



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 364 919**

(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: **07076125 .9**

(96) Fecha de presentación : **10.10.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1908760**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

(54) Título: **Cromano y tiocromano-3-il-1,3-dihidroimidazoles como inhibidores de la dopamina- β -hidroxilasa y sus métodos de preparación.**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2011

(73) Titular/es: **Bial-Portela & CA, S.A.**
A avenida da Siderurgia Nacional Apartado 19
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT

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

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Cromano y tiocromano-3-il-1,3-dihidroimidazoles como inhibidores de la dopamina- β -hidroxilasa y sus métodos de preparación.

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 (D β H) 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 cardíaca crónica. La justificación del uso de los inhibidores de la D β H está basada en su capacidad para inhibir la biosíntesis de la noradrenalina, la cual se consigue vía hidroxilación enzimática de la dopamina. La activación de los sistemas neurohumorales, particularmente el sistema nervioso simpático, es la principal manifestación clínica de la insuficiencia cardíaca congestiva (Parmley, W. W., *Clinical Cardiology*, 18: 440-445, 1995). Los pacientes con insuficiencia cardíaca 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 cardíacos β 1, a la remodelación del ventrículo izquierdo, a arritmias y necrosis, todos los cuales pueden disminuir la integridad funcional del corazón. Los pacientes con insuficiencia cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaca congestiva, sino que podría contribuir al empeoramiento progresivo de la enfermedad.

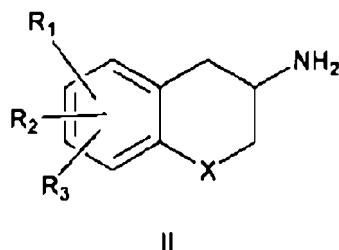
La inhibición de la función nerviosa simpática con antagonistas de adrenoreceptores parecía un enfoque prometedor, no obstante una proporción significativa de pacientes no tolera el deterioro hemodinámico inmediato que acompaña al tratamiento con β -bloqueantes (Pfeffer, M.A., *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 334:1396-7, 1996). Una estrategia alternativa para modular directamente la función nerviosa simpática es la de reducir la biosíntesis de noradrenalina vía la inhibición de la D β H, 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 D β H pueden proporcionar ventajas significativas sobre los β -bloqueantes convencionales.

Hasta la fecha se han descrito en la bibliografía algunos inhibidores de la D β H. 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 D β H y causaban efectos colaterales tóxicos. Sin embargo, la tercera generación de inhibidores de la D β H 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 D β H, 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 D β H potente, no tóxico, periféricamente selectivo, el cual podría ser usado para el tratamiento de ciertos trastornos cardiovasculares. Un inhibidor de la D β H 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 D β H descritos hasta la fecha en la técnica anterior.

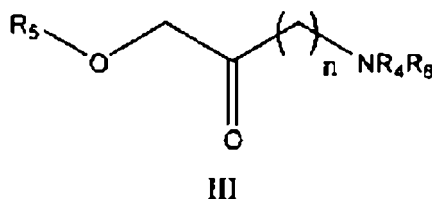
Sorprendentemente se ha encontrado que la incorporación de algunos heteroátomos al anillo carbocíclico y/o la elongación de la cadena lateral aminoalquilo de la estructura del núcleo del nepicastato produce una serie de compuestos que poseen efectos significativos y pronunciados de potencial utilidad para la inhibición de la D β H. Muchos de estos compuestos ofrecen una mayor potencia y un acceso cerebral significativamente reducido, dando lugar a inhibidores de la D β H potentes periféricamente selectivos. Así, la invención se refiere a compuestos como se definen 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, alcocarbonilo 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 alquilo, 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 (CH_2), oxígeno o azufre (Martínez, G.R. *et al.*, Patente de EE.UU. 5.538.988, equivalente a el documento de patente WO 95/29165, Jul. 23, 1996; Syntex, WO 95/29165; Eriksson, M., PCT Solic. Int. WO 95/9988A1, 25 Nov 1999; Napoletano, M., PCT Solic. Int. WO 96/08489A1, 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 CH_2 , oxígeno o azufre; R_1 , R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, un grupo alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino con un compuesto de fórmula III:



donde n significa 2 ó 3; cuando n es 2, R_4 significa hidrógeno, un grupo alquilo o alquilarilo; R_5 significa un grupo protector hidroxilo y R_6 significa un grupo amino protector; cuando n significa 3, R_5 se define como anteriormente pero NR_4 R_6 tomados juntos representan 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.

