

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 118**

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: **07076123 .4**
96 Fecha de presentación: **10.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1908759**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Derivados de 3,4-dihidro-3-amino-2H-1-benzopirano y -benzotiopirano como inhibidores de la dopamina-beta-hidroxilasa y métodos para su preparación**

30 Prioridad:
11.10.2002 GB 0223719
18.10.2002 GB 0224306

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2012

73 Titular/es:
BIAL - Portela & CA., S.A.
Av. da Siderurgia Nacional
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/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 384 118 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

Derivados de 3,4-dihidro-3-amino-2H-1-benzopirano y -benzotiopirano como inhibidores de la dopamina- β -hidroxilasa y métodos para su preparación

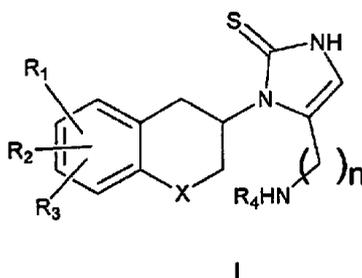
5 Esta invención se refiere a los intermedios que se definen en la reivindicación 1, útiles para preparar inhibidores periféricamente selectivos de la dopamina- β -hidroxilasa y a un método para su preparación.

10 En años recientes, 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 padecen trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión o insuficiencia cardíaca crónica. El fundamento para el uso de inhibidores de D β H se basa en su capacidad para inhibir la biosíntesis de noradrenalina, lo cual se logra a través de la hidroxilación enzimática de la dopamina. La activación de sistemas neurohumorales, principalmente 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 altas concentraciones de noradrenalina plasmática (Levine, T.B. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 49:1659-1666, 1982), mayor eflujo externo simpático central (Leimbach, W.N. *et al.*, *Circulation*, 73:913-919, 1986) y mayor tasa de excedente de noradrenalina cardiorenal (Hasking, G.J. *et al.*, *Circulation*, 73:615-621, 1966). La exposición prolongada y excesiva del miocardio a la noradrenalina puede conducir a la infrarregulación de los β_1 -adrenoceptores cardíacos, la remodelación del ventrículo izquierdo, arritmias y necrosis, todo lo cual puede disminuir la integridad funcional del corazón. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen altas concentraciones plasmáticas de noradrenalina también tienen la prognosis a largo plazo más desfavorable (Cohn, J.N. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 311:819-823, 1984). Tiene mayor importancia la observación de que las concentraciones plasmáticas de noradrenalina son ya elevadas en pacientes asintomáticos sin insuficiencia cardíaca manifiesta y esto puede predecir la consiguiente mortalidad y morbilidad (Benedict, C.R. *et al.*, *Circulation*, 94:690-697, 1996). Esto implica que la transmisión simpática activada no es simplemente un marcador clínico de la insuficiencia cardíaca congestiva, sino que puede contribuir al agravamiento progresivo de la enfermedad.

25 La inhibición de la función del nervio simpático con antagonistas de adrenoceptores parecía una estrategia prometedora, pero una proporción significativa de pacientes no tolera el deterioro hemodinámico inmediato que acompaña al tratamiento con β -bloqueante (Pfeffer, M.A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 334:1396-1397, 1996). Una estrategia alternativa para modular directamente la función de los nervios simpáticos es reducir la biosíntesis de noradrenalina a través de la inhibición de D β H, la enzima responsable de la conversión de la dopamina en noradrenalina en los nervios simpáticos. Esta estrategia tiene varios méritos, incluyendo la modulación gradual en oposición a la inhibición abrupta del sistema simpático, y provoca un aumento en la liberación de dopamina que puede mejorar la función renal, tal como la vasodilatación renal, la diuresis y la natriuresis. Por tanto, los inhibidores de D β H pueden proporcionar ventajas significativas frente a los β -bloqueantes convencionales.

35 Varios inhibidores de D β H se han indicado en la bibliografía hasta la fecha. Se descubrió que los primeros ejemplos de primera y segunda generación, tal como disulfiram (Goldstein, M. *et al.*, *Life Sci.*, 3:763, 1964) y dietilditiocarbamato (Lippmann, W. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 18:2507, 1969) o ácido fusárico (Hidaka, H., *Nature*, 231, 1971) y alquiltioureas o tioureas aromáticas (Johnson, G.A. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 171:80, 1970) tenían baja potencia, mostraban poca selectividad por D β H, y provocaban efectos secundarios tóxicos. Sin embargo, se descubrió que la tercera generación de inhibidores de D β H tenían mucha mayor potencia, como por ejemplo nepicastat (RS-25560-197, CI_{50} 9 nM) (Stanley, W.C. *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 121:1803-1809, 1997), que se desarrolló en los primeros ensayos clínicos. Aunque no presentaba algunos de los problemas asociados con los inhibidores de D β H de primera y segunda generación, un descubrimiento muy importante fue que se descubrió que el nepicastat atravesaba la barrera hematoencefálica (BHE), con lo que es capaz de provocar efectos centrales y también periféricos, una situación que puede conducir a que el fármaco provoque efectos secundarios en el SNC indeseables y potencialmente graves. Por tanto sigue existiendo la necesidad clínica de un inhibidor de D β H periféricamente selectivo, no tóxico y potente que pueda utilizarse para el tratamiento de ciertos trastornos cardiovasculares. Un inhibidor de D β H con una potencia similar o incluso mayor que el nepicastat pero sin efectos en el SNC (incapacidad para cruzar la BHE) proporcionaría una mejora significativa frente a todos los compuestos inhibidores de D β H descritos hasta la fecha en la técnica anterior.

