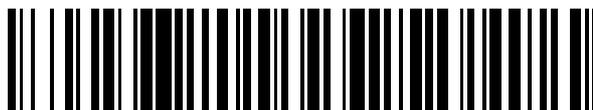


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 454**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/64** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2012 E 12732719 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2721010**

54 Título: **Método de producción de derivados de imidazol**

30 Prioridad:

**15.06.2011 JP 2011133712**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.12.2015**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KAWABATA, YOICHI;  
SAWAI, YASUHIRO;  
KANNO, KAZUAKI y  
SAWADA, NAOTAKA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 554 454 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

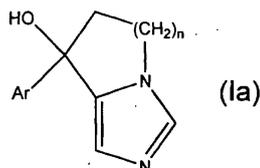
Método de producción de derivados de imidazol

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método de producción industrialmente ventajoso de un derivado de imidazol

5 [Antecedentes de la invención]

Se sabe que un derivado de imidazol representado por la siguiente fórmula (Ia):



en la que n es un número entero de 1 a 3, y Ar es un anillo aromático que tiene opcionalmente sustituyente(s),

10 o una de sus sales tiene alta seguridad y superior actividad inhibidora de esteroide C<sub>17,20</sub> liasa, y es útil para la profilaxis o tratamiento de enfermedades para las que el andrógeno o estrógeno es un factor agravante (documento 1 de patente).

Como método de producción del anteriormente mencionado derivado de imidazol, son conocidos los métodos descritos en el documento 1 de patente y documento 2 de patente.

15 Sin embargo, hay una demanda para un método de producción ventajoso del derivado de imidazol, que es apropiado para la producción industrial.

**Lista de documentos**

Documento de patente

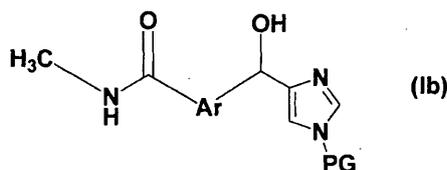
Documento 1 de patente: WO 02/40484

Documento 2 de patente: WO 03/059889

20 **Sumario de la invención**

Problemas a resolver por la invención

En el método de producción del documento 2 de patente, la reacción sintética de la siguiente fórmula (Ib):



25 en la que Ar es un grupo hidrocarbonado aromático que tiene opcionalmente sustituyente(s), y PG es un grupo protector de imidazol, que es un intermedio para sintetizar la anteriormente mencionada fórmula (Ia), se necesita llevar a cabo en presencia de un compuesto orgánico de litio a una temperatura ultra baja de -65°C.

30 En vista de tal situación, un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo método de producción de un derivado de imidazol representado por la anteriormente mencionada fórmula (Ia), particularmente 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales, que es apropiado para la eficiente y conveniente producción industrial. Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método de producción de un compuesto útil como intermedio para sintetizar 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales, específicamente el compuesto (VI) y compuesto (IX) mencionado a continuación, que es apropiado para la eficiente y conveniente producción industrial.

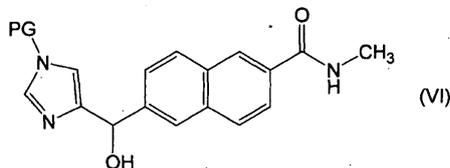
Medios para resolver los problemas

35 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los anteriormente mencionados problemas y han encontrado que la reacción sintética de un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula (Ib), particularmente el compuesto (VI) mencionado a continuación, pueden avanzar en condiciones suaves usando un compuesto orgánico de magnesio junto con un compuesto orgánico de litio, que dio

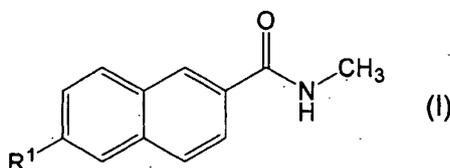
como resultado la terminación de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención es como sigue;

[1] Un método de producir un compuesto representado por la fórmula:



- 5 en la que PG es un grupo protector,  
o una de sus sales (denominado de aquí en adelante a veces compuesto (V)), que comprende  
Etapla (1): una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



en la que R<sup>1</sup> es un átomo de yodo o un átomo de bromo,

- 10 (denominado de aquí adelante a veces compuesto (I)) con un compuesto representado por la fórmula:

R<sup>2</sup>-MgX (II)

en la que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo de C<sub>6-12</sub>; y X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo,

(denominado de aquí en adelante a veces compuesto (II)), o un compuesto representado por la fórmula:

- 15 R<sup>2</sup>R<sup>2</sup>-Mg (III)

en la que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo de C<sub>6-12</sub>; y R<sup>2</sup> es como se define anteriormente,

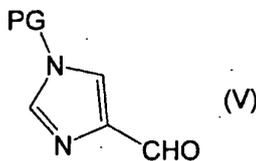
(denominado de aquí en adelante a veces compuesto (III)), y un compuesto representado por la fórmula:

R<sup>3</sup>-Li (IV)

en la que R<sup>3</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo de C<sub>6-12</sub>,

- 20 (denominado de aquí en adelante a veces compuesto (IV)),

y a continuación hacer reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la fórmula:

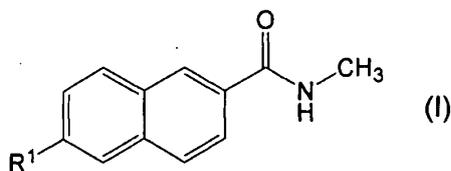


en la que PG es un como se define anteriormente,

o una de sus sales (denominado de aquí en adelante a veces compuesto (V)),

- 25 [2] Un método para producir 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales, que comprende

Etapa (1): una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



en la que  $R^1$  es un átomo de yodo o un átomo de bromo,

con un compuesto representado por la fórmula:

5  $R^2$ -MgX (II)

en la que  $R^2$  es un grupo alquilo de  $C_{1-6}$  o un grupo arilo de  $C_{6-12}$ ; y X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo,

o un compuesto representado por la fórmula:

$R^2R^2$ -Mg (III)

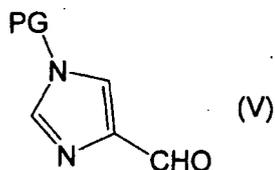
10 en la que  $R^2$  es un grupo alquilo de  $C_{1-6}$  o un grupo arilo de  $C_{6-12}$ ; y  $R^2$  es como se define anteriormente,

y un compuesto representado por la fórmula:

$R^3$ -Li (IV)

en la que  $R^3$  es un grupo alquilo de  $C_{1-6}$  o un grupo arilo de  $C_{6-12}$ ,

y a continuación hacer reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la fórmula:

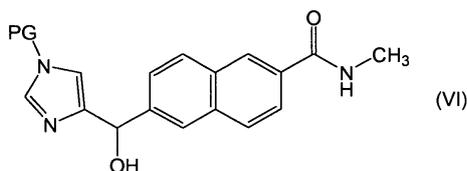


15

en la que PG es un grupo protector,

o una de sus sales;

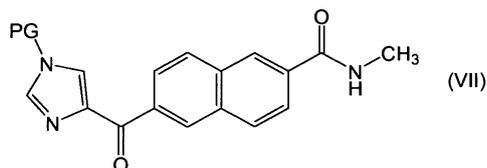
Etapa (2): una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula:



20 en la que PG es como se define anteriormente,

o una de sus sales (denominado de aquí en adelante a veces compuesto (VI)), que se obtiene en la Etapa (1), a oxidación;

Etapa (3): una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



25 en la que PG es como se define anteriormente,

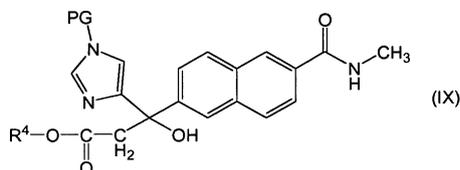
o una de sus sales (denominado de aquí en adelante denominado a veces compuesto (VII)), que se obtiene en la Etapa (2), con un compuesto representado por la fórmula:

$\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{-R}^4$  (VIII)

en la que  $\text{R}^4$  es un grupo alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ ,

(denominado de aquí en adelante a veces compuesto (VIII));

Etapla (4): una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula:



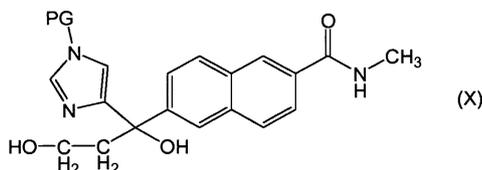
5

en la que cada símbolo es como se define anteriormente,

o una de sus sales (denominado de aquí en adelante a veces compuesto (IX)), que se obtiene de la etapa (3), a reducción;

y

10 Etapla (5): una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula:



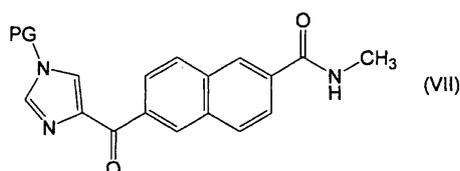
en la que PG es como se define anteriormente,

o una de sus sales (denominado de aquí en adelante denominado a veces compuesto (X)), que se obtiene en la Etapla (4), a ciclación y desprotección.

15 [3] El método de cualquiera de los anteriormente mencionados [1] a [2], en el que PG es tritilo.

[4] El método de cualquiera de los anteriormente mencionados [1] a [2], en el que PG es tosilo, bencenosulfonilo o N,N-dimetilaminosulfonilo.

[5] El método del anteriormente mencionado [2], en el que la Etapla (3) es la Etapla (3a): una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



20

en la que PG es un grupo protector,

o una de sus sales, con un compuesto representado por la fórmula:

$\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{-R}^4$  (VIII)

en la que  $\text{R}^4$  es un grupo alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ ,

25 y a continuación añadir ácido cítrico a la mezcla de reacción obtenida.

### Efecto de la invención

El método de producción de la presente invención que usa, como reactivos orgánicos metálicos, un compuesto orgánico de litio y un compuesto orgánico de magnesio, para la producción del compuesto (VI) no requiere que la reacción se lleve a cabo a una temperatura ultra baja (por ejemplo,  $-65^\circ\text{C}$ ).

30 Además, la preparación de la mezcla de reacción añadiendo ácido cítrico después de la finalización de la reacción en la producción del compuesto (IX) suprime la descomposición del compuesto (IX) así como la cantidad de Zn restante en la mezcla de reacción. Como resultado, el rendimiento y pureza del compuesto (IX) se puede mejorar, y

se puede mejorar también el rendimiento y pureza del producto final, 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales, y el producto objetivo en cada etapa hasta el producto final.

5 Por consiguiente, el método de producción de la presente invención es un método para producir 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales, que es apropiado para la eficiente y conveniente producción industrial.

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida 1 hidrato.

10 La Fig. 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida anhidra.

[Descripción detallada de la invención]

En la presente memoria descriptiva, el “grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>” quiere decir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo o similares, y es preferentemente un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>.

15 En la presente memoria descriptiva, el “grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>” quiere decir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el “grupo arilo de C<sub>6-12</sub>” quiere decir fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo o similares.

20 En la presente memoria descriptiva, el “grupo protector” quiere decir un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo), un grupo benzoilo, un grupo aralquil de C<sub>7-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo aralquiloxi de C<sub>7-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), un grupo alquenilo de C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, 1-alilo), un grupo alquil de C<sub>1-6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo), un grupo aril de C<sub>6-12</sub>-sulfonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo, tosilo (toluenosulfonilo), un grupo N,N-di-alquil de C<sub>1-6</sub>-aminosulfonilo (por ejemplo, N,N-dimetilaminosulfonilo), etc.). El grupo protector está opcionalmente sustituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C<sub>1-6</sub> y un grupo nitro.