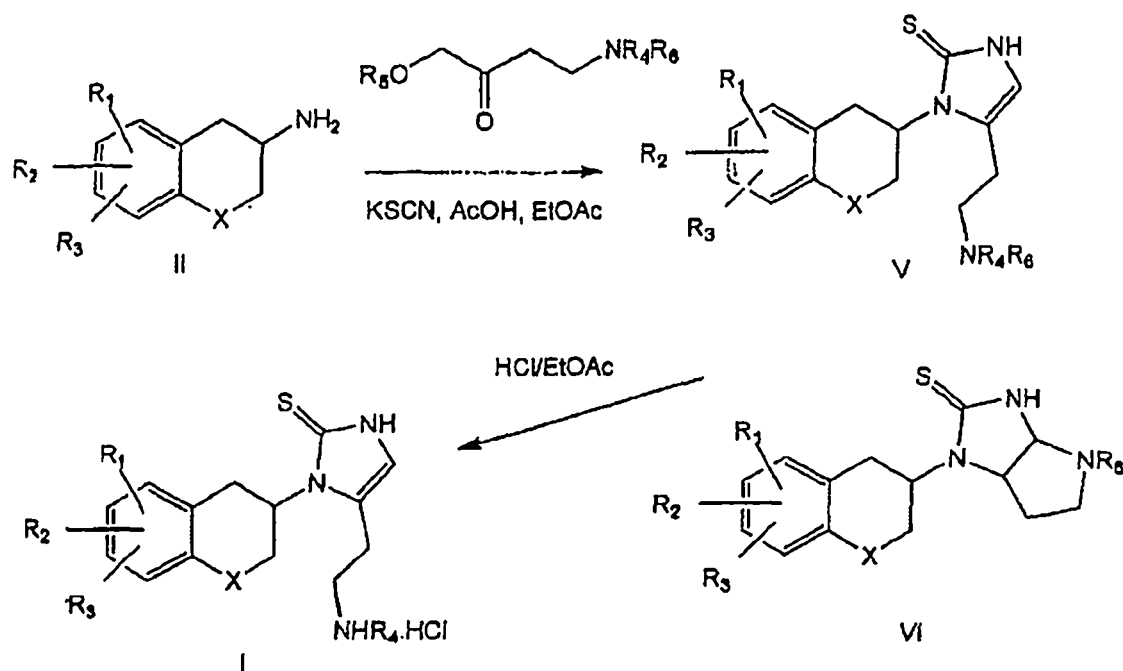
Se conoce el compuesto de fórmula III donde n es 1 (Wolf *et al.*, Can. J. Chem., 75; 942-948, 1997) y los compuestos de fórmula III donde n es 2 ó 3 son compuestos nuevos que pueden ser preparados por los expertos en la materia (ver ejemplos). El grupo organosililo se puede elegir de los grupos trialquisililo, 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 ay 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.

