



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 939**

51 Int. Cl.:
C07D 405/04 (2006.01) **A61K 31/4164** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) **C07D 409/04** (2006.01)
C07D 233/84 (2006.01) **C07D 311/58** (2006.01)
C07D 335/06 (2006.01) **C07F 7/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07076124 .2**
96 Fecha de presentación : **10.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1911757**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Método de preparación de 3-(1,3-dihidroimidazol-2-tiona-1-il)-cromanos y tiocromanos como inhibidores de dopamina- β -hidroxilasa.**

30 Prioridad: **11.10.2002 GB 0223719**
18.10.2002 GB 0224306

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2011

73 Titular/es: **BIAL - Portela & Ca, S.A.**
A Avenida da Siderurgia Nacional, Apartado 19
4745-457 S. Mamede do Coronado, ES

72 Inventor/es: **Learmonth, David Alexander;**
Soares da Silva, Patricio Manuel Vieira Araujo y
Beliaev, Alexander

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 939 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método de preparación de 3-(1,3-dihidroimidazol-2-tiona-1-il)-cromanos y tiocromanos como inhibidores de dopamina-beta-hidroxilasa.

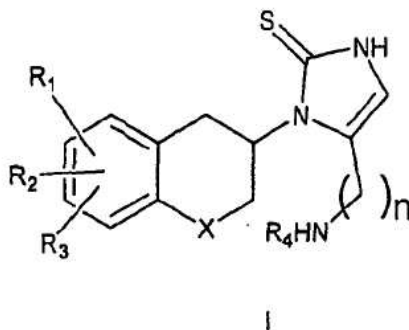
5 Esta invención se refiere a un inhibidor selectivo periféricamente de la dopamina-β-hidroxilasa y su método de preparación.

En estos últimos años, el interés en el desarrollo de inhibidores de la dopamina-β-hidroxilasa (DβH) se ha centrado en la hipótesis de que la inhibición de esta enzima puede proporcionar mejoras clínicas significativas en pacientes que sufren trastornos cardiovasculares como la hipertensión o insuficiencia cardiaca crónica. La justificación del uso de los inhibidores de la DβH está basada en su capacidad para inhibir la biosíntesis de la noradrenalina, la cual se consigue *via* hidroxilación enzimática de la dopamina. La activación de los sistemas neurohumorales, particularmente el sistema nervioso simpático, es la principal manifestación clínica de la insuficiencia cardiaca congestiva (Parmley, W. W., *Clinical Cardiology*, 18: 440-445, 1995). Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva tienen concentraciones en plasma elevadas de noradrenalina (Levine, T.B. et al., *Am. J. Cardiol.*, 49:1659-1666, 1982), un flujo simpático central incrementado (Leimbach, W.N. et al., *Circulation*, 73: 913-919, 1986) y un desbordamiento aumentado de la noradrenalina cardiorenal (Hasking, G.J., et al., *Circulation* 73:615-621, 1966). La exposición excesiva y prolongada del miocardio a la noradrenalina puede conducir a una regulación a la baja de los adrenoreceptores cardiacos β₁, a la remodelación del ventrículo izquierdo, a arritmias y necrosis, todos las cuales pueden disminuir la integridad funcional del corazón. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que tienen altas concentraciones de noradrenalina en plasma tienen también el pronóstico a largo plazo más desfavorable (Cohn, J.N., et al., *N. Engl. J. Med.*, 311:819-823, 1984). De mayor significación es la observación de que las concentraciones en plasma de noradrenalina están ya elevadas en los pacientes asintomáticos que no tienen insuficiencia cardiaca manifiesta y pueden predecir la derivada mortalidad y morbilidad (Benedict, C.R., et al., *Circulation*, 94:690-697, 1996). Esto implica que el tono simpático activado no es solamente un marcador de la insuficiencia cardiaca congestiva, sino que podría contribuir al empeoramiento progresivo de la enfermedad.

25 La inhibición de la función nerviosa simpática con antagonistas de adrenoreceptores parecía un enfoque prometedor, no obstante una proporción significativa de pacientes no tolera el deterioro hemodinámico inmediato que acompaña al tratamiento con β-bloqueantes (Pfeffer, M.A., et al., *N. Engl. J. Med.*, 334:1396-7, 1996). Una estrategia alternativa para modular directamente la función nerviosa simpática es la de reducir la biosíntesis de noradrenalina *via* la inhibición de la DβH, la enzima responsable de la conversión de la dopamina a noradrenalina en los nervios simpáticos. Este enfoque tiene varios méritos que incluyen la modulación gradual en oposición a la inhibición abrupta del sistema simpático, y que causa la liberación incrementada de dopamina, la cual mejora la función renal como la vasodilatación, diuresis y natriuresis renales. Por lo tanto, los inhibidores de la DβH pueden proporcionar ventajas significativas sobre los β-bloqueantes convencionales.

35 Hasta la fecha se han descrito en la bibliografía algunos inhibidores de la DβH. Los primeros ejemplos de primera y segunda generación como el disulfiram (Goldstein, M., et al., *Life Sci.*, 3:763, 1964) y el dietilditiocarbamato (Lippmann, W., et al., *Biochem. Pharmacol.*, 18:2507, 1969) o el ácido fusárico (Hidaka, H. *Nature*, 231, 1971) y las tioureas aromáticas o alquílicas (Johnson, G.A., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 171: 80, 1970) resultaron ser de baja potencia, exhibían poca selectividad por la DβH y causaban efectos colaterales tóxicos. Sin embargo, la tercera generación de inhibidores de la DβH resultó tener una potencia mucho mayor, como por ejemplo, el nepicastato (RS-25560-197, IC₅₀ 9 nM) (Stanley, W.C., et al., *Br. J. Pharmacol.*, 121: 1803-1809, 1997), el cual fue desarrollado para los primeros ensayos clínicos. Aunque carece de algunos de los problemas asociados con la primera y segunda generaciones de inhibidores de la DβH, un descubrimiento muy importante fue que el nepicastato cruzaba la barrera hematoencefálica (BBB, del inglés Blood Brain Barrier), por lo tanto capaz de causar efectos centrales, así como periféricos, una situación que podría conducir a efectos colaterales indeseados y potencialmente serios del fármaco en el sistema nervioso central (SNC). Por consiguiente, todavía queda un requisito clínico sin cumplir para un inhibidor de la DβH potente, no tóxico, periféricamente selectivo, el cual podría ser usado para el tratamiento de ciertos trastornos cardiovasculares. Un inhibidor de la DβH con potencia similar o incluso mayor que el nepicastato, pero desprovisto de efectos en el SNC (incapaz de cruzar la BBB), podría proporcionar una importante mejora sobre todos los otros compuestos inhibidores de la DβH descritos hasta la fecha en la técnica anterior. El documento de patente US5438150 describe una síntesis para 5-hidroximetil-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona.

