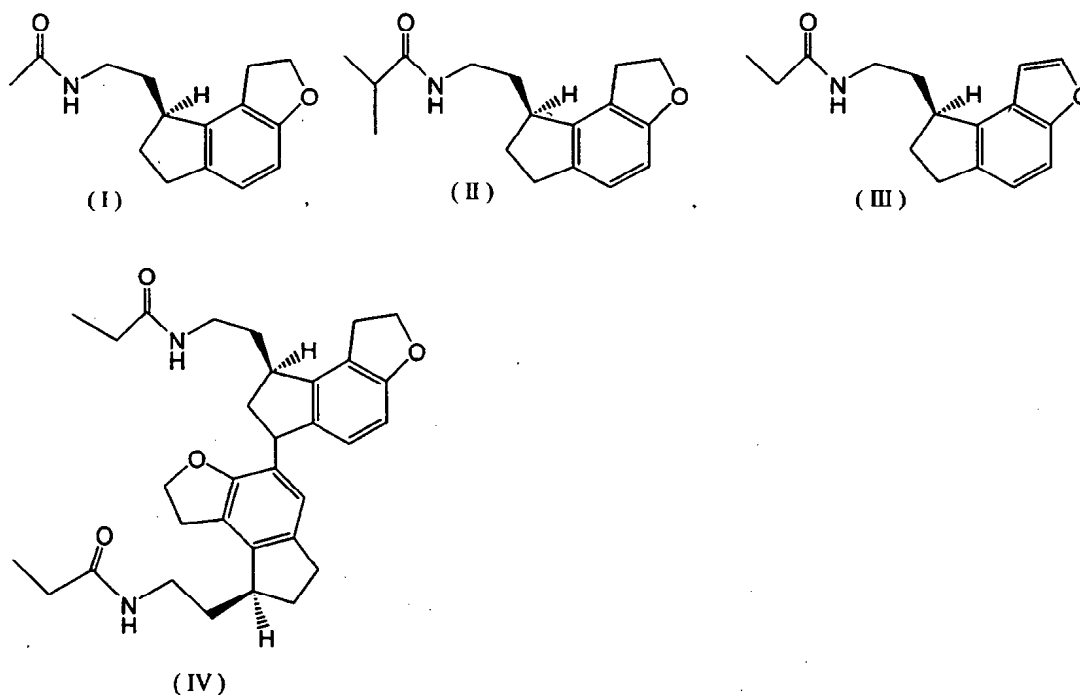
La reacción se realiza en un disolvente, y los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano,

éter dietílico, dioxano y 1,2-dimetoxietano, alcoholes, tales como metanol, etanol y propanol, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, ciclohexano y hexano, amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano, nitrilos, tales como acetonitrilo y propionitrilo, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y similares, y se prefiere un disolvente mixto de estos, entre otros, con tetrahidrofurano. El tiempo de reacción habitualmente es de 5 minutos a 48 hr, preferiblemente de 30 minutos a 6 hr. La temperatura de la reacción habitualmente es de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de -10 °C a 50 °C.

En la etapa (b), los cristales de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida se cristalizan añadiendo un disolvente acuoso a la disolución de reacción obtenida en la etapa (a). Los ejemplos del disolvente acuoso incluyen agua de suministro urbano, agua pura, agua purificada, etc. La cantidad de disolvente acuoso que se va a añadir es una proporción en volumen de 0,5-5 a la disolución de reacción obtenida en la etapa (a). La temperatura de cristalización habitualmente es de -20 °C a 60 C, preferiblemente de -10 °C a 40 °C.

Los cristales de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida se obtienen con un alto rendimiento del 97% recogiendo los cristales precipitados mediante filtración. Los cristales muy purificados de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida pueden obtenerse volviendo a cristalizar los cristales obtenidos de etanol-agua (1:2).

Aunque los cristales de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida obtenidos en el proceso de la presente invención pueden presentar la posibilidad de contener los compuestos representados por las siguientes fórmulas (I) a (IV) como impurezas (en la presente memoria descriptiva, en lo sucesivo, a veces se denominan compuesto (I) a (IV), respectivamente), cada contenido de los compuestos (I) a (IV) es del 0,15% en peso o menor, y el contenido total de los compuestos (I) a (IV) es de aproximadamente 0,20% en peso o menor.



Por ejemplo, en los cristales de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida obtenidos en el proceso de la presente invención, el contenido en el compuesto (III) y (IV) está por debajo del límite de detección de menos del 0,02% en peso (HPLC), el contenido en el compuesto (I) es de aproximadamente 0,1% en peso o menor (preferiblemente 0,03% en peso o 0,03% en peso o menor), y el contenido en el compuesto (II) es de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,15% en peso, y el contenido total en los compuestos (I) a (IV) es de aproximadamente 0,02% en peso o menor.

