

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 194**

51 Int. Cl.:

C07D 311/58 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

C12P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2013 PCT/JP2013/055729**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13129661**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013 E 13755532 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2821404**

54 Título: **Derivado de cromano**

30 Prioridad:

02.03.2012 JP 2012046893

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

07.04.2020

73 Titular/es:

**TMS CO. LTD. (100.0%)
211-10 Momura
Inagi-shi, Tokyo 206-0804, JP**

72 Inventor/es:

**HASUMI, KEIJI;
SUZUKI, ERIKO;
NISHIMURA, YUUICHI;
KITANO, YOSHIKAZU;
HASEGAWA, KEIKO;
NISHIMURA, NAOKO y
TSUJIHARA, KOHTA**

74 Agente/Representante:

SAHUQUILLO HUERTA, Jesús

ES 2 753 194 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

Derivado de Cromano

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención está relacionada con un derivado de cromano

10 **Estado de la técnica anterior**

[0002] Los compuestos de *Stachybotrys microespora* triprenil fenol (SMTF) pertenecen a un grupo de compuestos que son producidos por hongos filamentosos y tienen un esqueleto de triprenil fenol, y se sabe que tienen una actividad que mejora la trombólisis y una actividad inhibidora de la angiogénesis (por ejemplo, véase la solicitud de patente japonesa publicada (JP-A) No. 2004-224737, la patente japonesa No. 4313049, y la publicación internacional No. WO 2007/111203). Con respecto a la actividad de mejora de la trombólisis, se ha sugerido un mecanismo de acción en el que los compuestos SMTF inducen un cambio conformacional en el plasminógeno y, como resultado, aumentan la susceptibilidad del plasminógeno al t-PA y mejoran la unión del plasminógeno a los trombos, mejorando así la trombólisis (por ejemplo, véase la Carta de FEBS de 1997; 418: 58-62). Se espera que los compuestos SMTF sirvan como un agente terapéutico para el accidente cerebrovascular trombótico (por ejemplo, ver N. -S. Arch. Pharmacol., 382, 245-253 (2010)), un agente citoprotector (por ejemplo, véase la publicación internacional No. WO 2011 / 004620).

[0003] Los compuestos SMTF tienen una fracción de geranilmetilo, una fracción tricíclica γ -lactama que contiene un anillo γ -lactama, y una fracción de cadena lateral ligada al átomo de nitrógeno del anillo lactama. Se sugiere que la actividad como modulador de plasminógeno depende de la estructura de la fracción de la cadena lateral ligada al átomo de nitrógeno del anillo de lactama, de entre las fracciones descritas anteriormente (por ejemplo, véase J. Antibiot., 63, 589-593(2010)). EP2000540A2 revela un método para producir un compuesto de triprenil fenol cultivando un hongo filamentoso usando un medio restringido y luego usando un medio de producción. Yuriko C., Nozawa et al.: "Stachybotrin C and Parvisporin novel neuritogenic compounds II. Structure determination", The Journal of Antibiotics, 1 de enero de 1997, páginas 641-645, revela el análisis de la estructura de la estaquibotrina C aislada del caldo de cultivo de *Stachybotrys parvispora* F4708. Chikara Shinohara et al.: "Staplabin, a novel fungal triprenyl phenol which stimulates the binding of plasminogen to fibrin and U937 cells", Journal of Antibiotics, Japan Antibiotics Research Association, Tokyo, vol. 49, no. 10, 25 de octubre de 1996, páginas 961-966, revela que un compuesto de triprenil fenol para hongos aislado a partir de un cultivo de la microespora de *Stachybotrys* IFO30018 estimula la unión del plasminógeno a la fibrina y a las células U937.

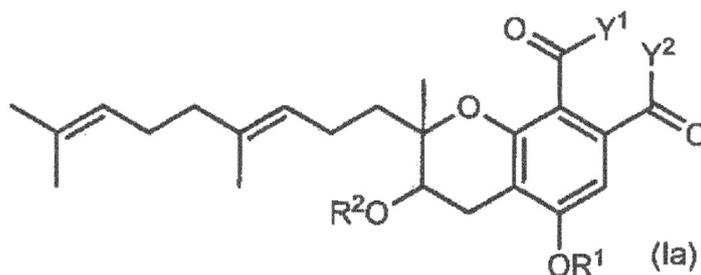
RESUMEN DE INVENCIÓN40 **Problema técnico**

[0004] Hasta ahora, los compuestos SMTF se han obtenido como metabolitos de hongos filamentosos en presencia de un compuesto amínico que sirve como precursor de la fracción de la cadena lateral ligada al átomo de nitrógeno del anillo de lactama. En tal método en el que se utilizan hongos filamentosos, hay casos en los que los compuestos SMTF que tienen una estructura deseada en una fracción de cadena lateral ligada al átomo de nitrógeno del anillo de lactama son difíciles de obtener.

[0005] Un objeto de la invención presente es la provisión de un derivado de cromano que permite la producción de un compuesto SMTF con una estructura deseada, y un método de producción de un compuesto SMTF usando el derivado de cromano.

Solución al problema

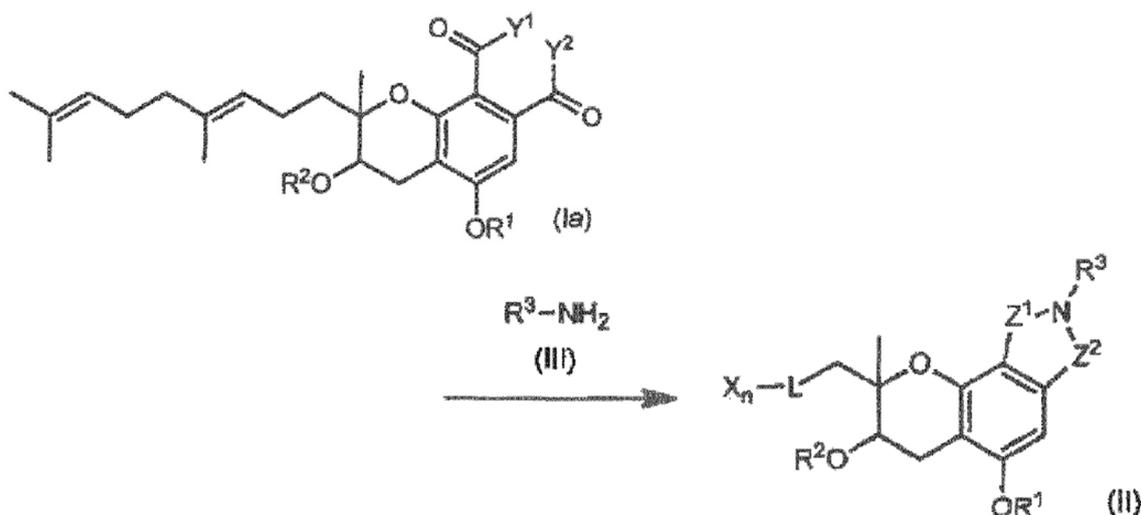
[0006] Los medios específicos para lograr el objetivo incluyen los siguientes aspectos.
<1> Un derivado del cromano que es un compuesto representado por la siguiente Fórmula (1a):



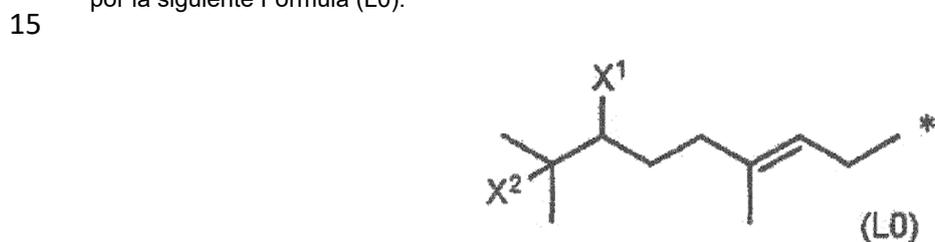
donde, en la Fórmula (Ia), cada uno de Y¹ y Y² independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, o un átomo halógeno; cada una de las R¹ y R² independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, o un grupo carbamoilo.

5 <2> El derivado de cromano según <1>, en el que cada uno de Y¹ e Y² representa un átomo de hidrógeno.