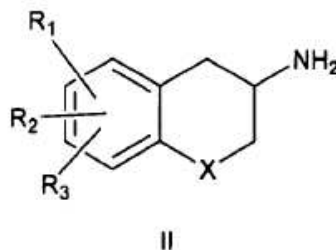
Sorprendentemente se ha encontrado que la incorporación de algunos heteroátomos al anillo carbocíclico y/o la elongación de la cadena lateral aminoalquilo de la estructura del núcleo del nepicastato produce una serie de compuestos que poseen efectos significativos y pronunciados de potencial utilidad para la inhibición de la DβH. Muchos de estos compuestos ofrecen una mayor potencia y un acceso cerebral significativamente reducido, dando lugar a inhibidores de la DβH potentes periféricamente selectivos. La invención se refiere a un procedimiento para obtener compuestos de fórmula general I;



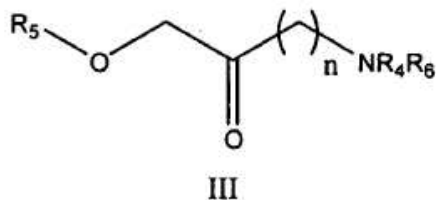
como se define en la reivindicación 1.

A no ser que se indique lo contrario, en esta memoria descriptiva el término alquilo (ya sea usado por sí solo o en combinación con otros restos) significa cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que contienen desde 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente substituidos por grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcóxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo (ya sea usado por sí mismo o usado en combinación con otros restos) significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente substituido por grupos alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Se conocen algunos compuestos de acuerdo con la fórmula II donde X significa metileno (CH₂), oxígeno o azufre (Martinez, G.R. et al., Patente de EE.UU. 5.538.988, Jul. 23, 1996; Eriksson, M., PCT Solic. Int. WO 9959988A1, 25 Nov 1999; Napoletano, M., PCT Solic. Int. WO 9608489A1, 21 March 1996; Sarda, N. et al., Tetrahedron Lett., 17:271-272, 1976; Neirabeyeh, M.A.I et al., Eur. J. Med. Chem., 26:497-504, 1991) en la bibliografía y otros pueden ser preparados por los expertos en la material. Los compuestos según la fórmula II son quirales y por tanto se debe tomar la fórmula II para representan tanto enantiómeros (R)- y (S) individuales ópticamente puros o las mezclas de enantiómeros;



Los compuestos de fórmula I se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II donde X es CH₂, oxígeno o azufre; R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, un grupo alquilo, alquilarilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino con un compuesto de fórmula III:



donde n significa 2 ó 3; cuando n es 2, R₄ significa hidrógeno, un grupo alquilo o alquilarilo; R₅ significa un grupo organosililo y R₆ significa un grupo amino protector; cuando n significa 3, R₅ se define como anteriormente pero NR₄ R₆ representa un grupo ftalimido; y con una sal tiocianato soluble en agua en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un ácido orgánico en donde la sal tiocianato soluble en agua es una sal tiocianato de metal alcalino o una sal tiocianato de tetraalquilamonio.

Las sales tiocianato de metales alcalinos adecuadas incluyen tiocianatos de sodio, litio y cesio, aunque se prefiere el tiocianato de potasio.

Los compuestos de fórmula III donde n es 2 ó 3 son compuestos nuevos que pueden ser preparados por los

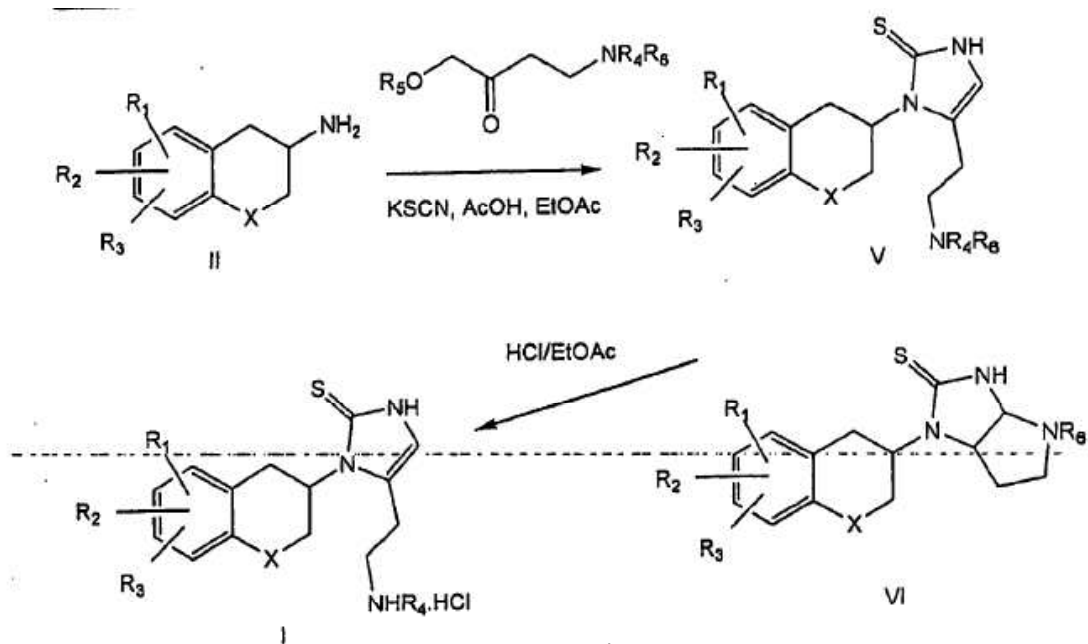
5 expertos en la materia (ver ejemplos). El grupo organosililo se puede elegir de los grupos trialquisililo, trifenilsililo, fenildialquilsililo o alquildifenilsililo. El grupo terc-butildimetilsililo (TBDMS) es especialmente preferido. Los grupos amino protectores preferidos (R_6) incluyen carbamatos tales como carbamatos de alquilo, en particular el grupo carbamato de t-butilo (Boc) y los carbamatos de alquilarilo. La reacción puede realizarse con un pequeño exceso del compuesto de fórmula III y tiocianato de potasio (preferiblemente de 1,1-1,3 equivalentes).