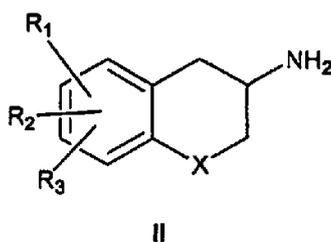
50 Los inventores han descubierto, de forma sorprendente, que la incorporación de ciertos heteroátomos al anillo carbocíclico y/o el alargamiento de la cadena lateral de aminoalquilo de la estructura central del nepicastat produce una serie de compuestos que poseen efectos significativos y pronunciados de utilidad potencial para la inhibición de D β H. Muchos de estos compuestos están dotados de mayor potencia y un acceso al cerebro significativamente reducido, produciendo inhibidores de D β H potentes y periféricamente selectivos. Por tanto, la invención se refiere a intermedios como se definen en las reivindicaciones, útiles para la preparación de compuestos de fórmula general I:



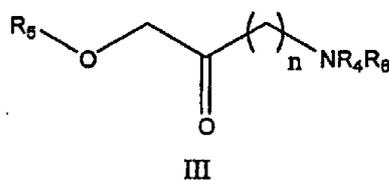
5 en la que R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes, y son hidrógenos, halógenos, un grupo alquilo, alquiloxi, hidroxi, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R₄ significa un grupo hidrógeno, alquilo o alquilarilo; X significa CH₂, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; n es 2 o 3; y los (R)- y (S)-enantiómeros individuales o mezclas de enantiómeros; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

A menos que se indique lo contrario, en esta memoria descriptiva, el término alquilo (tanto si se usa como tal o combinado con otros restos) significa cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidas con arilo, alcoxi, halógeno, alcóxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo (tanto si se usa como tal o combinado con otros restos) significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

15 En la bibliografía se conocen algunos compuestos según la fórmula II, en la que X significa metileno (CH₂), oxígeno o azufre, por ejemplo, 5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrofantalén-2-ilamina, del documento WO 95/29165 (Martínez, G.R. *et al.*, patente de EEUU 5.538.988, 23 de julio, 1996; Eriksson, M., solicitud internacional PCT WO 9959988A1, 25 de noviembre, 1999; Napoletano, M., solicitud internacional PCT WO 9608489A1, 21 de marzo, 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), y otros que pueden ser preparados por los expertos en la técnica. Los compuestos según la fórmula II son quirales y, por tanto, la fórmula II representa ambos (R)- y (S)-enantiómeros individuales ópticamente puros o mezclas de enantiómeros:



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



25 en la que n es 2 o 3; cuando n es 2, R₄ es un grupo hidrógeno, alquilo o alquilarilo; R₅ es un grupo protector de hidroxilo, y R₆ es un grupo protector de amino; cuando n es 3, R₅ se define como anteriormente, pero NR₄R₆ tomado conjuntamente representa un grupo ftalimido; y con una sal tiocianato hidrosoluble en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un ácido orgánico, en el que la sal tiocianato hidrosoluble es una sal tiocianato de metal alcalino o una sal tiocianato de tetraalquilamonio.

Las sales tiocianato de metal alcalino adecuadas incluyen tiocianatos de sodio, litio y cesio, pero se prefiere el tiocianato de potasio.

30 El compuesto de fórmula III, en la que n es 1, es conocido (Wolf, E. *et al.*, *Can. J. Chem.*, 75:942-948, 1997), y los compuestos de fórmula III, en la que n es 2 o 3, son compuestos nuevos que pueden ser preparados por los expertos en la técnica (véanse los ejemplos). Los grupos protectores de hidroxilo (R₅) preferidos incluyen compuestos de organosililo, tales como un grupo trialquilsililo, trifenisililo, fenildialquilsililo o alquildifenilsililo. El