<3> Un método de producción de un compuesto representado por la siguiente Fórmula (II), el método que comprende un paso de permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula (Ia) reaccione con un compuesto amínico representado por la siguiente Fórmula (III) en presencia de un disolvente sin depender de hongos filamentosos.



10 donde, en las fórmulas, cada uno de Y¹ y Y² independientemente representa un átomo de hidrógeno; cada uno de R¹ y R² independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, o un grupo carbamoilo; X_n-L- representa un grupo representado por la siguiente Fórmula (L0):



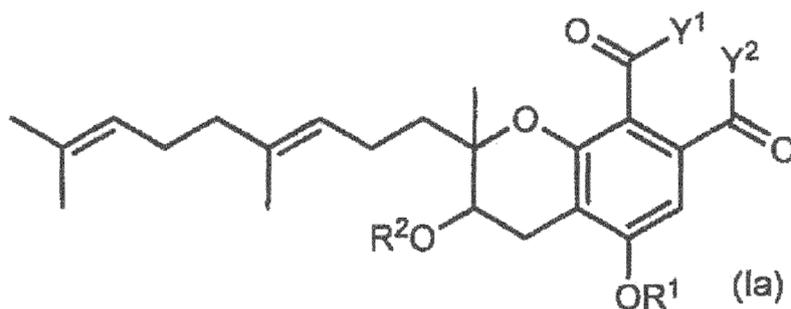
20 donde, en la Fórmula (L0), X¹ y X² se enlazan entre sí para formar un único enlace, y * indica una posición de enlace; Z¹ representa un grupo metileno, y Z² representa un grupo carbonilo; y R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico. Otras incorporaciones se revelan en las reivindicaciones dependientes

Efectos ventajosos de la invención

25 [0007] De acuerdo con la invención, se puede proporcionar un derivado de cromano que permita la producción de un compuesto SMTF que tenga una estructura deseada, y un método de producción de un compuesto SMTF que utilice el derivado de cromano.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

30 [0008] El derivado de cromano según la invención es un compuesto representado por la siguiente Fórmula (Ia). La posesión de una estructura específica representada por la Fórmula (Ia) permite la producción eficiente de compuestos SMTF con estructuras deseadas. Entre los compuestos representados por la Fórmula (Ia), un compuesto en el que cada uno de Y¹ y Y² representa un átomo de hidrógeno puede encontrarse en un producto de cultivo de un hongo filamentosos (como *S. microspora*). Más allá, por dejar el compuesto representado por Fórmula (Ia) en que cada de Y¹ y Y² representa un átomo de hidrógeno para contactar con un compuesto de amina, un compuesto de SMTF que corresponde al compuesto de amina puede ser obtenido no enzimáticamente. Por consiguiente, el compuesto representado por la Fórmula (Ia) en el que cada uno de los Y¹ e Y² representa un átomo de hidrógeno puede considerarse como un intermediario directo en la producción de un compuesto SMTF por un hongo filamentosos.



En la Fórmula (la), cada uno de Y^1 y Y^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo arilo, un grupo acilo o un átomo de halógeno; cada uno de R^1 y R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo alcoxi-carbonilo, un grupo ariloxicarbonilo o un grupo carbamoilo.

5

[0009] Algunos de los compuestos representados por la Fórmula (la) tienen uno o más átomos de carbono o centros asimétricos en sus estructuras, y posiblemente tienen dos o más isómeros ópticos. El alcance de la invención también abarca todos los isómeros ópticos individuales y cualquiera mezcla en las que dichos isómeros ópticos están contenidos en cualquier proporción. Algunos de los compuestos representados por la Fórmula (la) tienen dos o más isómeros geométricos debido a la presencia de una doble unión carbono-carbono en sus estructuras. El alcance de la invención también abarca cualquier mezcla en la cual dichos isómeros geométricos están contenidos en cualquier proporción.

10

[0010] Ejemplos del átomo de halógeno representado por cualquiera de los Y^1 o Y^2 incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Entre estos, el átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un átomo de bromo, y más preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo.

15

[0011] El grupo alquilo en el grupo alcoxi representado por cualquiera de Y^1 o Y^2 puede ser un grupo alquilo de cadena recta, un grupo alquilo de cadena ramificada o un grupo alquilo cíclico. El número de carbono del grupo alquilo no es particularmente limitado. El grupo alquilo es, por ejemplo, un grupo alquilo habiendo de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo habiendo de 1 a 8 átomos de carbono, y más preferiblemente un grupo alquilo habiendo de 1 a 4 átomos de carbono.

20

25

[0012] El grupo alquilo puede tener un sustituto. Ejemplos del sustituyente incluyen un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alcoxi, y un grupo ariloxi. El número de sustituyentes y posiciones de sustitución de este en el grupo alquilo no son particularmente limitados, siempre y cuando la sustitución sea posible.

30

[0013] Ejemplos específicos del grupo alcoxi representados por cualquiera de los grupos Y^1 o Y^2 incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo hexiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo octiloxi, un grupo etilhexiloxi, un grupo deciloxi, y un grupo dodecoloxi.

35

[0014] El grupo arilo en el grupo ariloxi está representado por cualquiera de los Y^1 o Y^2 es preferiblemente un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y aún más preferiblemente un grupo fenilo. El grupo arilo puede tener un sustituyente. Ejemplos específicos del sustituyente incluyen aquellos mencionados como ejemplos específicos del sustituyente en el grupo alquilo. El número de sustituyentes y las posiciones de sustitución de los mismos en el grupo arilo no están particularmente limitados, siempre que la sustitución sea posible. El grupo arilo puede formar un anillo condensado junto con un anillo alifático.

40

[0015] Ejemplos específicos del grupo ariloxi representado por cualquiera de los grupos Y^1 o Y^2 incluyen un grupo fenoxi, un grupo naftaloxi y un grupo antracenoloxi.

45

[0016] El grupo alquilo representado por cualquiera de las R^1 o R^2 tiene la misma definición y las mismas realizaciones preferibles que el grupo alquilo en el grupo alquilo representado por Y^1 o Y^2 . El grupo arilo representado por cualquiera de los grupos R^1 o R^2 tiene la misma definición y las mismas realizaciones preferibles que el grupo arilo del grupo ariloxi representado por Y^1 o Y^2 .

50

[0017] Ejemplos específicos del grupo alquilo representado por cualquiera de los R^1 o R^2 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propílico, un grupo isopropílico, un grupo butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo ciclohexilo, un grupo octilo, un grupo etilhexilo, un grupo decilo y un grupo dodecilo. Ejemplos específicos del grupo alquilo representado por cualquiera de las R^1 o R^2 extra incluyen sustituyentes del

55

grupo alquilo como un grupo bencilo, un grupo fenético, un grupo metoximetilo, y un grupo metoxietoximetilo.

[0018] Ejemplos específicos del grupo arilo representado por cualquiera de las R¹ o R² incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo antracenoilo.

5 [0019] El grupo acilo representado por cualquiera de las R¹ o R² puede ser un grupo alquilo carbonilo o un grupo arilo carbonilo. El grupo alquilo en el grupo alquilo carbonilo tiene la misma definición y la misma preferible materialización como el grupo alquilo en el grupo alcoxi representado por Y¹ o Y². El grupo arilo en el grupo arilo carbonilo tiene la misma definición y las mismas materializaciones preferibles que el grupo arilo en el grupo ariloxi representado por Y¹ o Y².

[0020] Ejemplos específicos del grupo acilo representado por cualquiera de las R¹ o R² incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butanoilo y un grupo benzoilo.

15 [0021] El grupo alquilo en el grupo alquilocarbonilo representado por cualquiera de las R¹ o R² tiene la misma definición y las mismas materializaciones preferibles que el grupo alquilo en el grupo alcoxi representado por Y¹ o Y². El grupo arilo en el grupo arilocarbonilo representado por cualquiera de las R¹ o R² tiene la misma definición y las mismas materializaciones preferibles que el grupo arilo en el grupo ariloxi representado por Y¹ o Y².

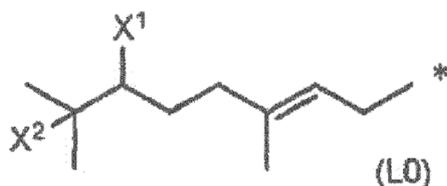
20 [0022] Ejemplos específicos del grupo alquilocarbonilo representado por cualquiera de las R¹ o R² incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo y un grupo t-butiloxicarbonilo. Ejemplos específicos del grupo arilocarbonilo incluyen un grupo fenoxicarbonilo.