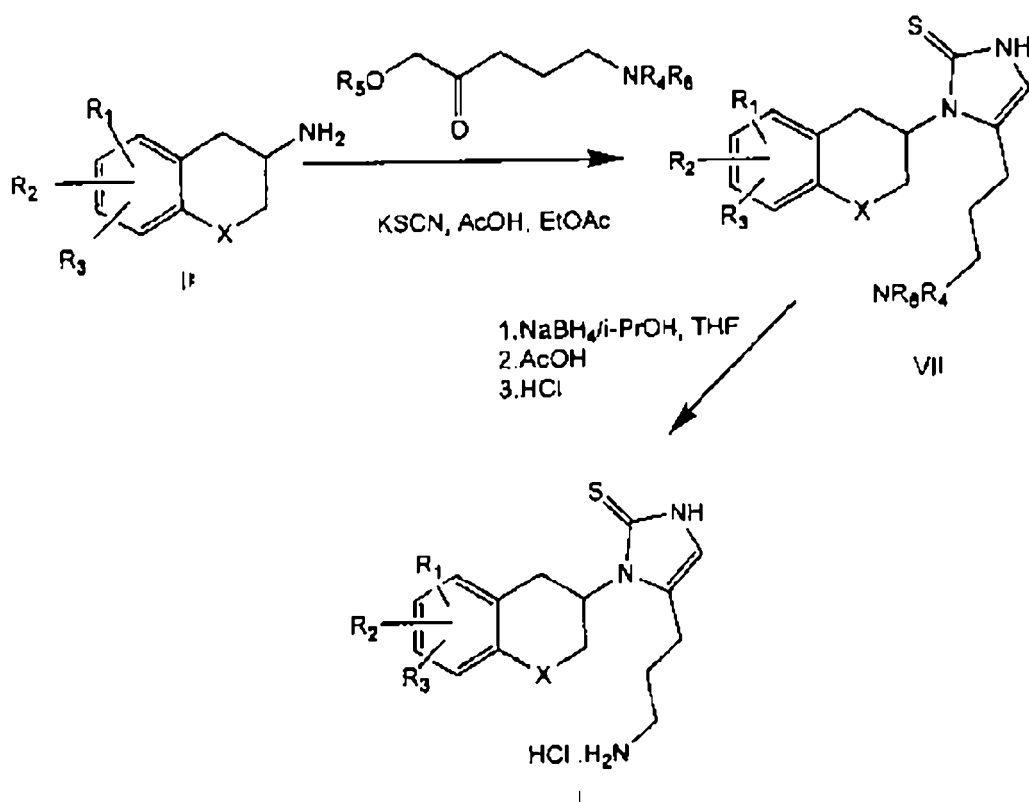
Cuando se usan los compuestos de fórmula III donde n significa 2 y R_4 significa hidrógeno, la mezcla de productos intermedios de fórmula V y VI se hace reaccionar con ácido clorhídrico y acetato de etilo para proporcionar los compuestos individuales de fórmula I correspondientes (esquema 1); donde R_4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

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 par 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. y Nagatsu, T. 1993. Analysis of enzymes in catecholamine biosynthesis. En 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 μ M, 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.

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 $\pm$ 1°C). Se suministró comida y agua del grifo *ad libitum* y la experimentación se llevó a cabo durante las horas del día.

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 vía alimentación forzada. A 2, 6, 9, 12, 18 y 24 h 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 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

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 Tabla I, 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 IC₅₀ 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 como parte de la presente invención son las responsables de la marcada y sorprendente mejora de las propiedades biológicas observadas.

ES 2 364 919 T3

TABLA 1

Efecto de los compuestos elegidos (5 μ M) 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		
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

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.

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 inhibitor 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

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.

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:

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 estándar 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.

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

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 cardíaca 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 cardíaca 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 a 13 y 40 a 43 no son ejemplos de la invención)

Ejemplo 1 (comparativo)

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

Una mezcla agitada de hidrocloruro de (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (0,22 g, 1,0 mmol), éster terc-butílico del ácido [3-(terc-butildimetilsilanilo)-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 hidrocloruros de croman-3-ilamina apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

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

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

ES 2 364 919 T3

Ejemplo 4

Hidrocloreto de (R,S)-5-aminometil-1-(6-hidroxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-iona

5 Una mezcla agitada de hidrocloreto de 6-hidroxitiocroman-3-ilamina (0,22 g, 1,0 mmol), éster terc-butílico del ácido [3-(terc-butildimetilsilanilo)-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.

15 Ejemplo 5

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

20 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.

25 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:

30 Éster terc-butílico del ácido (3,4-dihidroxibutil)metilcarbámico.

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

35 Ejemplo 8

Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilanilo)-3-hidroxibutil]carbámico

40 A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (3,4-dihidroxibutil) 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

50 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:

55 Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilanilo)-3-hidroxibutil]metilcarbámico.

Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilanilo)-3-hidroxibutil]bencilcarbámico.

60 Ejemplo 11

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

65 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-butildimetilsilanilo)-3-hidroxibutil]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.

ES 2 364 919 T3

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-butilico del ácido [4-(terc-butildimetilsilanilo)-3-oxobutil]metilcarbámico.

Éster terc-butilico del ácido [4-(terc-butildimetilsilanilo)-3-oxobutil]bencilcarbámico.

Ejemplo 14

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

Una mezcla agitada de hidrocloreuro de (S)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il amina (0,17 g, 0,79 mmol), éster terc-butilico del ácido [4-(terc-butildimetilsilanilo)-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 hidrocloreuros de 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

Hydrocloruro de (S)-5-(2-aminoetil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 20, tabla 1).