La reacción puede realizarse en un disolvente sustancialmente inerte (preferiblemente acetato de etilo) y a temperaturas diferentes (preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente). Los ácidos orgánicos preferidos incluyen ácido acético.

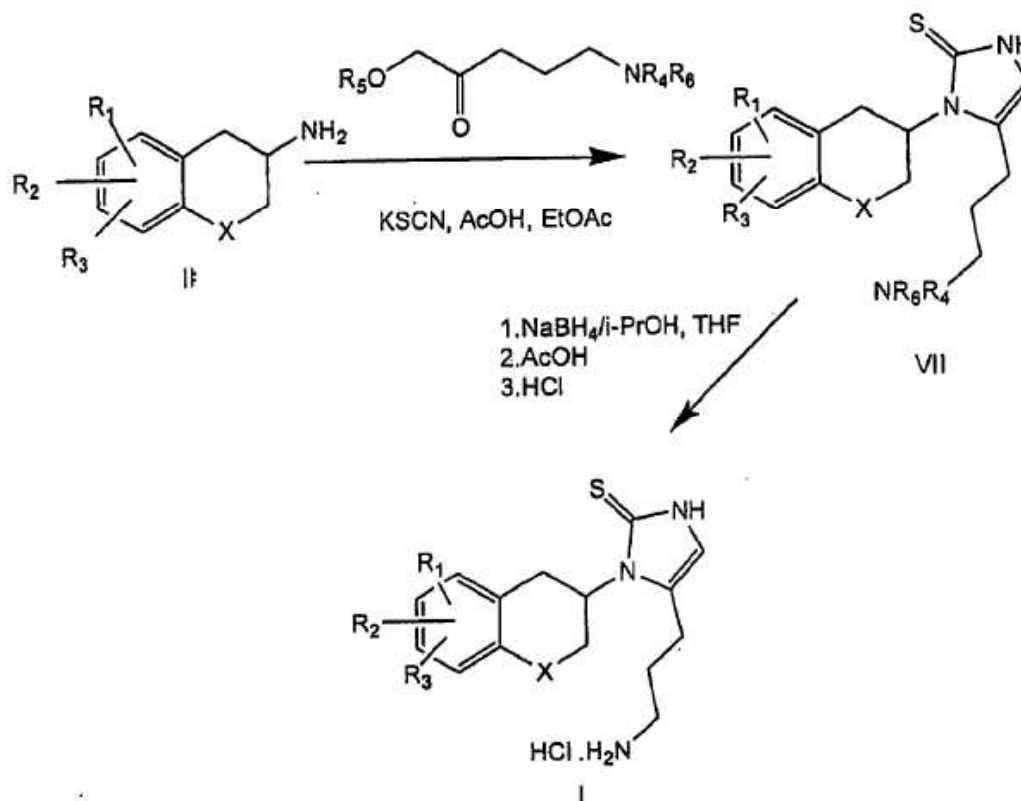
10 Cuando se usan los compuestos de fórmula III donde n significa 2 y R_4 significa hidrógeno, la mezcla de productos intermedios de fórmula V y VI se hace reaccionar con ácido clorhídrico y acetato de etilo para proporcionar los compuestos individuales de fórmula I correspondientes (esquema 1); donde R_4 significa alquilo (que incluye alquilo sustituido con arilo), el producto intermedio individual de fórmula V se hace reaccionar con ácido clorhídrico y acetato de etilo para proporcionar los compuestos de fórmula I.

15 Cuando se usan los compuestos de fórmula III donde n es 3, el intermedio de fórmula VII se trata a continuación con borohidruro de sodio en un sistema disolvente adecuado seguido de ácido acético para eliminar el grupo protector ftalimido como se describe en la bibliografía (Osby et al., Tetrahedron Lett., 1984, 25(20), 2093-2096) para proporcionar los compuestos de fórmula I (esquema 2). Los compuestos de fórmula I se obtienen con buena pureza, pero si se prefiere se pueden recrystalizar a partir de un disolvente adecuado.

Esquema 1



Esquema 2



Para la preparación de las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I se mezclan vehículos farmacéuticamente aceptables, inertes con los compuestos activos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias las cuales también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

Preferiblemente la preparación farmacéutica es en forma de dosis única, por ejemplo una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación como comprimidos empaquetados, cápsulas y polvos en viales o ampollas.

Las dosis se pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente, la severidad de la enfermedad y el compuesto en particular que se emplea. Por conveniencia, la dosis total diaria puede ser dividida y administrada en porciones a lo largo del día. Se espera que la administración más apropiada sería de una o dos veces al día. La determinación de la dosis apropiada para cada situación particular está dentro de la experiencia de los expertos en la práctica médica.