25 [0023] El grupo carbamoilo representado por cualquiera de las R¹ o R² puede tener un grupo alquilo o un grupo arilo en el átomo de nitrógeno de este. En un caso en que el grupo carbamoilo tenga un grupo alquilo o un grupo arilo en el átomo de nitrógeno de este, el grupo alquilo tiene la misma definición y la misma preferible materialización que el grupo alquilo en el grupo alcoxi representado por Y¹ o Y², y el grupo arilo tiene la misma definición y las mismas preferibles materializaciones que el grupo arilo en el grupo ariloxi representado por Y¹ o Y².

30 [0024] Ejemplos específicos del grupo carbamoilo representado por cualquiera de las R¹ o R² incluyen un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo y un grupo fenilcarbamoilo.

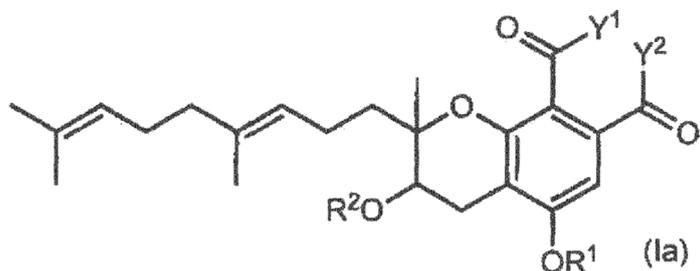
35 [0025] En la Fórmula (Ia), es preferible que cada uno de las Y¹ e Y² represente independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, es más preferible que cada uno de las Y¹ e Y² represente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilado, y es aún más preferible que cada uno de Y¹ e Y² represente un átomo de hidrógeno. Es preferible que cada una de las R¹ y R² represente independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo acilo, es más preferible que cada una de las R¹ y R² represente independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o un grupo acilo, y es aún más preferible que cada una de las R¹ y R² represente un átomo de hidrógeno.

[0026] El grupo representado por -L-X_n en la Fórmula (II) incluye un grupo representado por la siguiente Fórmula (L0)



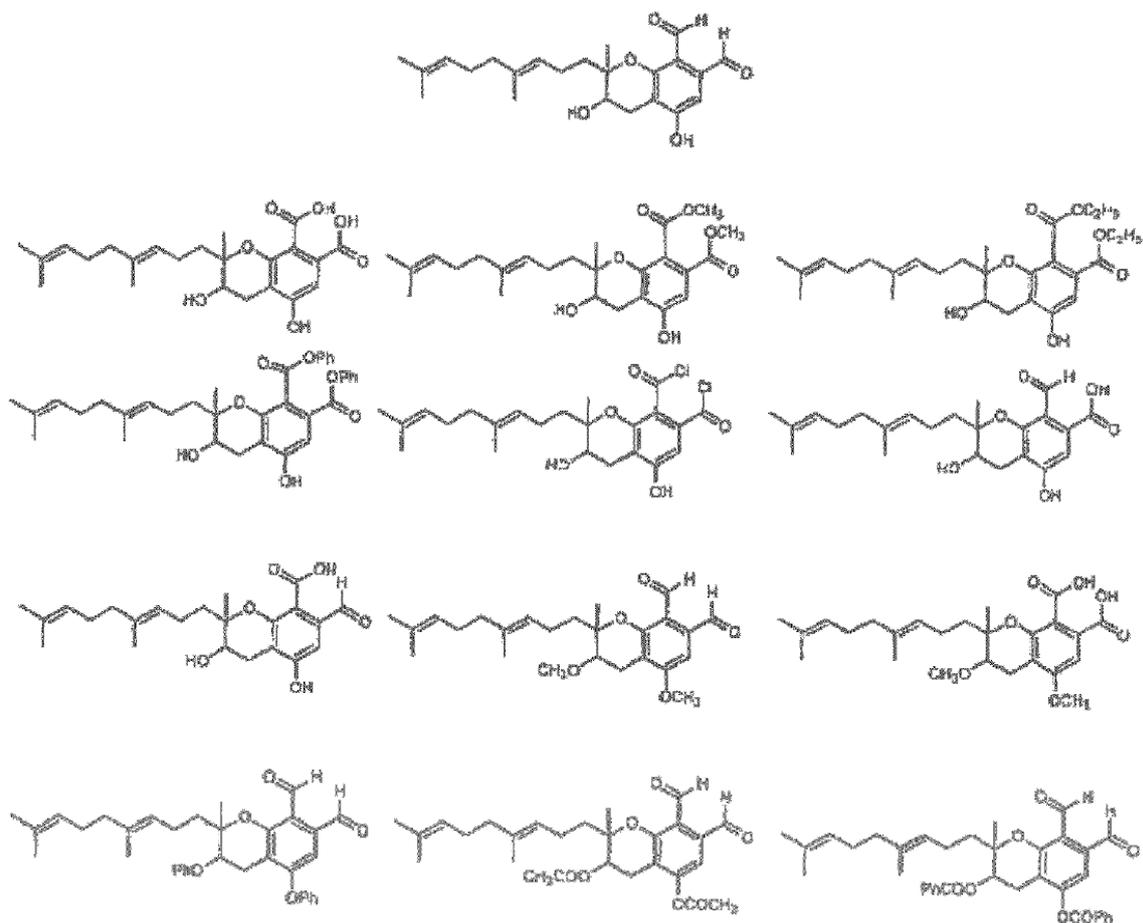
45 [0027] En la Fórmula (L0), X¹ y X² se enlazan entre sí para formar un único enlace. Aquí, "*" en las fórmulas anteriores indica una posición de enlace.

50 [0028] El grupo representado por -L-X_n en la Fórmula (II) es un grupo representado por la Fórmula (L0) en el que X¹ y X² están unidos entre sí para formar un único enlace.



5 [0029] En la Fórmula (1a), Y¹, Y², R¹ y R² tienen la misma definición que Y¹, Y², R¹ y R² en la Fórmula (1a), respectivamente. En la Fórmula (1a), cada uno de los Y¹ y Y² representa preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y más preferiblemente un átomo de hidrógeno. Es preferible que cada una de las R¹ y R² represente independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo acilo, es más preferible que cada una de las R¹ y R² represente independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, y es aún más preferible que cada una de las R¹ y R² represente un átomo de hidrógeno.

10 [0030] A continuación, se muestran ejemplos específicos del compuesto representado por la Fórmula (1a), pero la invención no está limitada a ello.



15 [0031] El compuesto representado por la Fórmula (1a) puede sintetizarse mediante un método de síntesis normalmente empleado. Alternativamente, el compuesto representado por la Fórmula (1a) puede obtenerse a partir de un producto de cultivo de un hongo filamentoso. Más específicamente, un compuesto representado por la Fórmula (1a) en el que cada uno de los Y¹, Y², R¹ y R² representa un átomo de hidrógeno (en lo sucesivo denominado "Pre-SMTF") puede obtenerse mediante un proceso de purificación, como la extracción con disolvente, la cromatografía en columna de gel de sílica o la HPLC en fase inversa, utilizando un producto de cultivo de un hongo filamentoso obtenido mediante cultivo con un contenido reducido de compuesto amínico.

20 [0032] En el caso de obtener un compuesto representado por la Fórmula (1a) (preferiblemente Pre-SMTF) a partir de un producto cultivado de un hongo filamentoso, el hongo filamentoso a utilizar se selecciona a partir de hongos filamentosos pertenecientes al género *Stachybotrys*. Un hongo filamentoso preferible que pertenece al género

Stachybotrys es, por ejemplo, la microespora de Stachybotrys, y la cepa IFO30018 de S. microespora es más preferible.