Tal como se describió anteriormente, pueden producirse cristales de mayor calidad de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida controlando el contenido en impurezas, y como resultado, se espera una mejora en la cristalinidad, acompañada de una mejora en la pureza, una mejora en la estabilidad y similares. Además, cuando se emplea (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida como medicina, la reducción en impurezas tiene un significado muy importante desde el punto de vista de asegurar la calidad para los pacientes. Según la presente invención, estos cristales pueden producirse a escala comercial. Además, utilizando estos cristales, la composición de la presente invención puede

La (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida de la presente invención presenta

- actividad fisiológica, tal como afinidad por el receptor de melatonina, y además tiene baja toxicidad y menos efectos secundarios. Por tanto, puede utilizarse para prevenir y tratar la disritmia del sueño-vigilia, el jet lag, la alteración del biorritmo debido a un trabajo en tres turnos, etc., la melancolía estacional, una enfermedad de la reproducción y neuroendocrina, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, diversas enfermedades relacionadas con el envejecimiento (por ejemplo, la prevención del envejecimiento, etc.), un trastorno de la circulación cerebral (apoplejía cerebral, etc.), lesiones en la cabeza, lesiones en la médula ósea, estrés, epilepsia, convulsiones, ansiedad, depresión, enfermedad de Parkinson, hipertensión, glaucoma, cáncer, insomnio, diabetes, cefalea en racimos, y similares, y además también es eficaz para la inmunomodulación, el nootropismo, la estabilización mental y el ajuste de la ovulación (por ejemplo, anticoncepción).
- 5 La presente invención se explicará a continuación en detalle mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos. Además, las abreviaturas en los ejemplos y los ejemplos de referencia tienen los siguientes significados:

DBF: 2,3-dihidrobenzofurano

FBA: 2,3-dihidrobenzofuran-5-carbaldehído

- 15 PPN: (E)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propenoato de etilo

PPE: 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propionato de etilo

DBA: ácido 3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propiónico

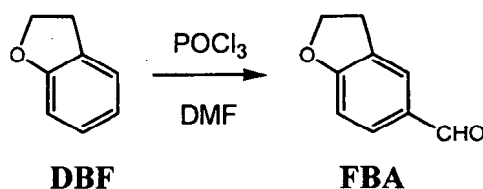
BIF: 4,5-dibromo-1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona

THI: 1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona

- 20 ICN: (E)-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)acetronitrilo

EAI·HCl: hidrocloreto de (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)etilamina

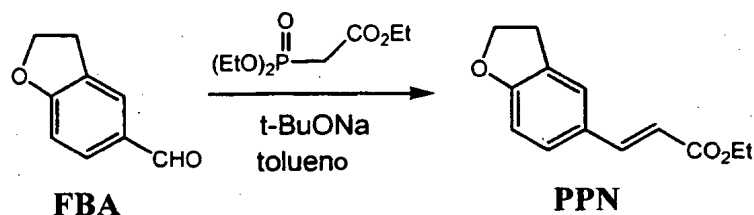
(S)-AMI·HCl: hidrocloreto de (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina



Ejemplo de referencia 1: 2,3-dihidrobenzofuran-5-carbaldehído

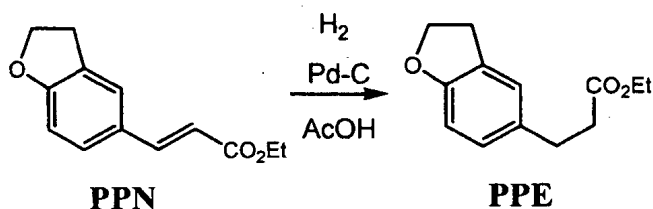
- 25 Se mezclaron 2,3-dihidrobenzofurano (100 g, 832 mmol) y N,N-dimetilformamida (134 g, 1830 mmol) y se calentaron, y se añadió oxiclورو de fósforo (255 g, 1643 mmol) a una temperatura interna de 70 °C a 80 °C a lo largo de 2 hr. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura interna de 80 °C a 90 °C y se agitó durante 7,5 hr. Después, la mezcla resultante se añadió gota a gota a agua (1000 g) con enfriamiento, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr. La mezcla resultante se extrajo con tolueno, y el extracto se lavó secuencialmente con agua,
- 30 una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada, y agua, y la capa orgánica se concentró al vacío para producir una disolución en tolueno del compuesto del título (cantidad 340 g, rendimiento aparente 100%).