R<sup>1</sup> es preferentemente un átomo de bromo.

30 R<sup>2</sup> es preferentemente un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>, más preferentemente un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>, más preferentemente isopropilo.

R<sup>2</sup> es preferentemente un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>, más preferentemente un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>.

R<sup>3</sup> es preferentemente un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>, más preferentemente butilo.

R<sup>4</sup> es preferentemente un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub>, más preferentemente etilo.

X es preferentemente un átomo de cloro.

35 PG es preferentemente tritilo. En otra realización, PG es preferentemente tosilo, bencenosulfonilo o N,N-dimetilaminosulfonilo.

Cada etapa en el método de producción de la presente invención se explica a continuación.

[Etapa 1]

40 En la Etapa 1, el compuesto (VI) se obtiene haciendo reaccionar compuesto (I) con compuesto (II) o compuesto (III), y compuesto (IV), y a continuación haciendo reaccionar el compuesto resultante con compuesto (V).

Primero, el compuesto (I) se hace reaccionar con compuesto (II) o compuesto (III), y compuesto (IV) (Etapa 1a). Dado que el intermedio producido por la reacción tiene un grupo metilamido magnesiado, y por lo tanto, está estabilizado, y la siguiente reacción con compuesto (V) se puede llevar a cabo en condiciones suaves.

45 Los ejemplos del compuesto (II) incluyen haluros de alquil de C<sub>1-6</sub>-magnesio tales como cloruro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio y similares; y haluros de aril de C<sub>6-12</sub>-magnesio tales como cloruro de fenilmagnesio, bromuro de fenilmagnesio y similares, entre ellos, son preferibles los haluros de alquil de C<sub>1-4</sub>-magnesio. El haluro quiere decir cloruro, bromuro o yoduro, preferentemente cloruro o bromuro, más preferentemente cloruro. El compuesto (II) es preferentemente cloruro de isopropilmagnesio.

Los ejemplos del compuesto (III) incluyen di-alquil de C<sub>1-6</sub>-magnesios. Entre ellos, son preferibles alquil de C<sub>1-4</sub>-magnesios. El compuesto (III) es preferentemente dibutilmagnesio.

5 Los ejemplos del compuesto (IV) incluyen alquil de C<sub>1-4</sub>-litios tales como n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio y similares; y aril de C<sub>6-12</sub>-litios. Entre ellos, son preferibles alquil de C<sub>1-4</sub>-litios El compuesto (IV) es preferentemente n-butil-litio.

La cantidad de compuesto (II) o compuesto (III) a usar es generalmente de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 equivalentes, preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 3 equivalentes, con relación al compuesto (I).

La cantidad de compuesto (IV) a usar es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 10 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 3 equivalentes, con relación al compuesto (I).

10 Para mejorar el rendimiento y la pureza del producto objetivo, la reacción se lleva a cabo preferentemente añadiendo (preferentemente añadiendo gota a gota) compuesto (II) o compuesto (III) al compuesto (I), y a continuación añadiendo (preferentemente añadiendo gota a gota) compuesto (IV) a la mezcla obtenida.

La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente.

15 El disolvente no está particularmente limitado con tal de que no influya adversamente en la reacción, y sus ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, pentano, heptano y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, (terc-butil)-metil-éter, ciclopentil-metil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, bis-(2-trimetoxietil)-éter y similares; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno, diclorobenceno, benzotrifluoruro y similares; y similares. Estos se pueden usar solos o en una mezcla de dos o más de sus clases en una relación adecuada. Entre ellos, son  
20 preferibles los éteres mencionados anteriormente y los hidrocarburos alifáticos, y son más preferibles tetrahidrofurano, hexano, heptano y tolueno.

La cantidad del disolvente a usar es generalmente de 1 a 100 veces, preferentemente de 10 a 80 veces, con relación al compuesto (I).