5 [0033] Con respecto a los métodos de cultivo de un hongo filamentoso, se puede hacer referencia a la divulgación de la Publicación Internacional N.º WO 2007/111203, por ejemplo. El medio de cultivo para cultivar un hongo filamentoso no es particularmente limitado, y puede ser seleccionado apropiadamente de medios de cultivo empleados habitualmente. Por ejemplo, un medio que contiene un azúcar, un extracto de levadura, una sal inorgánica, etc. puede utilizarse como medio de cultivo para cultivar un hongo filamentoso. El pH del medio de cultivo puede ser, por ejemplo, de 3 a 9, y preferiblemente de 5 a 6. El medio de cultivo preferentemente tiene un contenido suprimido de compuesto amínico en el medio de cultivo. El contenido de compuesto amínico en el medio de cultivo es preferiblemente 0,5% en masa o menos. Desde el punto de vista del crecimiento de los hongos, el rendimiento y la selectividad de la producción, el contenido de compuesto amínico en el medio de cultivo es preferiblemente del 0,01% en masa al 0,5% en masa, y más preferiblemente del 0,1% en masa al 0,3% en masa. Las condiciones de cultivo pueden seleccionarse adecuadamente de acuerdo con, por ejemplo, la escala de cultivo. Por ejemplo, la temperatura del cultivo puede ser de 4°C a 50°C, preferiblemente de 15°C a 37°C, más preferiblemente de 20°C a 30°C, y aún más preferiblemente a temperatura ambiente (25°C). El tiempo de cultivo es de 1 día a 8 días y, desde el punto de vista del rendimiento, preferiblemente de 3 días a 6 días.

20 [0034] En el caso de que se cultive un hongo filamentoso utilizando un medio líquido, es preferible realizar un cultivo de fermentación o un cultivo por agitación. Las condiciones para la cultura de agitación pueden ser seleccionadas apropiadamente de acuerdo con, por ejemplo, la escala de cultivo. Por ejemplo, en el caso de un agitador rotativo TB-25S (amplitud de agitación de 70 mm) fabricado por Takasaki Sci. Instru. Corp. asumiendo que el volumen medio es de 100 ml en un matraz de 500ml, el cultivo por agitación puede realizarse a una velocidad de rotación de 30 rpm (min^{-1}) a 240 rpm (min^{-1}), preferiblemente de 160 rpm (min^{-1}) a 200 rpm (min^{-1}).

25 [0035] Ejemplos de métodos para obtener el compuesto representado por la Fórmula (I) a partir del producto de cultivo utilizando la extracción por disolvente incluyen un método de centrifugación del producto de cultivo y la recuperación de células del hongo filamentoso, y luego la adición de un disolvente al mismo y la realización de ultrasonidos. El disolvente puede ser seleccionado, sin limitación particular, de disolventes capaces de disolver el compuesto representado por la Fórmula (Ia). Ejemplos de tales disolventes incluyen disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo o propionitrilo; y disolventes de cetona tales como acetona o metiletilcetona. Entre ellos, en términos de eficacia de extracción, es preferible utilizar al menos uno seleccionado del grupo formado por disolventes de nitrilo y disolventes de cetona.

35 [0036] El compuesto extraído con disolvente representado por la Fórmula (Ia) (preferiblemente Pre-SMTF) puede someterse a un tratamiento de purificación como la cromatografía de columna de gel de silicón o la HPLC en fase inversa. Los métodos para el tratamiento de purificación podrán seleccionarse, según proceda, de entre los métodos de purificación empleados habitualmente.

40 [0037] Entre los compuestos representados por la Fórmula (Ia), pueden obtenerse compuestos distintos del compuesto en el que cada una de las Y^1 e Y^2 representa un átomo de hidrógeno, por ejemplo, mediante un método de síntesis normalmente empleado para el Pre-SMTF. Más específicamente, un compuesto representado por la Fórmula (Ia) en la cual por lo menos una de las Y^1 o Y^2 representa un grupo hidroxilo y puede ser obtenido oxidando un grupo de aldehídos o grupos de aldehídos de Pre-SMTF. Las condiciones para la oxidación del grupo o grupos de aldehídos no son particularmente limitadas, y pueden ser seleccionadas apropiadamente de entre los métodos de oxidación normalmente empleados. Además, realizando una reacción de esterificación de alquilo, una reacción de esterificación de arilo, o una reacción de halogenación en el compuesto en el que al menos uno de los Y^1 o Y^2 representa un grupo hidroxilo permite la obtención de un compuesto en el que al menos uno de Y^1 o Y^2 representa un grupo alquilo, un grupo arilo, o un átomo de halógeno, respectivamente. Las condiciones para estas reacciones no son particularmente limitadas y pueden ser seleccionadas apropiadamente de entre las condiciones normalmente empleadas para las reacciones de síntesis.

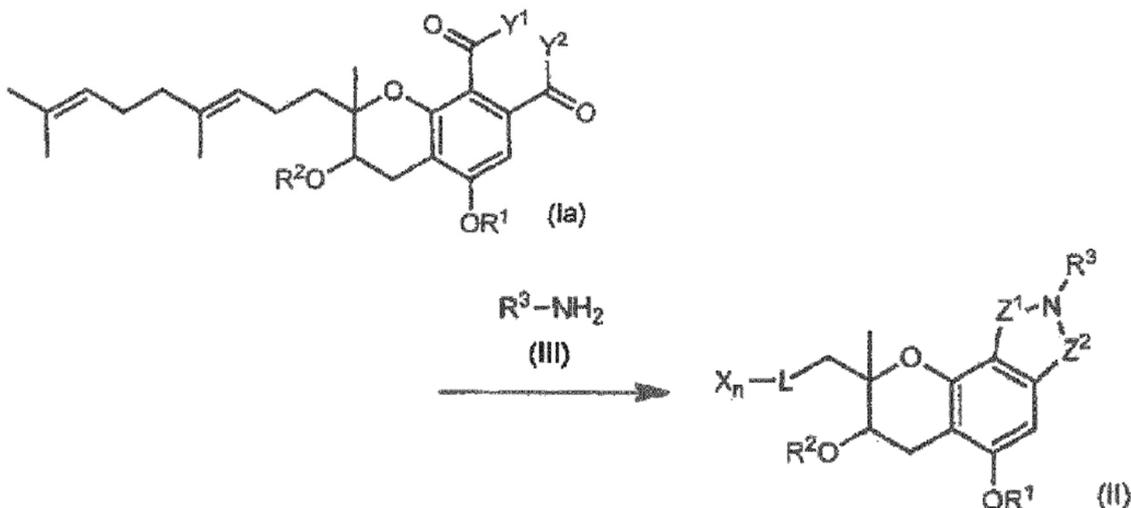
55 [0038] En el caso de que al menos uno de los R^1 o R^2 en el compuesto representado por la Fórmula (Ia) represente un átomo de hidrógeno, el grupo hidroxilo correspondiente puede convertirse en un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aciloxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo o un grupo carbamoilo mediante métodos de síntesis de uso común.

60 [0039] El compuesto representado por la Fórmula (Ia) puede utilizarse para la producción de varios compuestos SMTF. Es decir, un método de producción de un compuesto representado por Fórmula (II) según la invención incluye un proceso de condensación de dejar el compuesto representado por la Fórmula siguiente (Ia) y un compuesto de amina representado por la Fórmula siguiente (III) para reaccionar con cada uno otro. El método de producción podrá incluir, además, otros procesos adicionales, como un proceso de purificación, si es necesario.

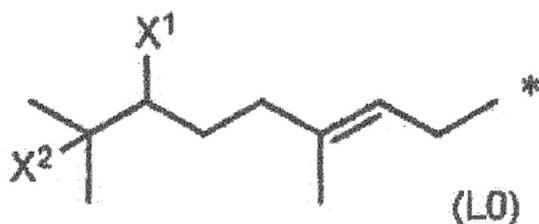
65 [0040] Utilizando el compuesto representado por la Fórmula (Ia) como precursor, los compuestos SMTF representados por la Fórmula (II) que tienen estructuras deseadas pueden ser producidos eficientemente. Además, dado que los compuestos SMTF pueden producirse sin depender de hongos filamentosos, los compuestos SMTF

que son difíciles de producir mediante métodos de producción que utilizan hongos filamentosos pueden producirse de una manera simple y fácil.