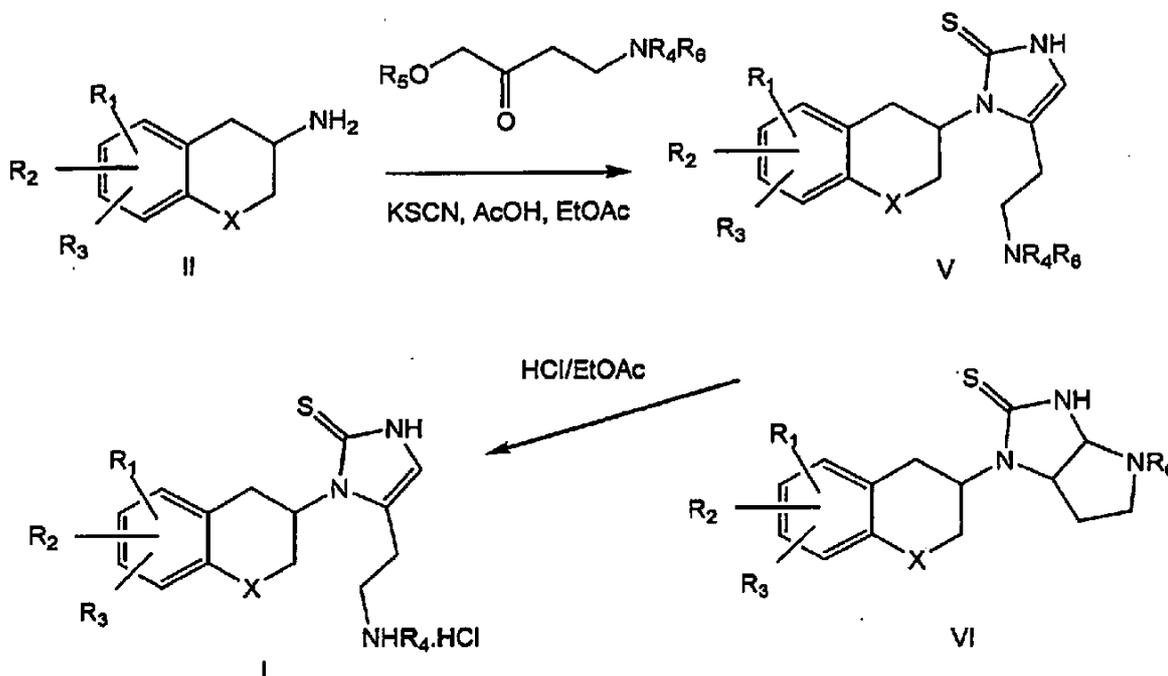
grupo terc-butildimetilsililo (TBDMS) es especialmente preferido. Los grupos protectores de amino (R_6) preferidos incluyen carbamatos, tales como carbamatos de alquilo, en particular el grupo carbamato de t-butilo (Boc), y carbamatos de alquilarilo. La reacción puede realizarse con un pequeño exceso del compuesto de fórmula III y tiocianato de potasio (preferiblemente 1,1-1,3 equivalentes).

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

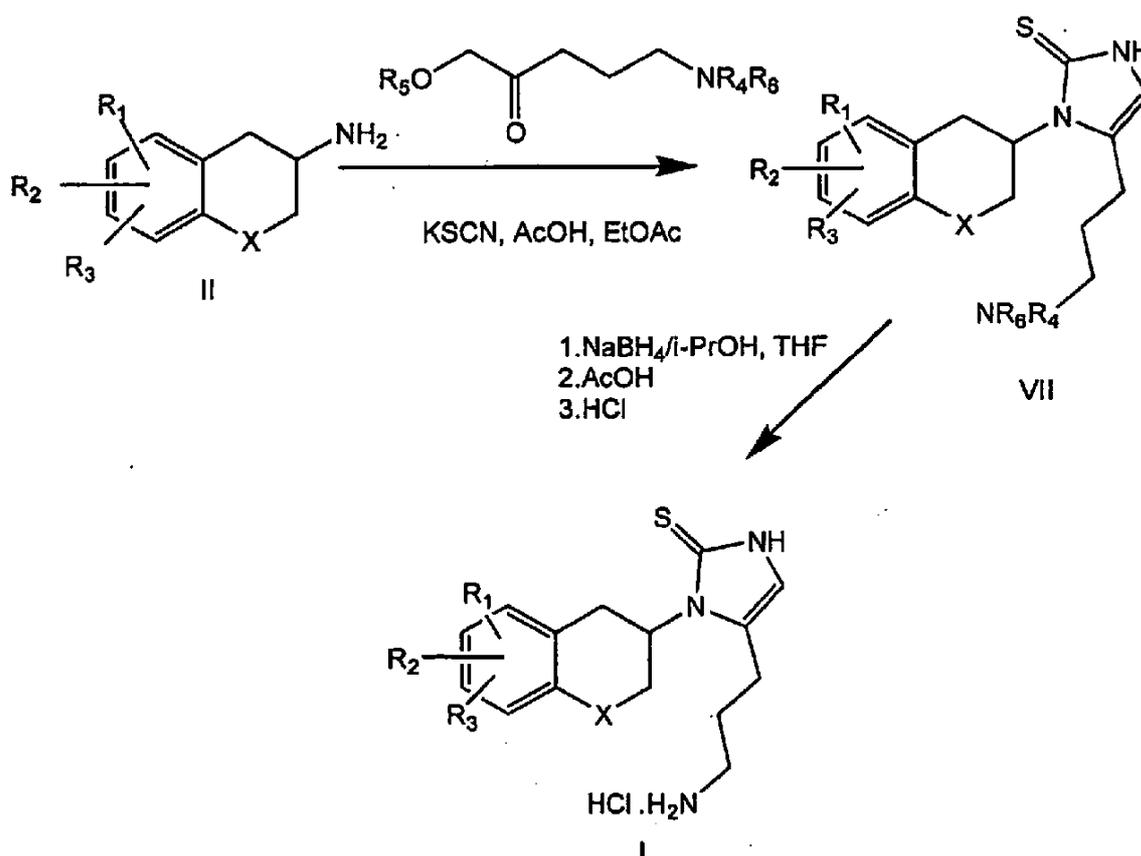
- 10 Cuando se utilizan los compuestos de fórmula III, en la que n es 2, y R_4 es hidrógeno, la mezcla de los productos intermedios de fórmula V y VI se hace reaccionar con ácido clorhídrico en acetato de etilo para producir los correspondientes compuestos individuales de fórmula I (esquema 1); cuando R_4 es alquilo (incluyendo alquilo sustituido con arilo), el producto intermedio individual de fórmula V se hace reaccionar con ácido clorhídrico en acetato de etilo para producir los compuestos de fórmula I.