25 La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -40°C a alrededor de 200°C, preferentemente de alrededor de -40°C a alrededor de 40°C. Cuando se añade compuesto (II) o compuesto (III) al compuesto (I) y a continuación se añade compuesto (IV) a la mezcla obtenida, la adición del compuesto (II) o del compuesto (III) se lleva a cabo generalmente a de alrededor de -40°C a alrededor de 200°C, preferentemente de alrededor de -10°C a alrededor de 40°C, y la adición del compuesto (IV) se lleva a cabo generalmente a de -40°C a alrededor de 200°C, preferentemente de alrededor de -40°C a alrededor de 10°C.

30 Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de compuesto (I) - compuesto (IV) y de la temperatura de reacción, es generalmente de alrededor de 5 min a alrededor de 48 horas, preferentemente de alrededor de 1 h a alrededor de 12 h.

35 Después de la terminación de la reacción, el producto de reacción se usa para la siguiente reacción con el compuesto (V) como la mezcla de reacción. La Etapa 1a preferentemente se lleva a cabo en condiciones inertes tal como una atmósfera de nitrógeno y similares.

El compuesto (I) - compuesto (IV), que son materiales de partida, se pueden producir según un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en el documento WO 03/059889.

En segundo lugar, el compuesto (VI) se obtiene haciendo reaccionar el producto de reacción obtenido en la Etapa 1a con el compuesto (V) (Etapa 1b).

40 La cantidad de compuesto (V) a usar es generalmente de alrededor 0,1 a alrededor de 10 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 3 equivalentes, con relación al compuesto (I).

La reacción se lleva a cabo preferentemente añadiendo (preferentemente añadiendo gota a gota) compuesto (V) al producto de reacción obtenido en la Etapa 1a.

45 La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen aquellos similares al disolvente ejemplificado en la Etapa 1a.

La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -40°C a alrededor de 200°C, preferentemente de alrededor de -40°C a alrededor de 40°C.

50 Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de compuesto (V) y de la temperatura de reacción, es generalmente de alrededor de 5 min a alrededor de 48 horas, preferentemente de alrededor de 1 h a alrededor de 12 horas.

Después de la terminación de la reacción, el compuesto obtenido (VI) se puede usar para la reacción siguiente como

mezcla de reacción o como un producto en bruto, o también se puede aislar de la mezcla de reacción según un método convencional, y también se puede purificar fácilmente según un medio de separación convencional (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía).

El compuesto (V) se puede producir según un método conocido per se.

5 [Etapa 2]

En la Etapa 2, el compuesto (VII) se obtiene sometiendo el compuesto (VI) a oxidación.

La oxidación generalmente se lleva a cabo usando un oxidante en un disolvente.

10 Los ejemplos de oxidante incluyen ácido crómico-ácido acético, reactivo de Jones, complejo de piridina-ácido crómico anhidro, dióxido de manganeso, Celite-carbonato de plata, dimetilsulfóxido-cloruro de oxalilo, cetona-alcóxido de aluminio, tetrapropilamonio-perrutenato, tetraóxido de rutenio, ácido hipocloroso-ácido acético, compuestos de peryodinano, dimetilsulfóxido-anhídrido acético, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxiradical-ácido hipocloroso, succinimida bencenosulfenamida-N-halogenada, succinimida N-halogenada, bromo, hidruro de sodio y similares. Entre ellos, son preferibles dióxido de manganeso e hidruro de sodio, y es particularmente preferible dióxido de manganeso.

15 La cantidad de oxidante a usar es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 30 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 10 equivalentes, con relación al compuesto (VI).

20 El disolvente no está particularmente limitado con tal de que no influya adversamente en la reacción, y sus ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, pentano, heptano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-butilo y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, (terc-butil)-metil-éter, ciclopentil-metil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, bis-(2-trimetoxietil)-éter y similares; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno, diclorobenceno, benzotrifluoruro y similares; cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona y similares; y disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y similares. Estos se pueden usar solos o en una mezcla de dos o más de sus tipos con una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles los hidrocarburos halogenados alifáticos mencionados anteriormente, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida.

25 La cantidad del disolvente a usar es generalmente de 1 a 100 veces, preferentemente de 5 a 80 veces, con relación al compuesto (VI).