- 5 [0041] Es decir, otro aspecto de la invención se relaciona con un método de producir un compuesto representado por la siguiente Fórmula (II), el método comprende un paso de permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula (Ia) reaccione con un compuesto amínico representado por la siguiente Fórmula (III) en presencia de un disolvente sin depender de hongos filamentosos:



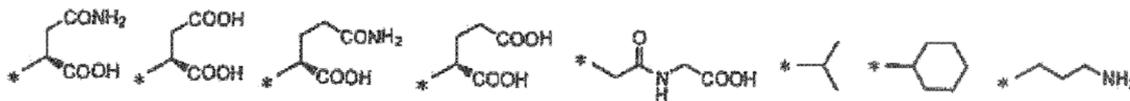
- 10 donde, en las fórmulas, cada uno de los Y¹ y Y² independientemente representa un átomo de hidrógeno; cada una de las R¹ y R² independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, o un grupo carbamoilo; X_n-L- representa un grupo representado por la siguiente Fórmula (L0):



- 15 donde, en la Fórmula (L0), X¹ y X² se enlazan entre sí para formar un único enlace, y * indica una posición de enlace; Z¹ representa un grupo metileno, y Z² representa un grupo carbonilo; y R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico.

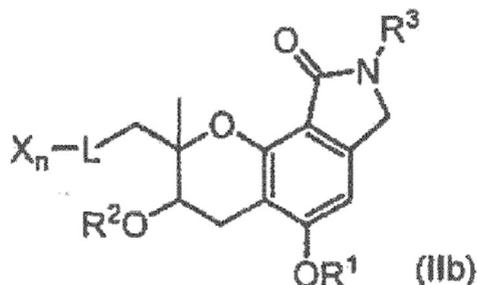
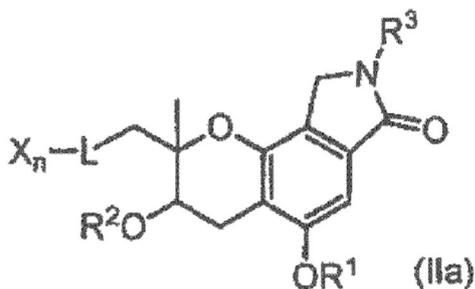
- 20 [0042] Y¹, Y², R¹, R², L, X, y n en las fórmulas tienen las mismas definiciones y las mismas materializaciones preferibles que Y¹, Y², R¹, R², L, R², X, y n en la Fórmula (Ia) y Fórmula (II) descritas anteriormente, respectivamente. R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo heterocíclico. El grupo alquilo, el grupo arilo, y el grupo heterocíclico que R³ puede representar pueden ser libremente seleccionados, sin limitación particular, de aquellos capaces de formar un compuesto amina. El grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo heterocíclico que R³ puede representar pueden tener un sustituyente. Ejemplos del sustituyente en el grupo alquilo, el grupo arilo, y el heterocíclico grupo que R³ puede representar incluye un grupo
- 25 alquilo, un grupo alcoxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo carboxilo, un grupo de ácido sulfónico, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo amida, un grupo sulfonamida, y un átomo de halógeno. Estos sustituyentes pueden tener un sustituyente adicional, si es posible, y los ejemplos del sustituyente adicional en el caso de la sustitución de los sustituyentes descritos anteriormente son los mismos que los de los sustituyentes descritos anteriormente.

- 30 [0043] Ejemplos específicos del compuesto representado por la Fórmula (II) incluyen los compuestos SMTF descritos en la Publicación Internacional No. WO 2011/004620 y los compuestos en los que R³ representa cualquiera de las siguientes fórmulas químicas. Aquí, "*" en las fórmulas indica una posición de enlace.

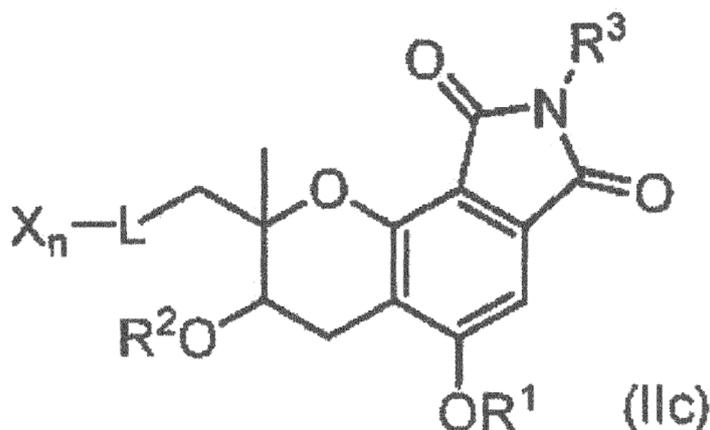


[0044] En el proceso de condensación, las condiciones para reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (Ia) y el compuesto amina representado por la Fórmula (III) no son particularmente limitadas, y pueden seleccionarse apropiadamente de las condiciones de reacción empleadas habitualmente. Por ejemplo, la condición para reaccionar de un compuesto representado por la Fórmula (Ia) en la cual cada uno de los Y¹ y Y² representa un átomo de hidrógeno y el compuesto amina representado por la Fórmula (III) puede ser una condición neutra o una condición ácida. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente o en ausencia de un disolvente. La temperatura de reacción y el tiempo de reacción pueden seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la reactividad entre el compuesto representado por la fórmula (Ia) y el compuesto amina representado por la fórmula (III).

[0045] Reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (Ia) en la cual cada uno de Y¹ y Y² representa un átomo de hidrógeno y el compuesto amínico representado por la Fórmula (III) que permite la producción eficiente de compuestos representados por la siguiente Fórmula (IIa) y compuestos representados por la siguiente Fórmula (IIb). En las siguientes fórmulas, R¹ a R³, L, X y n tienen las mismas definiciones y las mismas realizaciones preferibles que las descritas anteriormente.



[0046] Reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (Ia) en la cual cada uno de los Y¹ y Y² representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi o un átomo de halógeno y el compuesto amina representado por la Fórmula (III) permite la producción eficiente de compuestos representados por la siguiente Fórmula (IIc). En la siguiente fórmula, R¹ a R³, L, X y n tienen las mismas definiciones y realizaciones preferibles que las descritas anteriormente.



[0047] Por ejemplo, las condiciones de reacción normalmente empleadas para las reacciones de imidización pueden aplicarse como condiciones para la reacción entre el compuesto representado por la Fórmula (Ia) en la que cada uno de los Y¹ e Y² representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi o un átomo de halógeno y el compuesto amina representado por la Fórmula (III). La reacción de imidización puede ser conducida en la presencia de un disolvente o en la ausencia de un disolvente. Si es necesario, se puede utilizar un catalizador reactivo como un ácido o una sal.

[0048] La proporción del compuesto representado por la Fórmula (Ia) y el compuesto amina representado por la Fórmula (III) que se utilizará en el proceso de condensación no es particularmente limitado, siempre y cuando se

pueda obtener el compuesto deseado representado por la Fórmula (II). Por ejemplo, la proporción del compuesto representado por la Fórmula (III) al compuesto representado por la Fórmula (Ia) es preferiblemente 0,8 o más, más preferiblemente 1,0 o más, y aún más preferiblemente de 1,0 a 3,0.

- 5 [0049] En el caso de que el compuesto representado por la Fórmula (Ia) y el compuesto amina representado por la Fórmula (III) reaccionen en presencia de un disolvente, el disolvente no estará particularmente limitado siempre que pueda disolver al menos una parte de la cantidad del compuesto representado por la Fórmula (Ia) y al menos una parte de la cantidad del compuesto amínico representado por la Fórmula (III). Ejemplos del disolvente incluyen: agua; disolventes alcohólicos como metanol y etanol; disolventes de cetona como acetona y metiletilcetona; disolventes de éster como acetato de etilo; disolventes éteres como éter dietílico, éter isopropílico y tetrahidrofurano; y disolventes polares apropiados como dimetilformaldehído, dimetilacetoamida y dimetilsulfoxido. El compuesto amina descrita anteriormente también se puede utilizar como disolvente. Estos disolventes pueden ser usados solos, o en combinación de dos o más de ellos.
- 10
- 15 [0050] La temperatura de reacción y el tiempo de reacción en el proceso de condensación pueden seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la reactividad del compuesto representado por la Fórmula (Ia) y el compuesto amínico representado por la Fórmula (III), y por ejemplo, puede adoptarse una temperatura de reacción de -20°C a 200°C y un tiempo de reacción de 10 minutos a 6 horas.