- 15 Cuando se utilizan los compuestos de fórmula III, en la que n es 3, el intermedio de fórmula VII entonces se trata con borohidruro de sodio en un sistema disolvente adecuado, seguido de ácido acético para eliminar el grupo protector de amino ftalimido, según se describe en la bibliografía (Osby *et al.*, Tetrahedron Lett., 1984, 25(20), 2093-2096) para producir los compuestos de fórmula I (esquema 2). Los compuestos de fórmula I se obtienen con buena pureza, pero si se prefiere pueden recrystalizarse en un disolvente adecuado.

Esquema 1



Esquema 2



5 Para la preparación de composiciones farmacéuticas de 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 que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, ligantes o agentes disgregantes de comprimidos; también pueden ser un material encapsulante.

10 Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas.

15 Las dosificaciones pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, de la gravedad de la enfermedad, y del compuesto concreto que se está empleando. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día. Se espera que una administración diaria o dos veces diarias será la más adecuada. La determinación de la dosificación apropiada para una situación concreta está dentro del conocimiento de los expertos en la técnica médica.

Materiales y métodos

Estudios *in vitro*

20 Se evaluó la actividad DβH mediante la capacidad de β-hidroxilar la dopamina a noradrenalina, según 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 emplearon células SK-N-SH (ATCC HTB-11), una línea celular derivada de neuroblastoma humano, como fuente de DβH 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 de sodio 200 mM, N-etilmaleimida 30 mM, sulfato de cobre 5 μM, disolución acuosa de catalasa 0,5 mg/ml, pargilina 1 mM, fumarato de sodio 10 mM, y ácido ascórbico 20 mM. Después las células se incubaron durante 45 min más en el medio de reacción con la adición de concentraciones crecientes de dopamina (de 0,5 a 100 mM). Durante la preincubación y la incubación, las células se agitaron continuamente y se mantuvieron a 37 °C. La reacción se terminó mediante la adición de ácido perclórico 0,2 M. Las muestras acidificadas se

conservaron a 4 °C antes de la inyección en el cromatógrafo líquido de alta presión para el ensayo de la noradrenalina. En experimentos realizados con el objetivo de estudiar los efectos de nuevos inhibidores de DβH sobre la actividad enzimática, se añadieron compuestos de ensayo (de 0,3 a 10.000 nM) de interés a las disoluciones de preincubación e incubación; la incubación se realizó en presencia de una concentración (50 mM) de dopamina 2,5 veces el correspondiente valor de K_m según se determina en experimentos de saturación.

Estudios *in vivo*

Se obtuvieron ratones MNRI o ratas Wistar macho de Harlan-Interfauna (España) y se mantuvieron en un número de 10 y 5 por jaula, respectivamente, bajo condiciones ambientales controladas (ciclo de 12 h de luz/oscuridad, y temperatura ambiente 22 ± 1 °C). Se les permitió acceso libre al agua y al alimento, y la experimentación se realizó durante las horas diurnas.

En el momento = 0 h, a los animales se les administraron los compuestos de ensayo a una dosis dada o vehículo (agua) por vía oral a través de una sonda. A las 2, 6, 9, 12, 18 y 24 h después de la dosis, los animales se sacrificaron por decapitación y se aisló el corazón (aurícula izquierda y ventrículo izquierdo) y el cerebro (corteza frontal y parietal), se pesaron y se conservaron en un volumen de ácido perclórico 0,2 M durante 12 h a 4 °C en la oscuridad. Después de la incubación, los sobrenadantes resultantes se recogieron mediante filtración por centrifugación de las incubaciones (0,2 μM/10 min/aproximadamente 5000 rpm, 4 °C). Los sobrenadantes se conservaron congelados a -80 °C hasta su análisis. La cuantificación de la dopamina y de la noradrenalina en los sobrenadantes se realizó mediante una cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica.