Materiales y Métodos

Estudios *in vitro*

La actividad de la D β H fue evaluada por su habilidad de b-hidroxilar la dopamina a noradrenalina como se ha descrito previamente (Kojima, K., Parvez, S. and Nagatsu, T. 1993. *Analysis of enzymes in catecholamine biosynthesis*. In *Methods in Neurotransmitter and Neuropeptide Research*, pp. 349-380: Elsevier Science Publishers). Se utilizaron las células SK-N-SH (ATCC HTB-11), una línea celular derivada de neuroblastoma humano, como fuente de la D β H humana. Las células SK-N-SH cultivadas en placas de 24 pocillos se preincubaron durante 20 min en un medio de reacción que contenía acetato sódico 200 mM, N-etilmaleimida 30 mM, sulfato de cobre 5 mM, solución acuosa de catalasa 0,5 mg/ml, pargilina 1 mM, fumarato sódico 10 mM y ácido ascórbico 20 mM. Después las células fueron incubadas durante 45 min más en el medio de reacción con la adición de cantidades crecientes de dopamina (desde 0,5 hasta 100 mM). Durante la preincubación y la incubación se agitaron las células continuamente y se mantuvieron a 37 °C. La reacción se terminó mediante la adición de ácido perclórico 0,2 M. Las muestras acidificadas se mantuvieron a 4 °C antes de la inyección al cromatógrafo líquidos de alta presión para el ensayo de la noradrenalina. En los experimentos llevados a cabo con el fin de estudiar los efectos de

los nuevos inhibidores de la D β H sobre su actividad enzimática, se compuestos añadieron de ensayo de interés (desde 0,3 hasta 10.000 nM) a las soluciones de preincubación y de incubación; la incubación se realizó en presencia de una concentración (50 mM) de dopamina 2,5 veces el valor de K_m correspondiente como se determinó en los experimentos de saturación.

5 Estudios *in vivo*

Se obtuvieron ratones NMRI machos o ratas Wistar de Harlan-Interfauna (España) y se mantuvieron 10 y 5 por jaula, respectivamente, bajo condiciones ambientales controladas (ciclos de 12 h de luz/oscuridad y temperatura ambiente de 22 ± 1 °C). Se suministró comida y agua del grifo *ad libitum* y la experimentación se llevó a cabo durante las horas del día.

- 10 Al tiempo igual a 0 h, se administraron a los animales ya sea los compuestos a ensayar a una dosis determinada o el vehículo (agua) administrados oralmente *via* alimentación forzada. A 2, 6, 9, 12, 18 y 24h después de la dosis, se sacrificaron los animales por decapitación y se aislaron, pesaron y conservaron en un volumen de ácido perclórico 0,2 M durante 12 h a 4 °C en la oscuridad el corazón (aurícula derecha y ventrículo izquierdo) y el cerebro (corteza frontal y parietal). Después de la incubación, los sobrenadantes resultantes se recogieron por filtración centrífuga de
- 15 los incubados (0,2 mM / 10 min / ~5000 rpm, 4 °C). Los sobrenadantes se guardaron congelados a -80 °C hasta su análisis. La cuantificación de dopamina y noradrenalina en los sobrenadantes se realizó mediante cromatografía líquida de alta presión con detección electrónica.

Resultados

Estudios *in vitro*

- 20 La incubación de las células SK-N-SH en presencia de concentraciones crecientes de dopamina dio lugar a una formación de noradrenalina dependiente de concentración, rindiendo unos valores de K_m (en mM) y v_{max} (en nmol mg proteína⁻¹ h⁻¹) de $20,6 \pm 1,6$ y $153,8 \pm 4,4$, respectivamente. Se eligió una concentración de dopamina cercana a la saturación a partir de estos parámetros cinéticos para su uso en los estudios de inhibición. Como se detalla en la
- 25 Tabla 1, los compuestos **2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 19, 24, 26, 28 y 29** son los que resultaron inhibir marcadamente la actividad de la D β H. Los compuestos **2, 3, 4**, y el nepicastato **1** (compuesto de referencia) produjeron una disminución dependiente de la concentración en la β -hidroxilación de la dopamina con unos valores de IC_{50} en el intervalo bajo del nM frente a la actividad de la D β H humana (véase Tabla 2). Para estudios *in vivo* posteriores se eligió el compuesto **4**, siendo éste el compuesto más cercanamente relacionado con el nepicastato **1**, con el fin de proporcionar una evidencia concluyente de que las modificaciones estructurales hechas a la molécula
- 30 como parte de la presente invención son las responsables de la marcada y sorprendente mejora de las propiedades biológicas observadas.

Tabla 1. Efecto de los compuestos elegidos (5 mM) sobre la actividad de la D β H en las células SK-N-SH. Los valores se dan como % del testigo.

Nº	Media \pm SEM	Nº	Media \pm SEM
1	0,0 \pm 0,3	24	0,0 \pm 1,9
2	1,6 \pm 0,3	25	66,0 \pm 4,5
3	4,1 \pm 0,6	26	4,5 \pm 1,9
4	3,3 \pm 0,3	27	15,5 \pm 5,8
5	8,1 \pm 0,3	28	2,6 \pm 1,6
6	6,9 \pm 0,6	29	2,2 \pm 2,5
7	8,0 \pm 0,1	30	99,4 \pm 2,8
8	9,4 \pm 0,7	31	27,3 \pm 0,4
9	50,2 \pm 1,9		
10	8,2 \pm 0,7		
11	36,7 \pm 4,4		
12	3,0 \pm 0,5		
13	94,0 \pm 3,1		
14	77,9 \pm 2,2		
15	86,1 \pm 2,7		
16	0,0 \pm 0,6		
17	53,2 \pm 3,9		
18	94,8 \pm 1,2		

Nº	Media \pm SEM	Nº	Media \pm SEM
19	6,9 \pm 0,5		
20	16,8 \pm 4,8		
21	124,8 \pm 6,5		
22	17,8 \pm 2,1		
23	54,5 \pm 9,9		

Tabla 2. Valores de IC₅₀ (en nM) para la inhibición de la D β H en las células SK-N-SH.

Compuesto	IC ₅₀ (en nM)
2	60 (14,250)
3	91 (56,147)
4	105 (69,161)
Nepicastato 1	36 (2,846)

Estudios *in vivo*

Ratón

5 Los experimentos a lo largo del tiempo para el compuesto **4** y el nepicastato (**1**) en el corazón a 100 mg/kg sugieren que ambos compuestos son de acción duradera. El tiempo de máximo efecto (T_{max}) para la reducción de noradrenalina en tejido por **4** y **1** parece ser a las 9 h post-dosis (Figura 1). Después, los niveles tisulares de noradrenalina se recuperan, alcanzando un 50% de recuperación de los niveles tisulares iniciales a las 24 h.

10 A T_{max} (9 h tras la administración), **4** y **1** redujeron los niveles de noradrenalina de una manera dependiente de la dosis en el ventrículo izquierdo. Para ambos **4** y **1**, el efecto inhibitorio máximo se alcanzó a una dosis de 100 mg/kg. En contraste a lo encontrado en el corazón, **4** no afectó a los niveles tisulares de noradrenalina en la corteza parietal cerebral, mientras que **1** produjo una disminución dependiente de la dosis de los niveles de noradrenalina en este área del cerebro (Figura 2).