- 20 [0051] El método de producción de un compuesto representado por la Fórmula (II) puede incluir además un proceso de purificación. El proceso de purificación no es particularmente limitado, siempre que pueda extraer el compuesto representado por la Fórmula (II) de los productos de reacción del compuesto representado por la Fórmula (Ia) y el compuesto representado por la Fórmula (III), y el proceso de purificación puede seleccionarse adecuadamente de entre los métodos de purificación empleados habitualmente. Ejemplos específicos del método de purificación incluyen la extracción por disolvente, recristalización, destilación, cromatografía en columna y HPLC en fase inversa.
- 25

EJEMPLOS

- 30 [0052] En adelante, la invención se describe más específicamente con referencia a ejemplos, pero la invención no se limita a estos ejemplos. Aquí, "%" se basa en la masa, a menos que se especifique lo contrario.

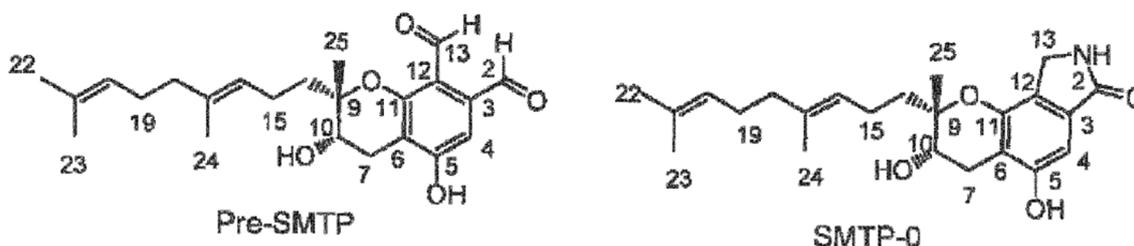
Ejemplo 1

Preparación de Pre-SMTF

- 35 [0053] La cepa de microespora de *Stachybotrys* IFO30018 (NBRC30018) se compró al Instituto de Fermentación de Osaka.
- 40 [0054] 0,5% p/v de peptona, 0,3% p/v de extracto de levadura y 0,1% p/v de MgSO₄·7H₂O se disolvieron en agua, y el pH de la sustancia resultante se ajustó a 7,0, preparando así el agua para la rehidratación.
- [0055] 5% p/v de harina de avena y 2% p/v de agar se disolvieron en agua, preparando así un agar de harina de avena.
- 45 [0056] 4% p/v de glucosa, 0,5% p/v de harina de soja, 0,3% p/v de polipéptido de soja, 0,3% p/v de extracto de levadura y 0,01% p/v de antiespumante (CB442, fabricado por la corporación NOF) se disolvieron en agua, y el pH de la sustancia resultante se ajustó a 5,8, lo que preparó un medio de precultivo.
- 50 [0057] 5% p/v de sacarosa, 0,1% p/v de extracto de levadura, 0,7% p/v de KNO₃, 1,5% p/v de K₂HPO₄, 0,05% p/v de MgSO₄·7H₂O, 0,05% p/v de KCl, 0,00025% p/v de CoCl₂·6H₂O, 0,0015% p/v de FeSO₄·7H₂O, 0,00065% w/v de CaCl₂·2H₂O, y 0,01% v/v de agente antiespumante (CB442, fabricado por Corporación NOF) se disolvieron en agua, y el pH de la sustancia resultante se ajustó a 5,8, preparando así un medio de cultivo principal.
- 55 [0058] A las células secadas en L de la microespora IFO30018 de *Stachybotrys*, se agregaron 250 µL de agua para rehidratación y se suspendieron. 25µL de la suspensión se rayó en una pendiente de agar de harina de avena y luego se sometió a cultivo estático a 25°C durante 5 días o más. Posteriormente, las células cultivadas se inocularon en 100 ml (por frasco cónico) del medio de precultivo y se sometieron a un cultivo agitado (180 rpm, 25°C) durante 4 días, obteniendo así una solución de precultivo. Se inocularon 5 ml de la solución de precultivo en 100 ml del medio de cultivo principal y se sometió a un cultivo agitado (180 rpm, 25°C) durante 5 días, obteniendo así una solución de cultivo.
- 60
- [0059] Se centrifugaron 1,5 L de la solución de cultivo obtenida (de 2.500 a 3.000×g, 20 minutos) y se descartó el sobrenadante. Se añadieron 300 ml de acetonitrilo a las células restantes y la mezcla se sometió a sonicación. La solución del extracto se recogió por filtración por succión. Posteriormente, las células, que eran residuos de filtración, se recogieron mediante raspado del filtro, se añadieron 150 ml de acetonitrilo a las células y éstas fueron
- 65

sometidas a sonicación. La solución del extracto se recogió por filtración por succión. De esta manera, se recogió un total de 450 ml de solución de extracción (en lo sucesivo denominada "solución de extracto Pre-SMTF").

5 [0060] El acetonitrilo se destiló del extracto obtenido y 4,6 g del residuo resultante se sometieron a cromatografía en columna de gel de sílica. Específicamente, la columna se lavó con 1 L de n-hexano, y luego se realizó la elución con n-hexano y acetato de etilo (en una proporción de 4:1, que luego se cambió a 3:2, en una cantidad de 4,6 L en cada uno de los pasos de elución). Se recogió la fracción eluida con n-hexano y acetato de etilo en una proporción de 3:2 y se destiló el disolvente, obteniendo así un residuo oleoso amarillo. Este residuo se disolvió en acetoneitrilo, se trató con un LICHROLUT RP-18 (fabricado por Merck & CO. Inc.) y luego se purificó mediante fraccionamiento por HPLC (caudal: 25 ml/min, temperatura de la columna: 40°C) utilizando una columna de ODS (INERTSIL PREP-ODS, 30 mm-diámetro × 250 mm; fabricado por GL Sciences Inc.). Utilizando (A) la solución acuosa de ácido fórmico al 0,1% y (B) acetoneitrilo como fase móvil, la elución se realizó con un gradiente lineal de (B) acetoneitrilo que aumentó del 50% en volumen al 100% en volumen en 30 minutos. La fracción que contiene la sustancia objetivo se concentró y secó, obteniendo así 24,8 mg de Pre-SMTF representados por la siguiente fórmula. Aquí, los índices en las siguientes fórmulas químicas indican los números de posición del carbono.



Análisis de las características fisicoquímicas y de la estructura del Pre-SMTF

20 [0061] El espectro ultravioleta (espectro UV) fue medido con un espectrómetro modelo 320 (fabricado por Hitachi High-Technologies Corporation) usando acetoneitrilo como disolvente.

25 [0062] El espectro infrarrojo (espectro IR) fue medido con un espectrómetro JIR-WINSPEC (fabricado por JEOL Ltd.) usando el método NaCl.

[0063] El espectro de masas (espectro MALDI-TOF-MS) fue medido con un espectrómetro VOYAGER DE STR (fabricado por Applied Biosystems) utilizando como matriz α -cyano-4-hidroxicinnámico acid.

30 [0064] El espectro de resonancia magnética nuclear (espectro de RMN) fue medido con un espectrómetro ALFA-600 (fabricado por JEOL Ltd.) usando acetona- d_6 (fabricado por Acros Organics). Además del espectro 1H y ^{13}C , que suelen ser medidos, el espectro HMQC (Hetero-nuclear Multiple Quantum Coherence) y el espectro HMBC (Hetero-nuclear Multiple-Bond Connectivity) también fueron medidos como 1H - ^{13}C espectros de RMN de correlación. Se utilizaron como patrones internos un carbono carbonilo (^{13}C): 206,1 ppm, un carbono metílico (^{13}C): 29,8 ppm, y un protón metilo (1H): 2,04 ppm de acetona- d_6 .

35 [0065] Se midió la rotación específica con un modelo DIP-360 (fabricado por la corporación JASCO) usando acetoneitrilo como disolvente.

40 [0066] Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2. Para fines de referencia, los resultados de las mediciones de RMN de SMRP-0, un compuesto SMTF bien conocido, también se indican en la Tabla 2.