30 La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -40°C a alrededor de 200°C, preferentemente de alrededor de 0°C a alrededor de 100°C.

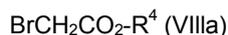
Aunque que el tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de compuesto (VI) y oxidante y de la temperatura de reacción, es generalmente de alrededor de 5 min a alrededor de 48 horas, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 12 h.

35 Después de la terminación de la reacción, el producto resultante se puede usar para la siguiente reacción como mezcla de reacción o como un producto en bruto, o también se puede aislar de la mezcla de reacción según un método convencional, y también se puede purificar fácilmente según unos medios de separación convencionales (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía).

[Etapa 3]

40 En la Etapa 3, el compuesto (IX) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (VII) con el compuesto (VIII).

El compuesto (VIII) se prepara a partir de un compuesto representado por la fórmula:



en la que R<sup>4</sup> es como se define anteriormente,

(denominado de aquí en adelante a veces compuesto (VIIIa)) y zinc.

45 La preparación se lleva a cabo generalmente haciendo reaccionar el compuesto (VIIIa) con zinc en presencia de un activador, en un disolvente.

El zinc se usa en forma de polvo, escamas, alambre o lámina, particular y preferentemente en forma de polvo. El cinc se puede someter a un pre-tratamiento convencional lavando con un ácido, o se puede usar directamente un producto comercialmente disponible.

50 La cantidad de zinc a usar es, preferentemente, una cantidad en exceso con relación al compuesto (VIIIa).

Específicamente, es preferentemente 1 equivalente o más, más preferentemente de 1 a 50 equivalentes, aún más preferentemente de 1 a 5 equivalentes, particular y preferentemente de 1 a 3 equivalentes, con relación al compuesto (VIIIa).

5 Los ejemplos del activador incluyen el ácido yodhídrico, 1,2-dibromoetano, cobre halogenado, plata halogenada, cloruro de trimetilsililo y tamiz molecular. Entre ellos, es preferible cloruro de trimetilsililo. Además, se puede usar el par zinc-cobre, zinc Rieke, zinc-plata-grafito, cloruro de zinc-litio, cloruro de zinc-naftalida de litio, zinc y compuesto de zinc cada uno activado por ultrasonificación, y similares.

La cantidad del activador a usar es generalmente de alrededor de 0,01 a alrededor de 1 equivalente, preferentemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 0,2 equivalentes, con relación al compuesto (VIIIa).

10 Para mejorar el rendimiento y la pureza del producto objeto, la reacción se lleva a cabo preferentemente mediante la adición de un activador al zinc, y a continuación añadiendo (preferentemente añadiendo gota a gota) compuesto (VIIIa) a la mezcla obtenida.

15 El disolvente no está particularmente limitado con tal de que no influya adversamente en la reacción, y sus ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, pentano, heptano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, (terc-butil)-metil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, ciclopentil-metil-éter, 1,2-dimetoxietano, bis-(2-metoxietil)-éter y similares; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno, diclorobenceno, benzotrifluoruro y similares; y disolventes polares apróticos tales como acetoneitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y similares. Estos se pueden usar solos o en una mezcla de dos o más de sus clases en una relación adecuada. Entre ellos, son preferibles los anteriormente mencionados hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos y éteres, y son más preferibles ciclopentil-metil-éter y tetrahidrofurano. Una cantidad menor de agua está contenida preferentemente en el disolvente, y la cantidad es particular y preferentemente 0,005% o menos. Cuando un éter tal como tetrahidrofurano y similares se usa como disolvente, se le puede añadir si se desea un estabilizador (por ejemplo, 2,6-di-t-butil-4-metil-fenol, etc.).

La cantidad del disolvente a usar es generalmente de 1 a 100 veces, preferentemente de 5 a 30 veces, con relación al compuesto (VIIIa).