Ejemplo de referencia 2: (E)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propenoato de etilo



- 35 A la disolución (340 g) de 2,3-dihidrobenzofuran-5-carbaldehído (832 mmol) en tolueno obtenida en la anterior etapa se le añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (205 g, 916 mmol) con enfriamiento. Después se añadió gota a gota una suspensión de t-butilato de sodio (88,0 g, 1187 mmol) en tolueno (530 g), y se agitó durante 1 hr, y después se añadió ácido acético (20 g) y agua (500 g) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta la

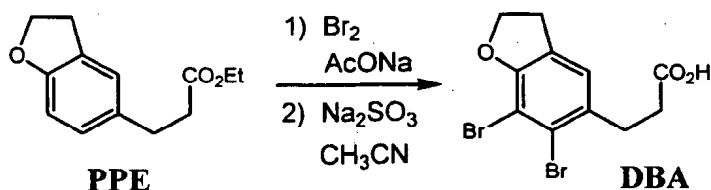
temperatura ambiente, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada, y agua, y la capa orgánica se concentró al vacío hasta un volumen menor que 300 ml. Después, al residuo se le añadió metanol (396 g) para calentar y disolver. A la disolución se le añadió gota a gota agua (500 g) a temperatura ambiente, y se agitó para depositar los cristales, que se recolectaron mediante filtración y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (cantidad 161 g, rendimiento 88,1%).



Ejemplo de referencia 3: 3-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)propionato de etilo

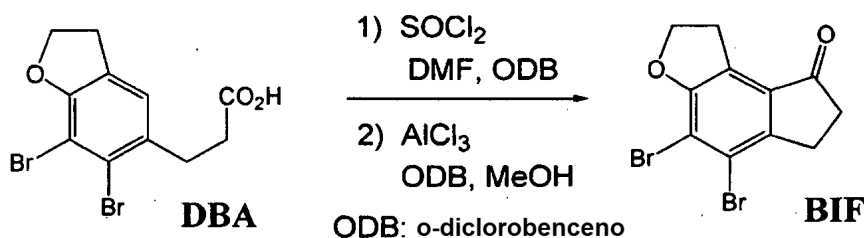
Se disolvió (E)-3-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)propenoato de etilo (50,0 g, 227 mmol) en ácido acético (312 g), y el sistema de reacción se reemplazó por nitrógeno. Después se añadió Pd al 5%/C (4,96 g, en peso seco) a la disolución, y se presurizó con hidrógeno de 196 a 294 kPa. La mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 1 hr bajo una presión de 196 a 294 kPa. El catalizador se filtró, y se lavó con ácido acético (208 g) para producir una disolución del compuesto del título en ácido acético (cantidad 569 g, rendimiento aparente 100%).

Ejemplo de referencia 4: Ácido 3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)propiónico

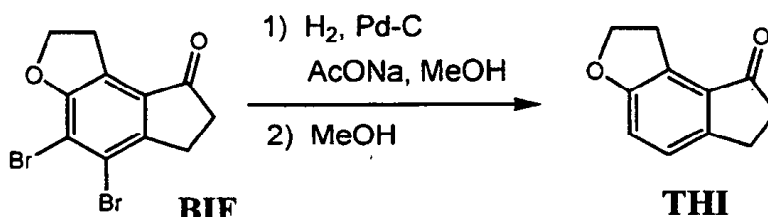


A la disolución de PPE en ácido acético (569 g, 227 mmol) obtenida en la anterior etapa se le añadió acetato de sodio anhidro (18,6 g), y se añadió bromo (222 g) gota a gota con agitación y enfriamiento a lo largo de 2 hr. Después de dejar reaccionar durante 4 hr a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución acuosa al 15% enfriada de sulfito de sodio (670 ml), y se agitó durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió acetonitrilo (118 g), y se hizo reaccionar durante 2 hr con calentamiento a reflujo, después se enfrió gradualmente y se agitó durante 1 hr para que cristalizase. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para producir el compuesto del título (cantidad 63,3 g, rendimiento 73,2%).