Tabla 1

Apariencia	aceite amarillo pálido
Fórmula molecular	$C_{23}H_{30}O_5$
45 MALDI-TOF-MS (<i>m/z</i>)	
Encontrado (M-H):	385,2021
Calculado:	385,2014 para $C_{23}H_{29}O_5$
UV λ_{max} nm (ϵ) CH ₃ CN	240 (16,387), 258 (12,367, sh), 295 (6,261)
IR ν_{max} (neat) cm ⁻¹	3427,2970,1684,1583,1500,1435,1381,1317,1234,1088
50 Rotación específica	-35.8° (c 1.0, CH ₃ CN)
	$[\alpha]_D^{25}$ $[\alpha]_D^{25}$

55

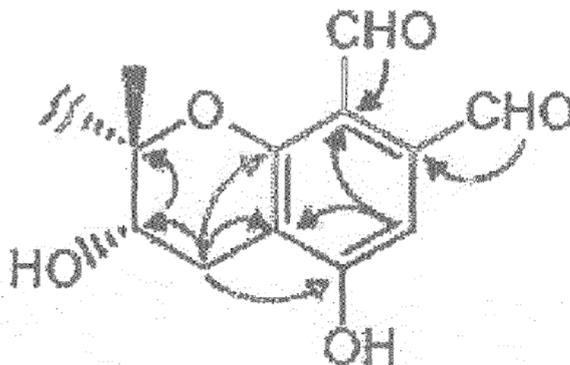
Tabla 2

No.	Pre-SMTF			SMTF-0		
	δ_C	δ_H		δ_C	δ_H	
2	190.06	10.37	(1H, s)	170.24		
3	139.33			131.78		
4	106.66	6.85	(1H, s)	99.44	6.62	(1H, s)
5	161.96			155.93		
6	114.15			111.29		
7	27.38	3.02	(1H, dd, $J = 5.7, 17.7$)	26.59	2.82	(1H, dd, $J = 5.5, 17.4$)
		2.67	(1H, dd, $J = 7.2, 17.4$)		2.45	(1H, dd, $J = 7.7, 17.6$)
8	66.89	4.00	(1H, dd, $J = 5.4, 7.8$)	66.01	3.73	(1H, t, $J = 6.4$)
9	81.46			78.52		
11	159.17			148.45		
12	118.32			121.61		
13	193.06	10.46	(1H, s)	41.95	4.09	(1H, d, $J = 17.2$)
					4.05	(1H, d, $J = 16.9$)
14	38.41	1.80	(2H, m)	37.14	1.59	(2H, m)
15	22.34	2.25	(2H, m)	20.93	2.10	(2H, m)
16	125.11	5.18	(1H, m)	124.16	5.11	(1H, t, $J = 6.6$)
17	135.83			134.18		
18	40.38	1.97	(2H, t, $J = 7.2$)	39.04	1.91	(2H, m)
19	27.20	2.06	(2H, m)	26.06	1.99	(2H, m)
20	125.05	5.08	(1H, m)	123.98	5.04	(1H, t, $J = 7.1$)
21	131.67			130.52		
22	25.78	1.63	(3H, s)	25.27	1.61	(3H, s)
23	17.68	1.56	(3H, s)	17.36	1.53	(3H, s)
24	15.99	1.61	(3H, s)	15.48	1.54	(3H, s)
25	18.38	1.36	(3H, s)	17.95	1.15	(3H, s)

5

[0067] Como resultado de la medición del HNBC, como se indica en la siguiente fórmula química, se observaron picos de correlación, por ejemplo, entre el átomo de hidrógeno enlazado al carbono carbonilo en la posición-2 y el átomo de carbono en la posición-3, y entre el átomo de hidrógeno enlazado al carbono carbonilo en la posición-13 y el átomo de carbono en la posición-12. Aquí, la flecha mostrada en la fórmula química indica que se observaron los picos de correlación entre el átomo de hidrógeno situado en el punto de partida de la flecha y el átomo de carbono situado en el punto final de la flecha. De esta manera, se confirmó la estructura del Pre-SMTF.

10



Ejemplo 2

15

[0068] A 200 ml de la solución de extracto de Pre-SMTF obtenida, se agregaron 200 ml de una solución acuosa que contenía un compuesto amínico anotado en la Tabla 3 a una concentración de 11.5 mg/ml y 4.0 ml de ácido acético, y se permitió que la mezcla permaneciera quieta por 1 hora a temperatura ambiente. Después de destilar el disolvente, el residuo obtenido se disolvió en acetona y se centrifugó (de 2.500 a 3.000×g, 20 minutos). El sobrenadante fue recogido, concentrado y secado. La materia seca obtenida se disolvió en metanol y se centrifugó

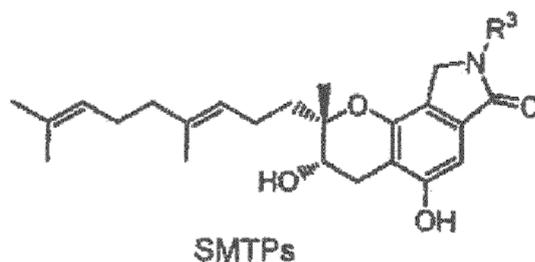
5 (de 2.500 a 3.000×g, 20 minutos). El sobrenadante se recogió y trató con una columna previa (DISCOVERY DSC-18 1 ml; fabricado por SUPELCO), y luego se purificó mediante fraccionamiento con HPLC (caudal: 25 ml/min, temperatura de la columna: 40°C) utilizando una columna de ODS (INERTSIL PREP-ODS, 30mm-diámetro × 250 mm; fabricado por GL Sciences Inc). Específicamente, utilizando (A) la solución acuosa de ácido fórmico al 0,1% y (B) acetonitrilo como fase móvil, la elución se realizó bajo las condiciones indicadas en la Tabla 3 ("%" en la Tabla 3 se basa en el volumen). La fracción obtenida se concentró y secó, y el lavado se realizó mediante la adición de hexano. La resultante fue centrifugada (de 2,500 a 3,000×g, 20 minutos), y el sobrenadante fue desechado. El precipitado fue recogido, disuelto en metanol y filtrado a través de algodón absorbente. La sustancia filtrada se concentró y secó utilizando gas nitrógeno, obteniendo así un compuesto SMTF objetivo como material seco. La estructura del compuesto SMTF obtenido se muestra en la Tabla 4. En la Tabla 4, "*" indica una posición de enlace en R³.

10

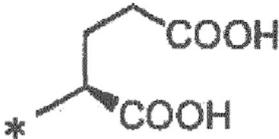
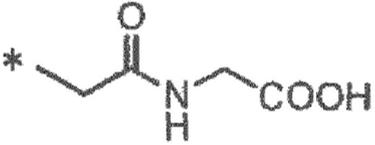
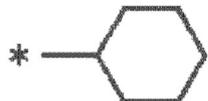
Tabla 3

Compound number	Amine compound	Yield (mg/L (Broth))	Retention time (min.)	HPLC condition
SMTP-52	L-Asparagine	34.4	16.4	45% acetonitrile
SMTP-53	L-Aspartic acid	23.5	16.2	45% acetonitrile
SMTP-54	L-Glutamine	25.4	16.1	45% acetonitrile
SMTP-55	L-Glutamic acid	21.1	14.1	50% acetonitrile
SMTP-56	Glycylglycine	16.5	14.2	50% acetonitrile
SMTP-57	Isopropylamine	31.8	13.1	75% acetonitrile
SMTP-58	Cyclohexylamine	29.0	16.6	80% acetonitrile
SMTP-59	1,3-Diaminopropane	29.4	15.5	40% acetonitrile

15



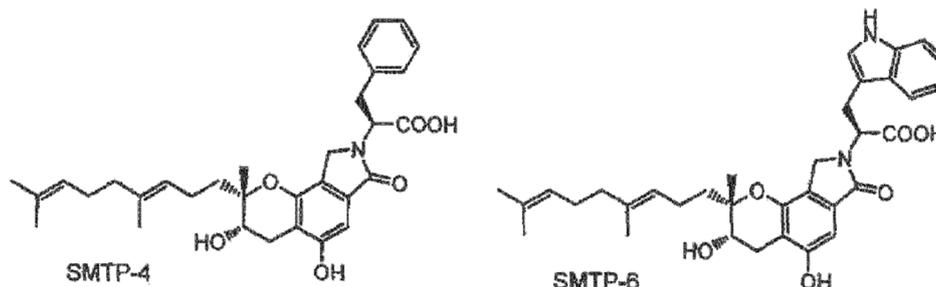
Compound Number	R ³
SMTP-52	
SMTP-53	
SMTP-54	

Compound Number	R ³
SMTP-55	
SMTP-56	
SMTP-57	
SMTP-58	
SMTP-59	

Ejemplo 3

5 [0069] El Pre-SMTF se disolvió en acetona para preparar una solución de pre-SMTF de 100 µg/ml. La solución de Pre-SMTF obtenida se mezcló con una cantidad igual de 1.9 mg/ml de solución acuosa de acetato de amonio, y la mezcla resultante se dejó reposar durante 60 minutos a temperatura ambiente. El sobrenadante de la mezcla de
10 reacción se analizó utilizando HPLC en fase inversa, y se confirmó que se produjo un compuesto SMTF correspondiente al uso del amoníaco como compuesto amino (SMTP-0, en el que R³ en la Tabla 4 es un átomo de hidrógeno).