Resultados

Estudios *in vitro*

La incubación de células SK-N-SH en presencia de concentraciones crecientes de dopamina da como resultado la formación, dependiente de la concentración, de noradrenalina, produciendo unos valores de K_m (en μM) y V_{max} (en nmol mg proteína⁻¹ h⁻¹) de $20,6 \pm 1,6$ y $153,8 \pm 4,4$, respectivamente. A partir de estos parámetros cinéticos se eligió una concentración de dopamina que se acerca a la saturación (50 mM) para su uso en los estudios de inhibición. Tal como se lista en la tabla 1, se descubrió que los compuestos **2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 19, 24, 26, 28 y 29** inhibían de forma marcada la actividad DβH. Los compuestos **2, 3, 4** y el nepicastat **1** (el compuesto de referencia) producen una disminución, dependiente de la dosis, de la β-hidroxilación de la dopamina con unos valores de CI_{50} en el intervalo bajo de nM frente a la actividad DβH humana (véase la tabla 2). El compuesto **4** se eligió para posteriores estudios *in vivo*, siendo el compuesto que más relacionado está con el nepicastat **1**, para proporcionar pruebas concluyentes de que las modificaciones estructurales producidas en la molécula como parte de la presente invención son responsables de las propiedades biológicas sorprendentemente muy mejoradas que se observan.

Tabla 1. Efecto de compuestos seleccionados (5 μM) sobre la actividad DβH en células SK-N-SH. Los valores se indican como porcentaje del control.

nº	Media ± MEE	nº	Media ± MEE
1	0,0 ± 0,3	24	0,0 ± 1,9
2	1,6 ± 0,3	25	66,0 ± 4,5
3	4,1 ± 0,6	26	4,5 ± 1,9
4	3,3 ± 0,3	27	15,5 ± 5,8
5	8,1 ± 0,3	28	2,6 ± 1,6
6	6,9 ± 0,6	29	2,2 ± 2,5
7	8,0 ± 0,1	30	99,4 ± 2,8
8	9,4 ± 0,7	31	27,3 ± 0,4
9	50,2 ± 1,9		
10	8,2 ± 0,7		
11	36,7 ± 4,4		
12	3,0 ± 0,5		

13	94,0 ± 3,1		
14	77,9 ± 2,2		
15	86,1 ± 2,7		
16	0,0 ± 0,6		
17	53,2 ± 3,9		
18	94,8 ± 1,2		
19	6,9 ± 0,5		
20	16,8 ± 4,8		
21	124,8 ± 6,5		
22	17,8 ± 2,1		
23	54,5 ± 9,9		

Tabla 2. Valores de CI₅₀ (en nM) para la inhibición de DβH en células SK-N-SH.

Compuesto	CI ₅₀ (en nM)
2	60 (14, 250)
3	91 (56, 147)
4	105 (69, 161)
Nepicastat 1	36 (28, 46)

Estudios *in vivo*

5 Ratón

Los experimentos de evolución en el tiempo para el compuesto **4** y el nepicastat (**1**) en el corazón a 100 mg/kg sugieren que ambos compuestos son de acción a largo plazo. El momento del efecto máximo (T_{max}) para la reducción de la noradrenalina tisular por **4** y **1** parece ser a las 9 h tras la dosis (figura 1). Después los niveles de noradrenalina tisular se recuperan, alcanzando 50% de recuperación de los niveles tisulares iniciales a las 24 h.

- 10 En T_{max} (9 h después de la administración), tanto **4** como **1** reducen los niveles de noradrenalina de una manera dependiente de la dosis en el ventrículo izquierdo. Para **4** y **1**, el efecto inhibitor máximo se consigue a una dosis de 100 mg/kg. En contraste con lo que se obtiene en el corazón, **4** no afecta a los niveles de noradrenalina tisular en la corteza parietal cerebral, mientras que **1** produce una disminución dependiente de la dosis en los niveles de noradrenalina en esta área del cerebro (figura 2).

15 Rata

- Tal como se demuestra en el ratón, los efectos de **4** y de **1** sobre la noradrenalina dependen de la dosis administrada y alcanzan su máximo a las 9 h (los datos no se muestran). Sin embargo, tal como se muestra en la figura 3, los efectos inhibidores de **4** (100 mg/kg) sobre los niveles de noradrenalina en la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo fueron más pronunciados que los producidos por **1** (100 mg/kg). De nuevo, tal como se observa en el ratón, **4** no afecta a los niveles de noradrenalina tisular en la corteza parietal cerebral y la corteza frontal cerebral, mientras que **1** produce una disminución marcada en los niveles de noradrenalina en estas áreas cerebrales.