Ejemplo 16

Hydrocloruro de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 4, tabla 1)

Una mezcla agitada de hidrocloreuro de (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (1,68 g, 7,58 mmol), éster terc-butilico del ácido [4-(terc-butildimetilsilanilo)-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 hidrocloreuros de croman-3-ilamina y los ésteres terc-butilicos del ácido [4-(terc-butildimetilsilanilo)-3-oxobutil]carbámico apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

Hydrocloruro de (R)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 12, tabla 1).

Hydrocloruro de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 16, tabla 1).

Hydrocloruro de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 21, tabla 1).

Hydrocloruro de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 23, tabla 1).

ES 2 364 919 T3

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 19, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 7, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 6, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 8, tabla 1).

Hidrocloruro de (*S*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 9, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 10, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-cloro-8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 11, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxi-8-clorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 13, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 18, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(8-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 17, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-(acetilamino)croman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 14, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxí-7-bencilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 15, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 25, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 26, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 27, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 28, tabla 1).

Hidrocloruro de (*R*)-1-croman-3-il-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto 29, tabla 1).

Ejemplo 38

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

Una mezcla agitada de hidrocloruro de 6-metoxitiocroman-3-ilamina (0,12 g, 0,50 mmol), éster terc-butílico del ácido [3-(terc-butildimetilsilanilo)-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 hidrocloruros de croman-3-ilamina apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

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

ES 2 364 919 T3

Ejemplo 40

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

- 5 A una solución agitada de 3-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)propilamina (1,05 g, 6,60 mmol) y carboetoxiftalimida (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
10 purificado mediante cromatografía en columna sobre sílice usando la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente para obtener un aceite incoloro.

Ejemplo 41

- 15 *2-(4,5-dihidroxipentil)isoindol-1,3-diona*

- 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
20 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

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

- 30 *2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxy)-4-hidroxipentil]isoindol-1,3-diona.*

Ejemplo 43

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

2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxy)-4-oxopentil]isoindol-1,3-diona.

- 40 *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, tabla 1)

- 45 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-butildimetilsilaniloxy)-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
50 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
55 precipitado se recogió y se lavó con acetona para dar cristales, los cuales se descomposieron sin fundirse.

Ejemplo 45

- 60 *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-butildimetilsilaniloxy)-4-oxopentil]isoindol-1,3-diona (0,19 g, 0,55 mmol), tiocianato potásico (0,055 g, 0,55 mmol), agua
65 (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

ES 2 364 919 T3

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.

Ejemplo 46

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

Una mezcla agitada de hidrocloruro de 6-hidroxitiocroman-3-ilamina (0,22 g, 1,0 mmol), 2-[5-(terc- butildimetil-silanilo)-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.

25

30

35

40

45

50

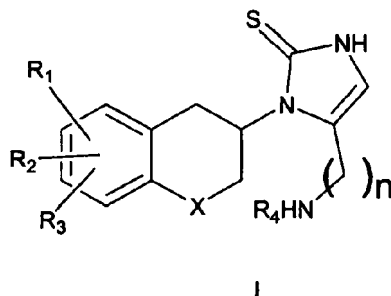
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



donde R_1 , R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquilo, hidroxi, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R_4 significa hidrógeno, un grupo alquilo o alquilarilo; X significa CH_2 , un átomo de oxígeno o de azufre; n es 2 ó 3; y los enantiómeros individuales (R)- y (S)- o mezclas de enantiómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables; 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 hidroxycarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, halógeno o nitro; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que comprende: (S)-5-(2-aminoetil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que comprende: (S)-5-(2-aminoetil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, que comprende: (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que comprende: (S)-5-(3-aminopropil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que comprende: (R)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que comprende: hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxycroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidroxycroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxycroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxycroman-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 (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-metoxycroman-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-hidroxi-7-bencilcroman-3-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-metoxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxycroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxycroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; hidrocloreto de (R)-1-(6-hidroxycroman-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.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con un vehículo farmacéuticamente eficaz.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como un medicamento.

ES 2 364 919 T3

10. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos donde una reducción en la hidroxilación de la dopamina a noradrenalina es de beneficio terapéutico.

5 11. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto afectado con trastornos cardiovasculares.