Rata

15 Como se ha mostrado en el ratón, los efectos de **4** y **1** sobre la noradrenalina fueron dependientes de la dosis administrada y alcanzaron su máximo a las 9 h. (datos no mostrados). No obstante, como se representa en la Figura 3, los efectos inhibitorios de **4** (100 mg/kg) sobre los niveles de noradrenalina, tanto en la aurícula como en el ventrículo izquierdos, fueron más pronunciados que aquellos causados por **1** (100 mg/kg). Como se observó en el ratón, otra vez **4** no afectó a los niveles tisulares de noradrenalina en la corteza parietal y en la corteza frontal cerebrales, mientras **1** produjo una marcada disminución en los niveles de noradrenalina en estas áreas cerebrales.

20 Se concluye que **4**, en severo contraste con el nepicastato **1**, ejerce sus efectos inhibidores sobre la D β H exclusivamente en la periferia, careciendo de efectos inhibidores en el cerebro.

Ahora se hace referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales:

25 La Figura 1 es un gráfico que muestra la disminución dependiente del tiempo de los niveles de noradrenalina en el ventrículo izquierdo de ratones tratados oralmente con 100 mg/kg de **4** o nepicastato **1**. Los símbolos son las medias de 5 determinaciones por grupo; las líneas verticales indican el error standard de la media (SEM, del inglés Standard Error of the Medium).

La Figura 2 contiene dos gráficos que muestran los niveles de noradrenalina en el ventrículo izquierdo y la corteza parietal cerebral del ratón, 9 horas después de la administración oral de **4** o de nepicastato **1**. Los símbolos son las medias de 5 determinaciones por grupo; las líneas verticales indican el SEM.

30 La Figura 3 contiene cuatro gráficos que muestran los niveles de noradrenalina en el corazón (aurícula y ventrículo izquierdos) y cerebro (corteza frontal y parietal) de la rata, 9 horas después de la administración oral de **4** o de nepicastato **1**. Las columnas son las medias de 5 determinaciones por grupo; las líneas verticales indican el SEM.

Conclusión

35 Algunos compuestos de fórmula general I son inhibidores muy potentes de la dopamina- β -hidroxilasa y tienen propiedades farmacéuticas potencialmente valiosas en el tratamiento de algunos trastornos cardiovasculares, donde una reducción de la hidroxilación enzimática de la dopamina a noradrenalina puede ser de beneficio terapéutico, como lo es la hipertensión y la insuficiencia cardiaca crónica. La posibilidad de usar un inhibidor de la D β H duradero con acceso limitado al cerebro (SNC), como el compuesto **4** abre nuevas perspectivas en el tratamiento de la

hipertensión y de la insuficiencia cardiaca crónica por mejoría de la potencia y la selectividad de la inhibición de la D β H en la periferia.

La invención descrita aquí está ejemplificada por los siguientes ejemplos de preparación, los cuales no deben ser interpretados para limitar el alcance de la descripción. Pueden ser evidentes vías alternativas y estructuras análogas para aquellos expertos en la materia.

Ejemplos (los ejemplos 1-4, 6-13 y 42-45 no son ejemplos de la invención)

Ejemplo 1 (comparativo)

Hidrocloreto de (*R*)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, compuesto **3**, tabla 1)

Una mezcla agitada de hidrocloreto de (*R*)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (0,22 g, 1,0 mmol), éster terc-butílico del ácido [3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2-oxopropil] carbámico (0,33 g, 1,1 mmol), tiocianato potásico (0,11 g, 1,1 mmol) y ácido acético (0,3 ml, 5 mmol) en acetato de etilo (0,3 ml) se mantuvo a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, después se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,23 g) se disolvió en acetato de etilo (2 ml), en este punto se añadió una solución de 2M de HCl en acetato de etilo (2 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se quitó el precipitado mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para dar cristales de punto de fusión 192 °C (descomposición).

Ejemplos 2-3

Mediante la aplicación de la técnica descrita arriba y los procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y usando los hidrocloreto de croman-3-ilamina apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

Hidrocloreto de (*R*)-5-aminometil-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **24**, tabla 1).

Hidrocloreto de (*R*)-5-aminometil-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **22**, tabla 1).

Ejemplo 4

Hidrocloreto de (*R,S*)-5-aminometil-1-(6-hidroxitocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona.

Una mezcla agitada de hidrocloreto de 6-hidroxitocroman-3-ilamina (0,22 g, 1,0 mmol), éster terc-butílico del ácido [3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2-oxopropil] carbámico (0,33 g, 1,1 mmol), tiocianato potásico (0,11 g, 1,1 mmol) y ácido acético (0,3 ml, 5 mmol) en acetato de etilo (0,3 ml) se mantuvo a reflujo durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,25 g) se disolvió en acetato de etilo (2 ml), en este punto se añadió una solución de 2M de HCl en acetato de etilo (2 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se quitó el precipitado mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para dar cristales, los cuales se descompusieron sin fusión.

Ejemplo 5

Éster terc-butílico del ácido (3,4-dihidroxitil) carbámico

A una solución agitada de 4-amino-1,2-butanodiol (2,10 g, 20 mmol) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió di-terc-butildicarbonato (4,80 g, 22 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, luego se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente para obtener un aceite incoloro.

Ejemplos 6-7

Mediante la aplicación de la técnica descrita arriba y los procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y usando los 4-amino-1,2-butanodiol N-sustituídos apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

Éster terc-butílico del ácido (3,4-dihidroxitil) metilcarbámico

Éster terc-butílico del ácido (3,4-dihidroxitil) bencilcarbámico

Ejemplo 8

Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-hidroxitil] carbámico

A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (3,4-dihidroxitil) carbámico (2,60 g, 12,7 mmol), trietilamina

(2,03 ml, 14,50 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,05 g, 0,4 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) a temperatura ambiente, se le añadió terc-butilmetilclorosilano (2,0 g, 13,17 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La filtración y concentración a vacío dio lugar a un aceite el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente para obtener un aceite incoloro.