Ejemplo de referencia 5: 4,5-dibromo-1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona



Se mezclaron el ácido 3-(6,7-dibromo-2,3-dihidrobencofuran-5-il)propiónico (40,0 g, 114 mmol), o-diclorobenceno (182 g) y N,N-dimetilformamida (0,1 g), y se añadió cloruro de tionilo (17,7 g, 149 mmol) gota a gota a una temperatura interna de 42 °C, seguido de una agitación durante 30 a 40 minutos para producir una disolución del cloruro de ácido. Después, a la disolución se le añadió cloruro de aluminio anhidro (17,5 g, 132 mmol) en varias porciones con enfriamiento en hielo, y se agitó durante 30 minutos. Se preparó metanol (475 g) por separado, y la disolución de reacción se añadió gota a gota al metanol para que cristalizase. A la disolución de cristalización se le añadió gota a gota agua (76 g) con enfriamiento, y se agitó durante 30 minutos. Los cristales después se recogieron mediante filtración, y los cristales húmedos se lavaron secuencialmente con metanol, agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, y metanol, seguido de un secado al vacío para producir 31,6 g del compuesto del título (rendimiento 92,2%).

Ejemplo 1: 1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona

5 (1) Se mezclaron 4,5-dibromo-1,2,6,7-tetrahidro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona (280 kg, 843 mol), acetato de sodio anhidro (173 kg, 2109 mol) y metanol (6384 l), y el sistema de reacción se reemplazó por nitrógeno. Después, a la mezcla de reacción se le añadió Pd al 10%/C (30,8 kg, en peso seco), y se presurizó con hidrógeno de 0,29 a 0,49 MPa, y se redujo catalíticamente a aproximadamente 40 °C durante 8 hr con agitación a una velocidad de agitación para lograr un coeficiente de transferencia de masa global gas-líquido K_{La} (1/hr) de aproximadamente 15. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida y se añadió más agua al residuo, seguido de una concentración a presión reducida para sustituir el disolvente, enfriando y agitando durante 1 hr para la maduración. 10 La disolución de cristalización se filtró para producir cristales húmedos del compuesto del título (cantidad de 127 kg en peso seco, rendimiento 86,6%). El contenido en dímero de los cristales húmedos era menor que 0,1% en peso.

(2) Etapa de purificación

15 Se mezclaron los cristales húmedos (127 kg en peso seco), carbón activado (6 kg, Shiragasi A, nombre comercial) y metanol (1723 l), se agitaron durante 1 hr a reflujo, y se filtraron. El filtrado y los lavados se concentraron a presión reducida, y después el residuo se sometió a reflujo durante 1 hr y se enfrió. Se añadió agua (306 l) con enfriamiento, se maduró durante 1 hr, y el precipitado se recogió mediante filtración, seguido de un secado a presión reducida para producir el compuesto del título (cantidad 117 kg, rendimiento 92,1%).

(3) Coeficiente de transferencia de masa global gas-líquido

En este punto se determinó el coeficiente de transferencia de masa global gas-líquido mediante el método de N_2SO_3 .

20 1) Método de Na_2SO_3 (método de sulfito de sodio)

(a) Principio

25 El sulfito de sodio (Na_2SO_3), en una disolución acuosa, se convierte en sulfato de sodio (Na_2SO_4) mediante una reacción con oxígeno, que se incorpora desde el aire. La velocidad de reacción es lo suficientemente rápida, comparada con la velocidad de absorción de oxígeno (la absorción de oxígeno es una etapa determinante de la velocidad). Por tanto, la velocidad de absorción de oxígeno (N_A) puede obtenerse midiendo el cambio en la concentración del sulfito de sodio.

En este punto, el coeficiente volumétrico de transferencia de masa global gas-líquido K_{La} se define mediante la siguiente ecuación:

$$N_A = K_{La}(C^* - C)$$

30 Puesto que, realmente, en este sistema de medición, la concentración de oxígeno disuelto en la disolución acuosa de sulfito de sodio puede considerarse como 0, se obtiene la siguiente ecuación:

$$K_{La} = N_A / C^*$$

Por otra parte, la solubilidad del oxígeno en la disolución acuosa puede expresarse mediante lo siguiente, utilizando la ley de Henry:

35
$$C^* = p/H$$

A partir de esto, puede calcularse el K_{La} .

Además, los símbolos en la anterior ecuación tienen los siguientes significados:

K_{La} : coeficiente volumétrico de transferencia de masa global gas-líquido (1/hr)

N_A : velocidad de absorción de oxígeno (mol/l·hr)

40 C: concentración de oxígeno en el líquido (mol/l)

C^* : solubilidad del oxígeno en la saturación (mol/l)

p: presión parcial del oxígeno en la fase gaseosa (Pa)

H: constante de Henry (Pa·l/hr)

(b) Método de medición

5 (i) Se carga agua pura (475 ml, el mismo volumen de líquido que la escala de alimentación de BIF 23,34 g) en un autoclave de 1 l (Glass Reactor, tipo TEM-V-1000).

(ii) Se añade Na₂SO₃ (9,5 g) y se mezcla durante aproximadamente 2 minutos para la disolución.