15 [0070] Además, se realizó una reacción de la misma manera que la descrita anteriormente, excepto que se utilizó una solución acuosa de L-fenilalanina de 5 mg/ml o una solución acuosa de L-triptófano de 5 mg/ml en lugar del acetato de amonio. Además, se confirmó que en los casos respectivos se produjo un compuesto SMTF correspondiente al uso de L-fenilalanina como compuesto amínico (SMTP-4) y un compuesto SMTF correspondiente al uso de L-triptófano como compuesto amínico (SMTP-6), respectivamente.



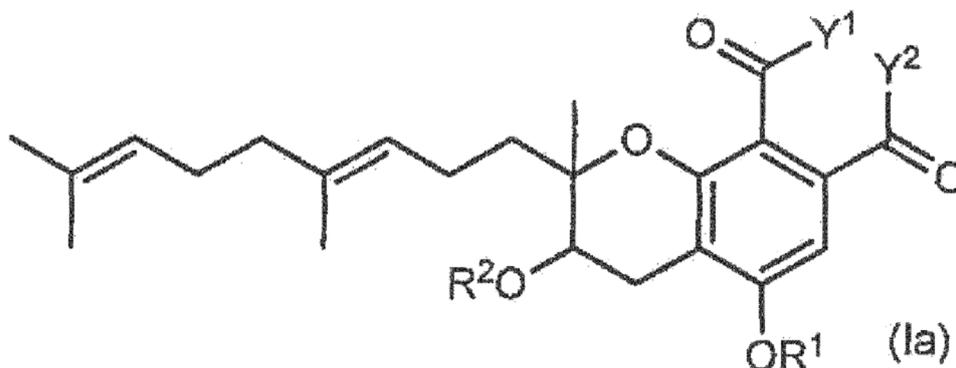
20 Ejemplo 4

[0071] La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3, excepto que se utilizó un tampón fosfato de 20 mM (pH 7,4, que contiene 0,2% p/v de Tween 80 y 2% v/v acetona) en lugar de la acetona, y se confirmó que se produjo un compuesto SMTF correspondiente al compuesto amínico, similar al Ejemplo 3.

25 [0072] Estos resultados demuestran que, al permitir que el compuesto representado por la Fórmula (Ia) reaccione con un compuesto amina, se puede producir un compuesto representado por la Fórmula (II) y que tenga una estructura deseada de una manera simple y fácil.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de cromano que es un compuesto representado por la siguiente Fórmula (Ia):



5

10 donde, en la Fórmula (Ia), cada una de las Y^1 y Y^2 independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, o un átomo de halógeno; cada una de las R^1 y R^2 independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, o un grupo carbamoilo.

15 2. El derivado de cromano de acuerdo con la reivindicación 1, donde cada uno de los Y^1 e Y^2 representa un átomo de hidrógeno.

3. El derivado de cromano según la reivindicación 1, en el que al menos uno de los Y^1 o Y^2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi o un átomo de halógeno.

20 4. El derivado de cromano según la reivindicación 1, en el que al menos uno de los Y^1 o Y^2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con entre 1 y 12 átomos de carbono, un grupo ariloxi con entre 6 y 14 átomos de carbono, o un átomo de halógeno.

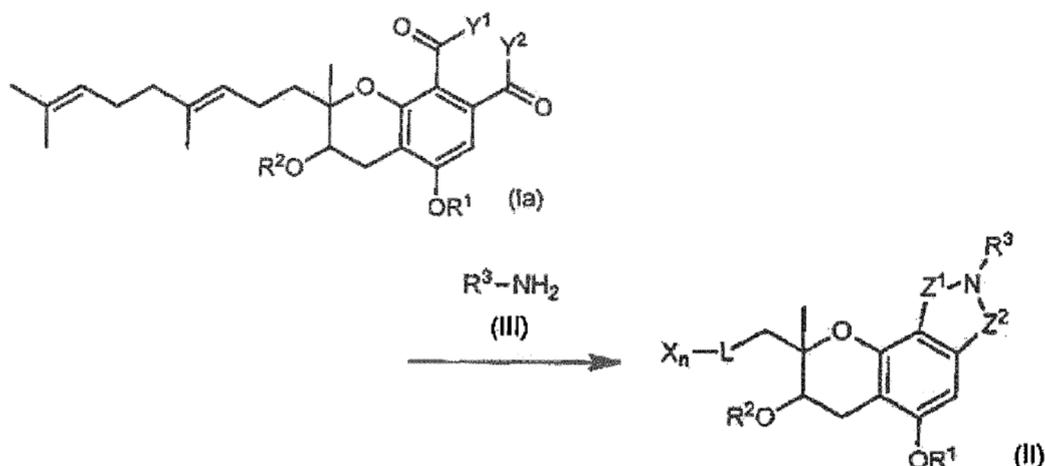
25 5. El derivado de cromano según la reivindicación 1, en la que al menos uno de los Y^1 o Y^2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi seleccionado del grupo compuesto por un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo hexiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo octiloxi, un grupo etilhexiloxi, un grupo deciloxi, y grupo de dodeciloxi, un grupo feniloxi o un átomo de halógeno.

30 6. El derivado de cromano según la reivindicación 1, en el que cada una de las R^1 y R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, un grupo alquilo carbonilo que tiene un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilcarbonilo que tiene un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo de metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonil, y un grupo t-butiloxicarbonilo, un grupo fenoxicarbonil, o un grupo carbamoilo.

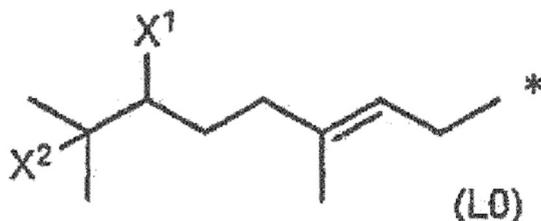
35 7. El derivado del cromano de acuerdo con la reivindicación 1, donde cada una de las R^1 y R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo ciclohexilo, un grupo octilo, un grupo etilhexilo, un grupo de decilo y un grupo dodecilo, un grupo arilo seleccionado del grupo formado por un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo antracenoilo, un grupo alquilcarbonilo que tiene un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo seleccionado del grupo formado por un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo y un grupo t-butiloxicarbonilo, un grupo fenoxicarbonil, o un grupo carbamoilo.

40 8. Un método de producción de un compuesto representado por la siguiente Fórmula (II), el método comprende un paso de permitir que un compuesto representado por la siguiente Fórmula (Ia) reaccione con un compuesto amino representado por la siguiente Fórmula (III) en presencia de un disolvente sin depender de hongos filamentosos:

45



5 donde, en las fórmulas, cada una de las Y¹ y Y² independientemente representa un átomo de hidrógeno; cada una de las R¹ y R² independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, o un grupo carbamoilo; X_n-L- representa un grupo representado por el siguiente Fórmula (L0):



10 donde, en la Fórmula (L0), X¹ y X² se enlazan entre sí para formar un único enlace, y * indica una posición de enlace; Z¹ representa un grupo metileno, y Z² representa un grupo carbonilo; y R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico.

15 9. El método según la reivindicación 8, donde cada una de las R¹ y R² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, un grupo alquilcarbonilo que tiene un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilcarbonilo que tiene un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo seleccionado del grupo que consiste de un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propiloxycarbonilo, y un grupo t-butiloxycarbonilo, un grupo fenoxycarbonilo, o un grupo carbamoilo.

20 10. El método según la reivindicación 8, donde cada una de las R¹ y R² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo ciclohexilo, un grupo octilo, un grupo etilhexilo, un grupo decilo y un grupo dodecilo, un grupo arilo seleccionado del grupo formado por un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo antraceno, un grupo alquilcarbonilo que tiene un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo seleccionado del grupo formado por un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propiloxycarbonilo y un grupo t-butiloxycarbonilo, un grupo fenoxycarbonilo o un grupo de carbamoilo.

25