Ejemplo 9-10

Mediante la aplicación de la técnica descrita arriba y los procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y usando los compuestos de los ejemplos 6 y 7, se prepararon los siguientes compuestos:

Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-hidroxitil] metilcarbámico

Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-hidroxitil] bencilcarbámico

Ejemplo 11

Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-oxobutil]carbámico

A una solución de periodinano Dess-Martin (5,0 g, 11,8 mmol) en diclorometano anhidro (35 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-hidroxitil]carbámico (3,77 g, 11,8 mmol) en diclorometano anhidro. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se evaporó a vacío hasta un tercio del volumen inicial y se aplicó a una columna rellena de sílice. La elución con acetato de etilo-éter de petróleo como disolvente dio un aceite incoloro.

Ejemplo 12-13

Mediante la aplicación de la técnica descrita arriba y los procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y usando los compuestos de los ejemplos 9 y 10, se prepararon los siguientes compuestos:

Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-oxobutil]metilcarbámico

Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-oxobutil]bencilcarbámico

Ejemplo 14

Hidrocloreto de (S)-5-(2-aminoetil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-iona, compuesto 2, tabla 1)

Una mezcla agitada de hidrocloreto de (S)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il amina (0,17 g, 0,79 mmol), éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-oxobutil]carbámico (0,28 g, 0,87 mmol), tiocianato potásico (0,085 g, 0,85 mmol), agua (0,014 ml, 0,80 mmol) y ácido acético (0,2 ml, 3,3 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se mantuvo a reflujo durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con una solución de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,24 g) fue disuelto en acetato de etilo (2 ml), se añadió una solución de HCl 2M en acetato de etilo (2 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. El precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para dar cristales, los cuales se descompusieron sin fundirse.

Ejemplo 15

Mediante la aplicación de la técnica descrita arriba y los procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y usando los hidrocloreto de 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

Hidrocloreto de (S)-5-(2-aminoetil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-iona (compuesto 20, tabla1)

Ejemplo 16

Hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-iona (compuesto 4, tabla1)

Una mezcla agitada de hidrocloreto de (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (1,68g, 7,58 mmol), éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-oxobutil]carbámico (3,13 g, 9,85 mmol), tiocianato potásico (0,96 g, 9,85 mmol), agua (0,18 ml, 10 mmol) y ácido acético (3 ml, 50 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se mantuvo a reflujo durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (2,15 g) fue disuelto en acetato de etilo (20 ml), se añadió una solución de HCl 2M en acetato de etilo (20 ml, 40 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. El precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con acetato de etilo

para dar cristales, los cuales se descompusieron sin fundirse.

Ejemplo 17-37

Mediante la aplicación de la técnica descrita arriba y los procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y usando los hidroclouros de croman-3-illamina y los ésteres terc-butílicos del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-oxobutil] carbámico apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

- 5 Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **12**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **16**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **21**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **23**, tabla1)
- 10 Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **19**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **7**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **6**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **8**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*S*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **9**, tabla1)
- 15 Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **10**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-cloro-8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **11**, tabla1)
- 20 Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxi-8-clorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **13**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **18**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(8-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **17**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-(acetilamino)croman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **14**, tabla1)
- 25 Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxi-7-benzilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **15**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **25**, tabla1)
- 30 Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **26**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **27**, tabla1)
- Hidrocloruro de (*R*)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **28**, tabla1)
- 35 Hidrocloruro de (*R*)-1-croman-3-il-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **29**, tabla1)

Ejemplo 38

Hidrocloruro de (*R,S*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **30**, tabla1)

Una mezcla agitada de hidroclouro de 6-metoxitiocroman-3-illamina (0,12 g, 0,50 mmol), éster terc-butílico del ácido [3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2-oxopropil]carbámico (0,17 g, 0,55 mmol), tiocianato potásico (0,055 g, 0,55 mmol), agua (0,009 g, 0,5 mmol) y ácido acético (0,2 ml, 3,3 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se mantuvo a reflujo durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,12 g) fue disuelto en acetato de etilo (1 ml), se añadió una solución de HCl 2M en acetato de etilo (1 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con acetato de etilo

para dar cristales, los cuales se descompusieron sin fundirse.

Ejemplo 39

Mediante la aplicación de la técnica descrita arriba y los procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y usando los hidroclouros de croman-3-ilamina apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

- 5 Hidrocloruro de (*R,S*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxitocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **31**, tabla1)

Ejemplo 40

2-[3-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)propil]isoindol-1,3-diona

- 10 A una solución agitada de 3-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)propilamina (1,05 g, 6,60 mmol) y carboetoxifalimida (1,45 g, 6,60 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (0,92 ml, 6,60 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se evaporó a vacío y el residuo fue disuelto en acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con salmuera, solución al 10% de ácido cítrico y salmuera, luego se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La filtración y la concentración a vacío dio lugar a un aceite que fue purificado mediante cromatografía en columna sobre sílice usando la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente para obtener un aceite incoloro.
- 15

Ejemplo 41

2-(4,5-dihidroxiptentil)isoindol-1,3-diona

- 20 A una solución agitada de 2-[3-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)propil]isoindol-1,3-diona (1,65 g, 5,70 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de HCl 2N (15 ml, 30 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y luego se evaporó a vacío hasta la mitad del volumen inicial. El residuo se saturó con NaCl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La filtración y la concentración a vacío dio lugar a un aceite incoloro.