Se concluye que **4**, en marcado contraste con el nepicastat **1**, ejerce sus efectos inhibidores sobre la DβH exclusivamente en la periferia y no tiene efectos inhibidores en el cerebro.

- 25 Se hace referencia a continuación a los dibujos adjuntos, en los que:

- La figura 1 es una gráfica que muestra la disminución dependiente del tiempo de los niveles de noradrenalina en el

ventrículo izquierdo de ratones tratados por vía oral con 100 mg/kg de **4** o nepicastat **1**. Los símbolos son la media de 5 determinaciones por grupo; las líneas verticales indican la M.E.E.

5 - La figura 2 son dos gráficas que muestran los niveles de noradrenalina en el ventrículo izquierdo de ratón y la corteza parietal cerebral 9 h después de la administración oral de **4** o nepicastat **1**. Los símbolos son la media de 5 determinaciones por grupo; las líneas verticales indican la M.E.E.

- La figura 3 son cuatro gráficas que muestran los niveles de noradrenalina en el corazón (aurícula izquierda y ventrículo izquierdo) y el cerebro (corteza frontal y parietal) de rata 9 h después de la administración oral de **4** o nepicastat **1**. Las columnas son la media de 5 determinaciones por grupo; las líneas verticales indican la M.E.E.

Conclusión

10 Algunos compuestos de fórmula general I son inhibidores de la dopamina- β -hidroxilasa muy potentes y tienen propiedades farmacéuticas potencialmente valiosas para el tratamiento de algunos trastornos cardiovasculares, en los que una reducción en la hidroxilación enzimática de la dopamina a noradrenalina puede tener un beneficio terapéutico, tales como hipertensión e insuficiencia cardíaca crónica. La posibilidad de utilizar un inhibidor de D β H de acción a largo plazo con un limitado acceso al cerebro (SNC), tal como el compuesto **4**, abre nuevas perspectivas en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca crónica mejorando la potencia y la selectividad de la inhibición de D β H en la periferia.

La invención descrita en la presente se ejemplifica mediante los siguientes ejemplos de preparación, que no deben considerarse limitantes del alcance de la descripción. Otras vías y estructuras análogas pueden resultar evidentes para los expertos en la técnica.

20 **Ejemplos** (ninguno de estos ejemplos son ejemplos de los intermedios según la reivindicación 1)

Ejemplo 1

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

25 Una mezcla agitada de clorhidrato 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 de potasio (0,11 g, 1,1 mmol) y ácido acético (0,3 ml, 5,0 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,23 g) se disolvió en acetato de etilo (2 ml), tras lo cual se añadió una disolución de HCl 2 M en acetato de etilo (2 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para producir cristales de p.f. 192 °C (descomp.).

Ejemplos 2-3

35 Mediante la aplicación de la técnica descrita anteriormente y de procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y utilizando los clorhidratos de croman-3-ilamina apropiados se prepararon los siguientes compuestos:

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

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

Ejemplo 4

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

40 Una mezcla agitada de clorhidrato de 6-hidroxitocroman-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 de potasio (0,11 g, 1,1 mmol) y ácido acético (0,3 ml, 5,0 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,25 g) se disolvió en acetato de etilo (2 ml), tras lo cual se añadió una disolución de HCl 2 M en acetato de etilo (2 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para producir cristales, que se descompusieron sin fundirse.

Ejemplo 5

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

5 A una disolución agitada de 4-amino-1,2-butano (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, después se evaporó al vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente para producir un aceite incoloro.

Ejemplos 6-7

Mediante la aplicación de la técnica descrita anteriormente y de procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y utilizando el 4-amino-1,2-butano N-sustituido apropiado se prepararon los siguientes compuestos:

10 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

15 A una disolución agitada del 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-butildimetilclorosilano (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 de magnesio anhidro. Una filtración y una concentración al vacío produjeron un aceite que se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente para producir un aceite incoloro.

20

Ejemplos 9-10

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

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

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

Ejemplo 11

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

30 A una disolución de peryodinano de Dess-Martin (5,0 g, 11,8 mmol) en diclorometano anhidro (35 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución del 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 al vacío hasta una tercera parte del volumen inicial y se aplicó a una columna cargada con sílice. Una elución con una mezcla disolvente de acetato de etilo-éter de petróleo produjo un aceite incoloro.

Ejemplos 12-13

35 Mediante la aplicación de la técnica descrita anteriormente y de procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y utilizando 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

40 Clorhidrato 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)

45 Una mezcla agitada de clorhidrato de (S)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina (0,17 g, 0,79 mmol), éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-oxobutil]carbámico (0,28 g, 0,87 mmol), tiocianato de potasio (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 sometió a reflujo durante 7 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,24 g) se disolvió en acetato de etilo (2 ml), se añadió una disolución de HCl 2 M en

acetato de etilo (2 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para producir cristales que se descomposieron sin fundirse.