30 La adición del activador se lleva a cabo generalmente a de alrededor de -40°C a alrededor de 100°C, preferentemente de 0°C a alrededor de 60°C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de activador y de la temperatura de reacción, es generalmente de alrededor de 5 min a alrededor de 10 horas, preferentemente de alrededor de 5 min a alrededor de 2 h.

35 La adición del compuesto (VIIIa) generalmente se lleva a cabo a de alrededor de -40°C a alrededor de 100°C, preferentemente de alrededor de 0°C a alrededor de 60°C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de compuesto (VIIIa) y de la temperatura de reacción, es generalmente de alrededor de 5 min a alrededor de 10 h, preferentemente de alrededor de 5 min a alrededor de 2 h.

El compuesto (VIIIa) se puede producir según un método conocido per se.

El compuesto (VIII) preparado de este modo se usa para la siguiente reacción con el compuesto (VII) como la mezcla de reacción.

40 La cantidad de compuesto (VIII) a usar es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 10 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 equivalentes, con relación al compuesto (VII).

45 Además, se puede añadir una amina al compuesto (VIII) con el fin de promover la reacción. Los ejemplos de amina incluyen aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, quinolina, biperidilo y similares; y aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, N,N-tetrametiletilendiamina y similares.

La cantidad de la amina a usar es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 20 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 10 equivalentes, con relación al compuesto (VII).

50 El disolvente no está particularmente limitado con tal de que no influya adversamente en la reacción, y sus ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, pentano, heptano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, (terc-butil)-metil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, ciclopentil-metil-éter, 1,2-dimetoxietano, bis-(2-metoxietil)-éter y similares; hidrocarburos halogenados alifáticos tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno, diclorobenceno, benzotrifluoruro y similares; y disolventes polares apróticos tales como acetoneitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y similares. Estos se

55

pueden usar solos o en una mezcla de dos o más de sus clases en una relación adecuada. Entre ellos, son preferibles los anteriormente mencionados hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos y éteres, y son más preferibles ciclopentil-metil-éter y tetrahidrofurano.

5 La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -80°C a alrededor de 150°C, preferentemente de -40°C a alrededor de 20°C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de compuesto (VII) y compuesto (VIII) y de la temperatura de reacción, es generalmente de alrededor de 5 min a alrededor de 20 h, preferentemente de alrededor de 30 min a alrededor de 5 h.

10 Después de la terminación de la reacción, se añade preferentemente un ácido a la mezcla de reacción. El zinc que se ha mezclado con el compuesto (VIII) (el zinc, que queda en la mezcla de reacción del compuesto (VIII)) se puede retirar por la adición del ácido a la mezcla de reacción. Además, el compuesto (IX) se puede obtener con alto rendimiento mediante la adición del ácido a la mezcla de reacción.

15 Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Entre ellos, son preferibles ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico y ácido maleico, y es particularmente preferible el ácido cítrico, dado que el zinc que se ha mezclado con el compuesto (VIII) se puede retirar eficientemente y se puede prevenir la descomposición del producto, compuesto (IX), de reacción.

20 La cantidad del ácido a usar es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 100 veces, preferentemente de alrededor de 5 a alrededor de 20 veces, con relación al compuesto (VIII).

25 Después de la adición del ácido, el compuesto (IX) obtenido se puede usar para la siguiente reacción como mezcla de reacción o como un producto en bruto, o también se puede aislar de la mezcla de reacción según un método convencional, y también se puede purificar fácilmente según un medio de separación convencional (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía).

El compuesto (IX) ópticamente activo se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VII) con el compuesto (VIII) en presencia de un ligando asimétrico.

30 Los ejemplos del ligando asimétrico incluyen derivados de aminoalcohol ópticamente activo, derivados de alcohol ópticamente activo y derivados de aminas ópticamente activas. Los ejemplos del derivado de aminoalcohol ópticamente activo incluyen alcaloides de la cincona tales como cinconina, cinconidina, quinidina, quinina y similares; N-metilefedrina, norefedrina, 3-oxo-(dimetilamino)isoborneol, 1-metil-2-pirrolidinmetanol, 1-bencil-2-pirrolidinmetanol, 2-[hidroxi(difenil)metil]-1-metilpirrolidina y 2,2'-{benceno-1,3-diilbis[metanodil(metilimino)]}bis(1-fenilpropan-1-ol). Los ejemplos del derivado ópticamente activo de alcohol incluyen 1,2-binaftol. Los ejemplos del derivado de amina ópticamente activa incluyen estricnina y esparteína. Se puede obtener compuesto (IX) que tiene una configuración estérica deseada dependiendo de la selección del ligando asimétrico.