Ejemplo 42

- 25 Mediante la aplicación de la técnica descrita en el ejemplo 8 a la 2-(4,5-dihidroxiptentil)isoindol-1,3-diona, se preparó el siguiente compuesto:

2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-4-hidroxiptentil]isoindol-1,3-diona

Ejemplo 43

Mediante la aplicación de la técnica descrita en el ejemplo 11 a la 2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-4-hidroxiptentil]isoindol-1,3-diona, se preparó el siguiente compuesto:

- 30 2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-4-oxopentil]isoindol-1,3-diona

Ejemplo 44

Hidrocloruro de (*S*)-5-(3-aminopropil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **5**, tabla1)

- 35 Una mezcla agitada de hidrocloruro de (*S*)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina (0,22 g, 1,0 mmol), 2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-4-oxopentil]isoindol-1,3-diona (0,38 g, 1,05 mmol), tiocianato potásico (0,11 g, 1,10 mmol), agua (0,18 g, 1,0 mmol) y ácido acético (0,3 ml, 5,0 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se mantuvo a reflujo durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,18 g) fue disuelto en una mezcla de isopropanol (5 ml) y THF (2 ml). Se añadieron agua (0,8 ml) y borohidruro sódico (0,066 g, 1,74 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla fue agitada durante 1,5 horas. Se añadió ácido acético (0,6 ml, 10 mmol) y la solución se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se recogió en acetona, el sólido se filtró para eliminarlo, y el filtrado se acidificó con una solución de HCl 2N en acetato de etilo. El precipitado se recogió y se lavó con acetona para dar cristales, los cuales se descompusieron sin fundirse.
- 40
- 45

Ejemplo 45

Hidrocloruro de (*R*)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona

Una mezcla agitada de hidrocloruro de (*R*)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (0,11 g, 0,50 mmol), 2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-4-oxopentil]isoindol-1,3-diona (0,19 g, 0,55 mmol), tiocianato potásico (0,055 g, 0,55 mmol),

5 agua (0,009 g, 0,50 mmol) y ácido acético (0,15 ml, 2,5 mmol) en acetato de etilo (1,5 ml) se mantuvo a reflujo durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,10 g) fue disuelto en la mezcla de isopropanol (2,5 ml) y THF (1 ml). Se añadieron agua (0,4 ml) y borohidruro sódico (0,038 g, 1,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla fue agitada durante 1,5 horas. Se añadió ácido acético (0,3 ml, 5 mmol) y la solución se mantuvo a reflujo durante dos horas y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo fue recogido en acetona, el sólido se filtró para eliminarlo, y el filtrado se acidificó con una solución de HCl 2N en acetato de etilo. El precipitado se recogió y se lavó con acetona para dar cristales, los cuales se descompusieron sin fundirse.

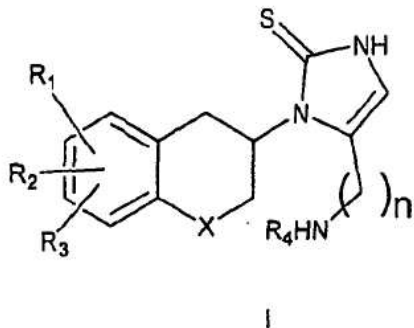
10 Ejemplo 46

Hidrocloruro de (*R,S*)-5-(3-aminopropil)-1-(6-hidroxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona

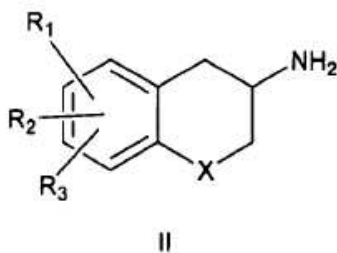
15 Una mezcla agitada de hidrocloruro de 6-hidroxitiocroman-3-ilamina (0,22 g, 1,0 mmol), 2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-4-oxopentil]isoindol-1,3-diona (0,38 g, 1,05 mmol), tiocianato potásico (0,11 g, 1,10 mmol), agua (0,18 g, 1,0 mmol) y ácido acético (0,3 ml, 5,0 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se mantuvo a reflujo durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,17 g) fue disuelto en la mezcla de isopropanol (5 ml) y THF (2 ml). Se añadieron agua (0,8 ml) y borohidruro sódico (0,066 g, 1,74 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla fue agitada durante 1,5 horas. Se añadió ácido acético (0,6 ml, 10 mmol) y la solución se mantuvo a reflujo durante dos horas y después se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se recogió en acetona, el sólido se filtró para eliminarlo, y el filtrado se acidificó con una solución de HCl 2N en acetato de etilo. El precipitado se recogió y se lavó con acetona para dar cristales, los cuales se descompusieron sin fundirse.

REIVINDICACIONES

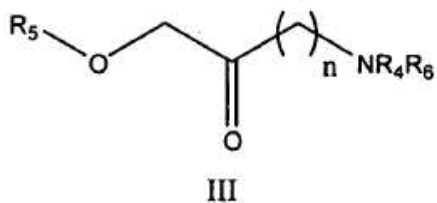
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I



5 donde R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, un grupo alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R₄ significa hidrógeno, un grupo alquilo o alquilarilo; X significa CH₂, un átomo de oxígeno o de azufre; n es 2 o 3; en donde el término alquilo significa cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidas con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo y el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo y los enantiómeros (R)- y (S)-individuales o las mezclas de enantiómeros y las sales farmacéuticamente
10 aceptables de los mismos; comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar los enantiómeros (R)- o (S)-individuales o las mezclas de enantiómeros de un compuesto de Fórmula II



donde X es CH₂, oxígeno o azufre; R₁, R₂ y R₃ son como de definen anteriormente; con un compuesto de fórmula III:



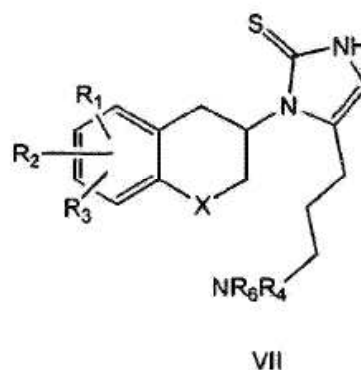
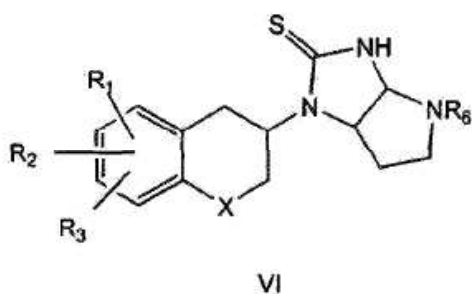
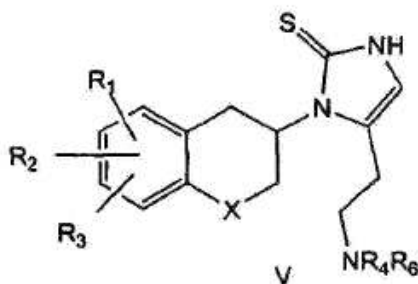
15 donde