Ejemplo 15

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

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

Ejemplo 16

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

15 Una mezcla agitada de clorhidrato de (*R*)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (1,68 g, 7,58 mmol), éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-oxobutil]carbámico (3,13 g, 9,85 mmol), tiocianato de potasio (0,96 g, 9,85 mmol), agua (0,18 ml, 10 mmol) y ácido acético (3,0 ml, 50 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se sometió a reflujo durante 7 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (2,15 g) se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se añadió una disolución de HCl 2 M en acetato de etilo (20 ml, 40 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para producir cristales que se descomposieron sin fundirse.

20 Ejemplos 17-37

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

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

25 Clorhidrato de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **16**, tabla 1)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40 Clorhidrato de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidrox-7-bencilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto **15**, tabla 1)

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

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

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

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

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

Ejemplo 38

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

- 5 Una mezcla agitada de clorhidrato 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 de potasio (0,055 g, 0,55 mmol), agua (0,009 ml, 0,50 mmol) y ácido acético (0,2 ml, 3,3 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se sometió a reflujo durante 7 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,12 g) se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se añadió una disolución de HCl 2 M en acetato de etilo (1 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para producir cristales que se descomposieron sin fundirse.

Ejemplo 39

- 15 Mediante la aplicación de la técnica descrita anteriormente y de procedimientos relacionados conocidos por los expertos en la técnica y utilizando los clorhidratos de croman-3-ilamina apropiados se prepararon los siguientes compuestos:

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

Ejemplo 40

- 20 2-[3-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)propil]isoindol-1,3-diona

- A una disolución 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 le 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 al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La disolución se lavó con salmuera, una disolución de ácido cítrico al 10% y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Una filtración y una concentración al vacío produjeron un aceite que se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente para producir un aceite incoloro.

Ejemplo 41

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

- 30 A una disolución 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 le añadió una disolución de HCl 2 N (15 ml, 30 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se evaporó al 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 mediante sulfato de magnesio anhidro. Una filtración y una concentración al vacío produjeron 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:

2-[5-(terc-butildimetilsilanilo)-4-hidroxipentil]isoindol-1,3-diona

Ejemplo 43

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

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

Ejemplo 44

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

Una mezcla agitada de clorhidrato de (*S*)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina (0,22 g, 1,0 mmol), 2-[5-(terc-butildimetilsilanilo)-4-oxopentil]isoindol-1,3-diona (0,38 g, 1,05 mmol), tiocianato de potasio (0,11 g, 1,10 mmol), agua (0,18 ml, 1,0 mmol) y ácido acético (0,3 ml, 5,0 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se sometió a reflujo

durante 7 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,18 g) se disolvió en una mezcla de isopropanol (5 ml) y THF (2 ml). Se añadió agua (0,8 ml) y borohidruro de sodio (0,066 g, 1,74 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió ácido acético (0,6 ml, 10 mmol) y la disolución se sometió a reflujo durante dos horas y después se evaporó al vacío hasta la sequedad. El residuo se suspendió en acetona, el sólido se retiró mediante filtración, y el filtrado se acidificó con una disolución de HCl 2 N en acetato de etilo. El precipitado se recogió y se lavó con acetona para producir cristales que se descompusieron sin fundirse.

10 Ejemplo 45

Clorhidrato de (S)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona

Una mezcla agitada de clorhidrato de (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (0,11 g, 0,50 mmol), 2-[5-(terc-butildimetilsilanilo)xi]-4-oxopentil]isoindol-1,3-diona (0,19 g, 0,55 mmol), tiocianato de potasio (0,055 g, 0,55 mmol), agua (0,009 ml, 0,50 mmol) y ácido acético (0,15 ml, 2,5 mmol) en acetato de etilo (1,5 ml) se sometió a reflujo durante 7 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,10 g) se disolvió en una mezcla de isopropanol (2,5 ml) y THF (1 ml). Se añadió agua (0,4 ml) y borohidruro de sodio (0,038 g, 1,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió ácido acético (0,3 ml, 5 mmol) y la disolución se sometió a reflujo durante dos horas y después se evaporó al vacío hasta la sequedad. El residuo se suspendió en acetona, el sólido se retiró mediante filtración, y el filtrado se acidificó con una disolución de HCl 2 N en acetato de etilo. El precipitado se recogió y se lavó con acetona para producir cristales que se descompusieron sin fundirse.