(iii) Una disolución de CuSO₄ 0,1 mol/l preparada (4,75 ml) se añade a la disolución acuosa de Na₂SO₃ (concentración de CuSO₄ después de la adición = 1×10^{-3} M), y la disolución de reacción se agita lentamente durante 1 minuto (inicio de la reacción).

10 (iv) Inmediatamente se toma una muestra precisa de 10 ml de la disolución de disolución y se titula según el procedimiento del siguiente (c) (volumen de titulación = T₁ (ml)).

15 (v) La disolución de reacción se agita con una velocidad de rotación concreta durante un tiempo concreto Δθ (= 1,0 (hr)). En este momento, se introduce una corriente de una cierta cantidad de aire en la parte superior del recipiente para evitar la disminución en la presión parcial del oxígeno en fase gaseosa en el autoclave (aproximadamente 200 ml/l).

(vi) Se toma una muestra precisa de 10 ml de la disolución de (v), y se titula según el procedimiento del siguiente (c) (volumen de titulación = T₂ (ml)).

$$N_A = \frac{0,1 \times F}{4 \times 10 \times \Delta \theta} (T_1 - T_2)$$

20 (vii) A partir del resultado de la titulación se calcula la velocidad de absorción de oxígeno N_A según la siguiente ecuación. En esta, F representa un factor de N/10 reactivo de disolución de yodo:

(c) Método de titulación (método para la titulación del sulfito de sodio)*¹

(i) Se prepara con anterioridad un matraz Erlenmeyer de 200 ml que contiene agua pura (100 ml), tampón acetato de sodio-ácido acético*² (10 ml), y N/10 reactivo de disolución de yodo (40 ml).

(ii) Se añade con cuidado la disolución de la muestra (10 ml).

25 (iii) Después de aproximadamente 5 minutos, la disolución de la muestra se titula con una disolución de N/10 tiosulfato de sodio utilizando una disolución de almidón*³ (0,5-1 ml) como indicador.

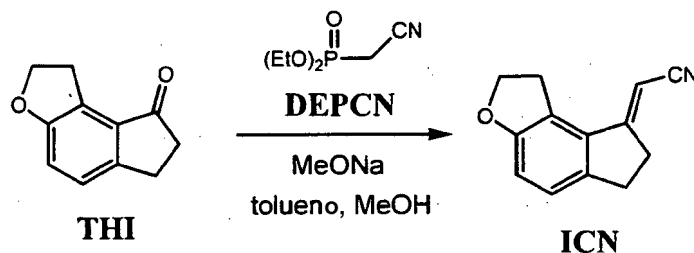
*1: El principio de titulación se basa en que, después de oxidar el radical sulfito existente en la disolución de la muestra con yodo, el resto del yodo se titula con tiosulfato de sodio, y cada etapa puede representarse mediante la siguiente fórmula de reacción:

30 oxidación del radical sulfito: Na₂SO₃ + I₂ + H₂O → 2NaI + H₂SO₄

titulación del yodo: I₂ + 2Na₂S₂O₃ → 2NaI + Na₂S₄O₆

*2: Se disuelven 75 g de acetato de sodio (CH₃COONa·3H₂O) en 500 ml de ácido acético acuoso (CH₃COOH:H₂O = 1:2).

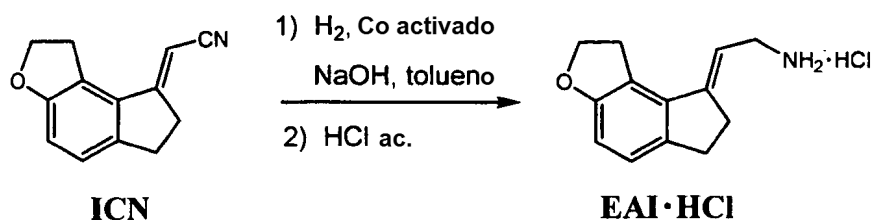
35 *3: Se depuraron 1,0 g de almidón y se mezclaron con 10 ml de agua, y la mezcla resultante se introdujo en 200 ml de agua caliente. Después de hervir hasta que la mezcla se volvió semitransparente se dejó enfriar.