10 12. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para tratar la hipertensión o la insuficiencia cardíaca crónica.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para usar en la inhibición de la dopamina- β -hidroxilasa.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

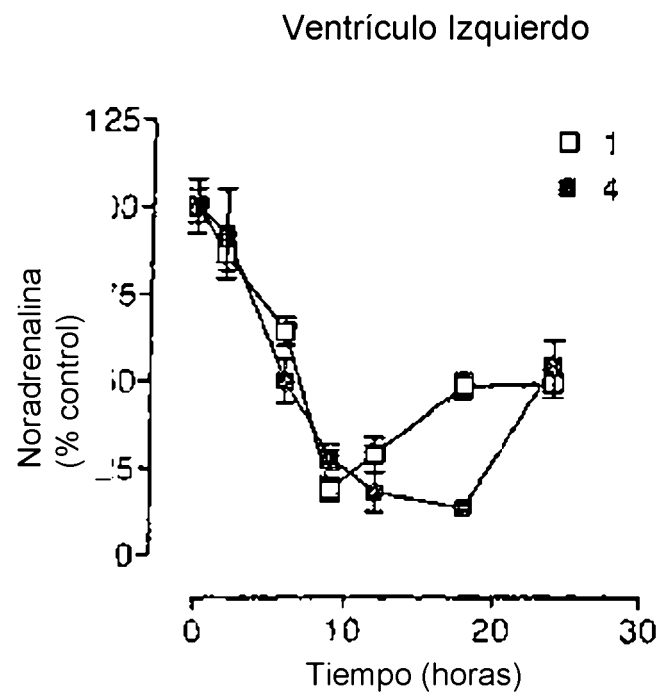


Figura 2

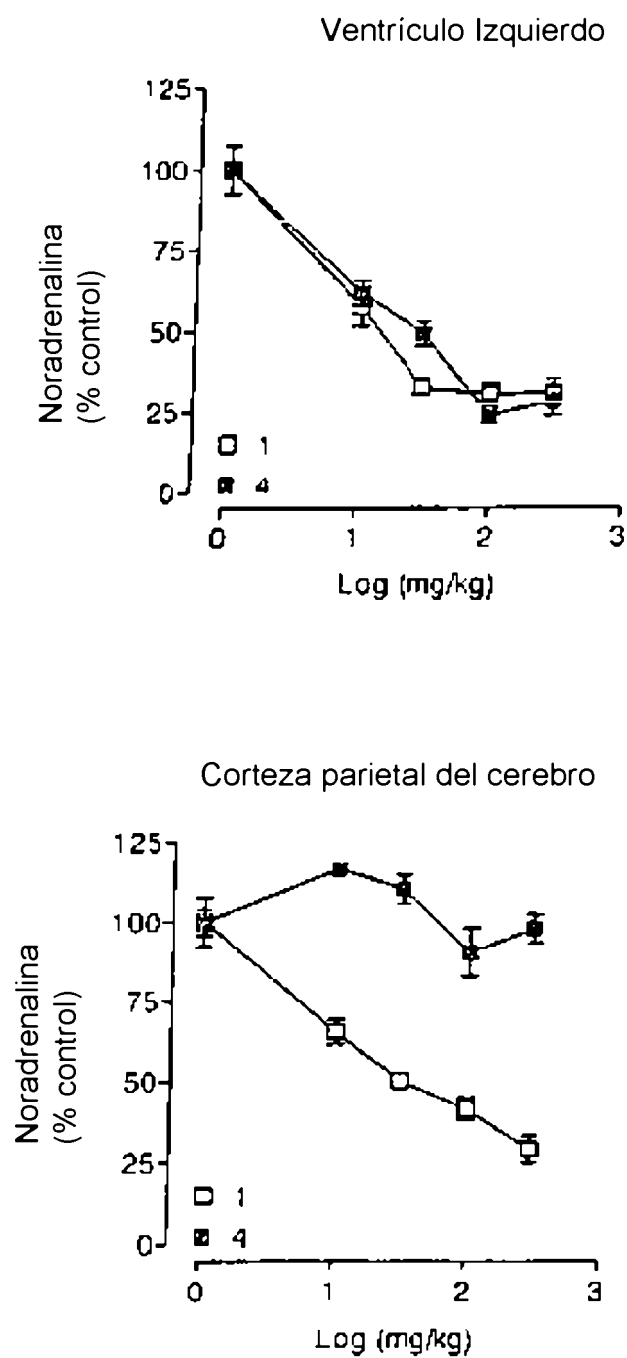


Figura 3