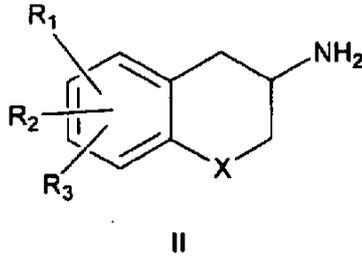
Ejemplo 46

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

Una mezcla agitada de clorhidrato de 6-hidroxitiocroman-3-ilamina (0,22 g, 1,0 mmol), 2-[5-(terc-butildimetilsilanilo)xi]-4-oxopentil]isoindol-1,3-diona (0,38 g, 1,05 mmol), tiocianato de potasio (0,11 g, 1,10 mmol), agua (0,18 ml, 1,0 mmol) y ácido acético (0,3 ml, 5,0 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se sometió a reflujo durante 7 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,17 g) se disolvió en una mezcla de isopropanol (5 ml) y THF (2 ml). Se añadió agua (0,8 ml) y borohidruro de sodio (0,066 g, 1,74 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió ácido acético (0,6 ml, 10 mmol) y la disolución se sometió a reflujo durante dos horas y después se evaporó al vacío hasta la sequedad. El residuo se suspendió en acetona, el sólido se retiró mediante filtración, y el filtrado se acidificó con una disolución de HCl 2 N en acetato de etilo. El precipitado se recogió y se lavó con acetona para producir cristales que se descompusieron sin fundirse.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula II:



5 en la que R₁, R₂ y R₃ pueden ser iguales o diferentes, y son flúor o hidrógeno, con la condición de que al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es flúor, y en la que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

2.- Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es un átomo de oxígeno.

3.- Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es un átomo de azufre.

4.- (R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-amina.

Figura 1

Ventrículo izquierdo

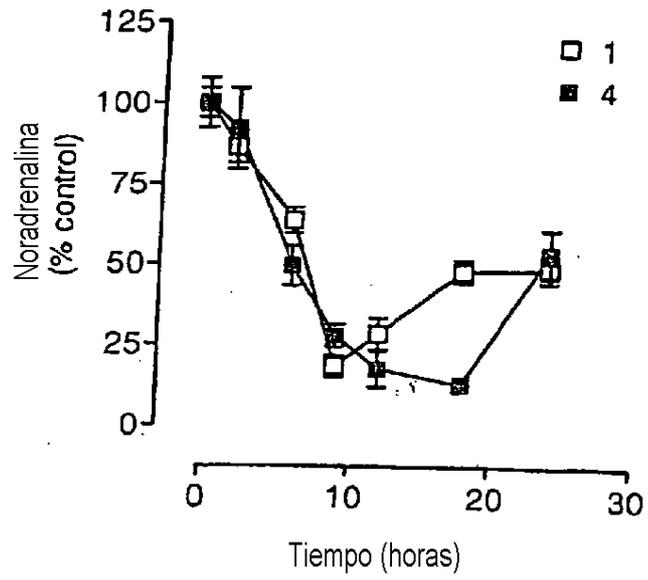


Figura 2

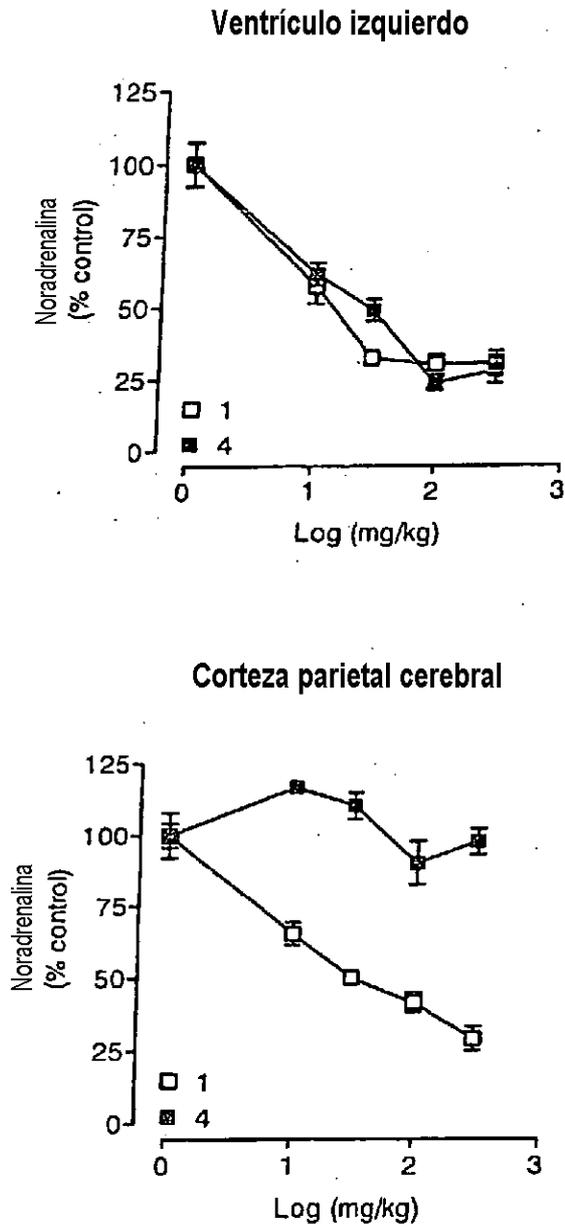


Figura 3