Ejemplo de referencia 6: (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)acetonitrilo

5

A una disolución de tolueno (184 g), 1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ona (8,5 g, 48,9 mmol) y cianometilfosfonato de dietilo (10,4 g, 58,7 mmol) se le añadió gota a gota una disolución de metóxido de sodio al 28% en metanol (11,3 g) a lo largo de 1 hr con enfriamiento en hielo, y se hizo reaccionar durante 4 hr. A la disolución de reacción se le añadió gota a gota agua (85 g) y se calentó, y después se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua, y se filtró para eliminar el polvo bajo presurización. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió metanol y se concentró bajo presión reducida para sustituir el disolvente. Después de agitar durante 1 hr con calentamiento y reflujo, la disolución se enfrió y se maduró durante 1 hr. La disolución de cristalización se filtró, y los cristales se secaron a presión reducida para producir el compuesto del título (cantidad 8,1 g, rendimiento 84,4%).

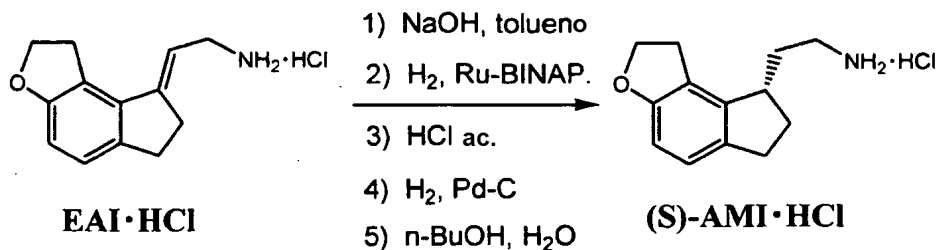
10

Ejemplo de referencia 7: Clorhidrato de (E)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)etilamina

15

A una suspensión mixta de (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)acetonitrilo (10,0 g, 50,7 mmol) en tolueno (37,5 ml) y metanol (12,5 ml) se le añadió cobalto activado (7,22 g) y una disolución acuosa al 14,4% de hidróxido de potasio (1,4 g), y se agitó durante 6,5 hr de 34 °C a 50 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (0,2 MPa). La disolución de reacción se filtró, y al filtrado se le añadió tolueno (170 ml) y metanol (35 ml) para separar las capas. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 N (101 ml) a la capa orgánica, y se agitó durante 30 minutos de 25 °C a 30 °C. Después se separaron las capas, y se añadió carbón activo (1 g) a la capa acuosa, seguido de una agitación. el carbón activo se retiró mediante filtración para producir una disolución acuosa del compuesto del título (246 g, neto 12,0 g, rendimiento 99,6%).

20

Ejemplo 2: Hidrocloruro de (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina

25

A una disolución acuosa de clorhidrato de (E)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)etilamina (1979 kg, neto 122 kg, 513 mol) se le añadió tolueno (532 l) y una disolución acuosa al 5% de hidróxido de sodio (456 l), y se agitó. Las capas se separaron, y a la capa orgánica se le añadió metanol (155 kg) y [RuCl(benceno)(R)-BINAP]Cl (894 g) bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 80 °C durante 15 hr bajo una atmósfera de hidrógeno (4,9 MPa). La disolución de reacción se enfrió, y se añadió agua (330 l) y ácido clorhídrico concentrado (52,3 kg) por debajo de 30 °C, seguido de una agitación durante 30 minutos, y después se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con tolueno (195 l), y el pH se ajustó a aproximadamente 6,0 añadiendo una disolución acuosa al 5% de NaOH a la capa acuosa (que contiene 5,0% del compuesto III'). Se añadió Pd al 5%-C (50% húmedo, 9,7 kg), y se agitó a 60 °C durante 6 hr bajo una atmósfera de hidrógeno (4,9 MPa). La mezcla de reacción se filtró, y el

30

filtrado se ajustó a un pH de aproximadamente 6,0 con una disolución acuosa al 5% de NaOH o ácido clorhídrico diluido, seguido de una concentración a presión reducida. El residuo se recrystalizó de la disolución mixta de n-butanol y agua para producir el compuesto del título (88,6 kg, rendimiento 73,0%, el compuesto (III') no se detecta, el compuesto (IV') no se detecta).

- 5 Además, se determinó el contenido en compuesto (III') y compuesto (IV') (dímero) en los cristales obtenidos del compuesto del título, mediante HPLC bajo las siguientes condiciones:

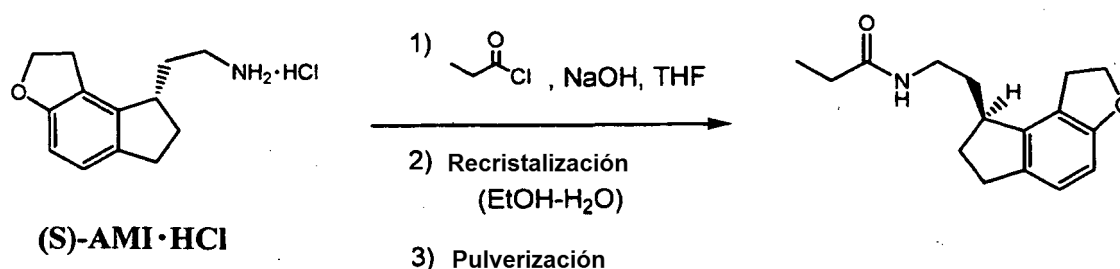
detector: absorciómetro de ultravioleta (longitud de onda para la medición: 220 nm)

columna: Develosil UG-3, 4,6 mm d.i. x 75 mm

temperatura de la columna: temperatura dada de aproximadamente 25 °C

- 10 fase móvil: disolución mixta de bifosfato de potasio 0,1 mol/l (pH 3,0)/metanol (75:25)

Ejemplo 3: (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida



- 15 (i) A una disolución mixta de hidrocloreto de (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina (74 kg, 309 mol) en tetrahidrofurano (185 l) y agua de suministro urbano (259 l) se le añadió una disolución acuosa al 30% de hidróxido de sodio (70 l) y cloruro de propionilo (32,8 kg), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la disolución de reacción se le añadió agua de suministro urbano (592 l) y se enfrió. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (78,0 kg, rendimiento 97,4%).

(ii) Etapa de purificación

- 20 Los cristales (77,3 kg, 298 mol) obtenidos en (i) se disolvieron en una disolución mixta (178 kg) de etanol y agua purificada (10:1), se añadió carbón activo (0,78 kg), y después se agitó durante 10 minutos, seguido de una filtración (lavado con una disolución mixta (74 kg) de etanol y agua purificada (10:1)). Al filtrado se le añadió agua (588 l) con calentamiento, se enfrió, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron bajo presión reducida. Los cristales resultantes se pulverizaron en un molino de chorro para producir el compuesto del título (74,0 kg, rendimiento 95,7%, compuesto (I) 0,02%, compuesto (II) 0,06%, compuesto (III) y (IV) menos del 0,02%, material total de análogos 0,08%).

(iii) Condición del análisis

Se determinó el contenido en compuesto (I) a (IV) en los cristales del compuesto del título obtenido en (ii), mediante HPLC bajo las siguientes condiciones:

- 30 detector: absorciómetro de ultravioleta (longitud de onda para la medición: 288 nm)

columna: YMC-Pack ODS-AM AM-302,5 μm, 4,6 mm d.i. x 150 mm (fabricada por YMC)

temperatura de la columna: temperatura dada de aproximadamente 25 °C

fase móvil: A, disolución mixta de tampón fosfato 0,01 mol/l (pH 7,0)/acetonitrilo (4:1); B, disolución mixta de tampón fosfato 0,01 mol/l (pH 7,0)/acetonitrilo (3:7)

- 35 condiciones del gradiente:

tiempo (min)	fase móvil A	fase móvil B
0	90%	10%
60	40%	60%
70	40%	60%
70,1	90%	10%
85	90%	10%

5 El diagrama de HPLC resultante se muestra en la figura 1. Tal como resulta obvio a partir de la figura 1, el compuesto (I) y (II) se detectaron a cada lado del pico principal de la (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, pero sin embargo, el compuesto (III) y (IV) se encuentran por debajo del límite de detección de menos del 0,02%.

Aplicabilidad industrial

10 Según el proceso de la presente invención, mediante el control del pH de la disolución de reacción en la etapa de reducción catalítica y la disolución en el momento del postratamiento, pueden producirse con alto rendimiento derivados de amina ópticamente activos muy puros que son útiles como medicina, y pueden proporcionarse materias primas farmacéuticas de alta calidad de forma industrial.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un proceso para producir (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, o una de sus sales, que comprende:
- 5 etapa (i): una etapa para reducir asimétricamente la (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)etilamina, o una de sus sales, con un catalizador, y
- etapa (ii): una etapa para reducir catalíticamente los subproductos en los productos de la reacción obtenidos en la etapa (i) a una temperatura de reacción de 40 °C a 100 °C y un pH de 3 a 9, con un catalizador.
- 2.- El proceso según la reivindicación 1, en el que la temperatura de reacción en la etapa (ii) es de 50 °C a 70 °C.
- 3.- El proceso según la reivindicación 1, en el que el pH en la etapa (ii) es de 5 a 7.
- 10 4.- El proceso según la reivindicación 1, en el que el catalizador en la etapa (i) es un catalizador de Ru-BINAP.
- 5.- El proceso según la reivindicación 1, en el que el catalizador en la etapa (ii) es un catalizador de Pd-C.
- 6.- Un proceso para producir cristales de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, que comprende:
- 15 etapa (i): una etapa para reducir asimétricamente la (E)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-iliden)etilamina, o una de sus sales, con un catalizador,
- etapa (ii): una etapa para reducir catalíticamente los subproductos en los productos de la reacción obtenidos en la etapa (i) a una temperatura de reacción de 40 °C a 100 °C y un pH de 3 a 9, con un catalizador,
- etapa (a): una etapa para propionilar el grupo amino de la (S)-2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etilamina, o una de sus sales, obtenida en la etapa (ii), y
- 20 etapa (b): una etapa para cristalizar mediante la adición de un disolvente acuoso a la disolución de reacción obtenida en la etapa (a).