(1) cuando n significa 2, R₄ significa hidrógeno, un grupo alquilo o alquilarilo; R₅ significa un grupo organosililo y R₆ significa un grupo amino protector; o

(2) cuando n significa 3, R₅ significa un grupo organosililo; y NR₄ R₆ representa un grupo ftalimido;

y en donde el grupo amino protector es un grupo carbamato de alquilo o carbamato de alquilarilo;

20 y con una sal tiocianato soluble en agua en presencia de un ácido orgánico en un disolvente inerte, seguido de la desprotección subsiguiente de los productos intermedios V-VII:



5 en donde la sal tiocianato soluble en agua es una sal tiocianato de metal alcalino o una sal tiocianato de tetraalquilamonio, y en donde el término alquilo significa cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidas con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcocarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxi, halógeno o nitro; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

2. Un método según la reivindicación 1, en donde el grupo organosililo es un grupo trialquilsililo, trifenilsililo, fenildialquilsililo, terc-butildimetilsililo o alquildifenilsililo.

10 3. Un método según la reivindicación 1 ó 2, en donde el grupo amino protector R₆ es un grupo carbamato de t-butilo.

4. Un método según la reivindicación 1, en donde X es un átomo de oxígeno.

5. Un método según la reivindicación 1, en donde X es un átomo de azufre.

6. Un método según la reivindicación 1, que comprende: hidrocloreto de (S)-5-(2-aminoetil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (S)-5-(2-aminoetil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (S)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-cloro-8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxi-8-clorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-[6-(acetilamino)croman-3-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxil-7-bencilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (S)-5-(3-aminopropil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxitocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-

tiona; hidrocloreto de (*R*)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (*R*)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o hidrocloreto de (*R*)-1-croman-3-il-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona.

Figura 1

Ventrículo Izquierdo

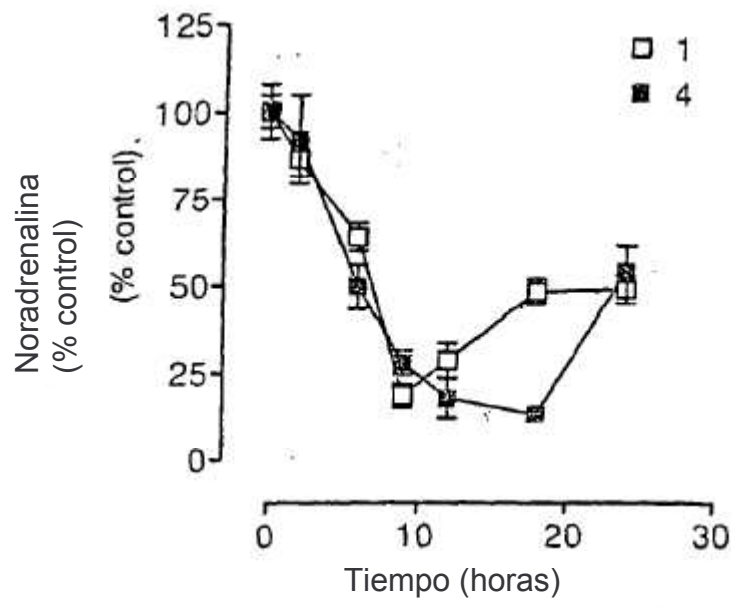


Figura 2

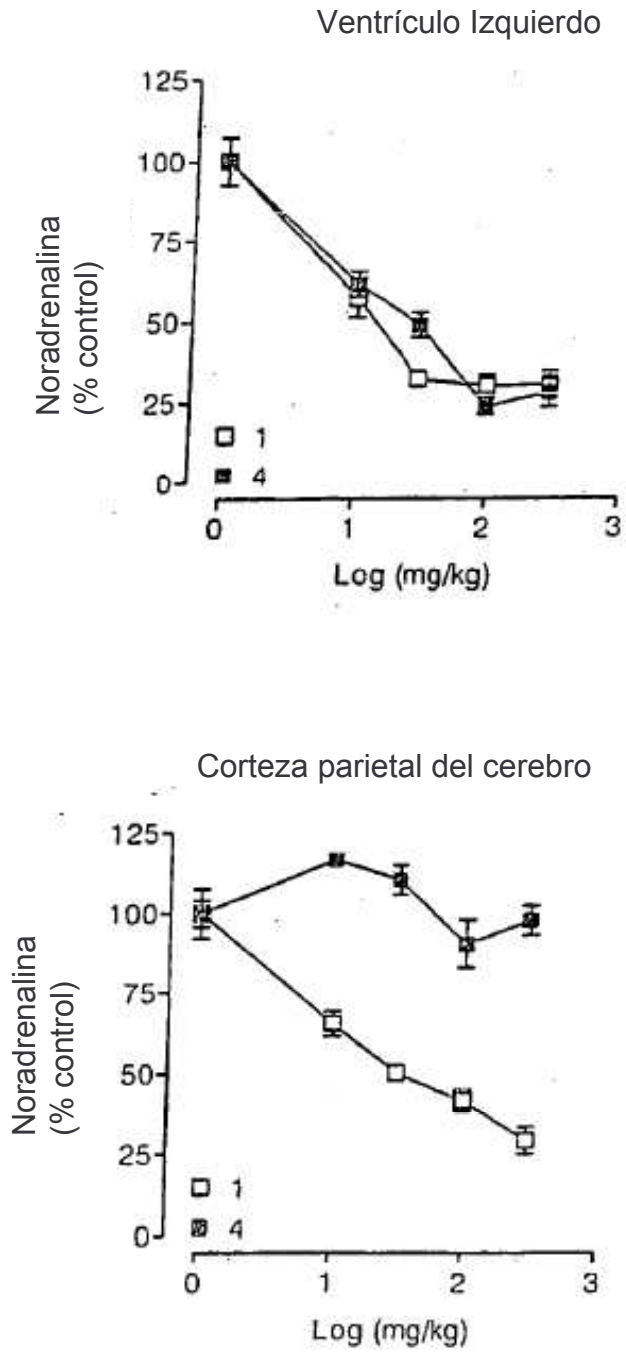


Figura 3