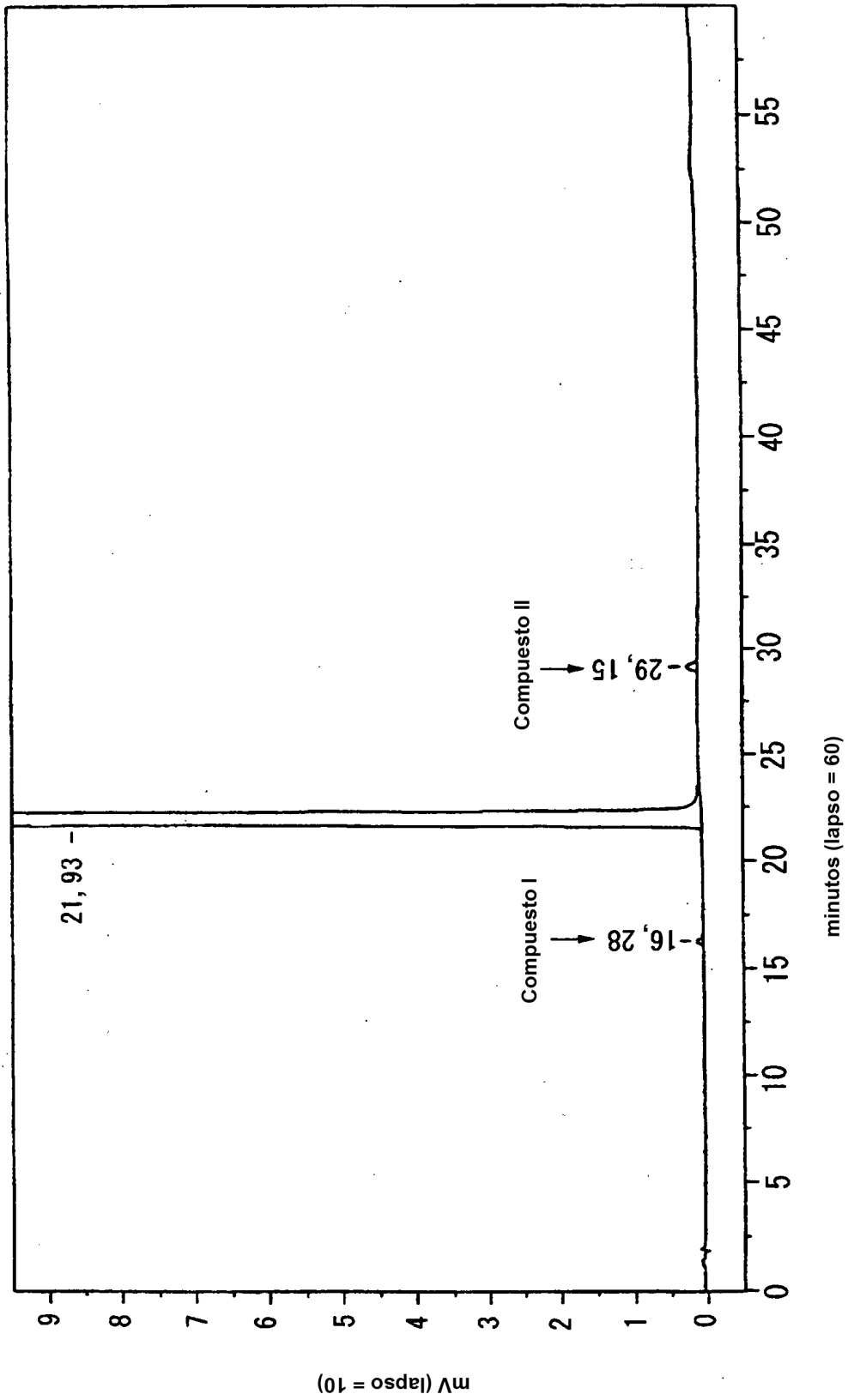


FIGURA 1