35 La cantidad del ligando asimétrico a usar es generalmente de alrededor de 0,01 a alrededor de 5 equivalentes, preferentemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 2 equivalentes, con relación al compuesto (VII).

La Etapa 3 también se puede realizar usando el compuesto (VIII) en el que el átomo de bromo está remplazado por un átomo de yodo, en lugar del compuesto (VIII).

40 [Etapa 4]

En la Etapa 4, el compuesto (X) se obtiene sometiendo el compuesto (IX) a reducción.

La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un compuesto complejo de hidruro metálico, en un disolvente. Se puede añadir un haluro metálico para esta reacción.

45 Los ejemplos del compuesto complejo de hidruro metálico incluyen compuestos complejos de hidruro de metal alcalino tales como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio y similares; y borohidruro de zinc. Entre ellos, son preferibles los compuestos complejos de hidruro de metal alcalino tales como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio y similares, son más preferibles borohidruro de sodio y borohidruro de potasio, y es particularmente preferible borohidruro de sodio

50 La cantidad del compuesto complejo de hidruro metálico a usar es generalmente de 1 a 50 mol, preferentemente 2 a 10 moles, por 1 mol del compuesto (IX).

Los ejemplos del haluro metálico incluyen aluminios halogenados tales como cloruro de aluminio, bromuro de aluminio y similares; litios halogenados tales como yoduro de litio, cloruro de litio, bromuro de litio y similares; magnesios halogenados tales como cloruro de magnesio, bromuro de magnesio y similares; calcio halogenados

tales como cloruro de calcio, bromuro de calcio y similares; zincs halogenados tales como cloruro de zinc, bromuro de zinc y similares; cloruro de hierro, cloruro de estaño y fluoruro de boro. Entre ellos, son preferibles los calcios halogenados tales como cloruro de calcio, bromuro de calcio y similares; y zincs halogenados tales como cloruro de zinc, bromuro de zinc y similares, son más preferibles los calcios halogenados tales como cloruro de calcio, bromuro de calcio y similares, y es particularmente preferible cloruro de calcio.

La cantidad del haluro metálico a usar es generalmente de 0,1 a 10 mol, preferentemente de 0,1 a 5 mol, por 1 mol de compuesto (IX).

El disolvente no está particularmente limitado con tal de que no influya adversamente en la reacción, y sus ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, pentano, heptano y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, (terc-butil)-metil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, bis-(2-metoxietil)-éter y similares; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno, diclorobenceno, benzotrifluoruro y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol y similares; y disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y similares. Estos se pueden usar solos o en una mezcla de dos o más de sus clases en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles los éteres y alcoholes mencionados anteriormente, son más preferibles los disolventes mixtos éteres-alcoholes, y son particularmente preferibles un disolvente mixto de tetrahidrofurano-etanol, y un disolvente mixto de tetrahidrofurano-metanol.

La cantidad del disolvente a usar es de 1 a 50 veces, preferentemente de 10 a 30 veces, con relación al compuesto (IX).

La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de  $-80^{\circ}\text{C}$  a alrededor de  $200^{\circ}\text{C}$ , preferentemente de alrededor de  $-40^{\circ}\text{C}$  a alrededor de  $40^{\circ}\text{C}$ .

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de compuesto (IX), compuesto complejo de haluro metálico e hidruro metálico y de la temperatura de reacción, es generalmente de alrededor de 5 min a alrededor de 48 h, preferentemente de alrededor de 3 a alrededor de 24 h.

Después de la terminación de la reacción, el compuesto obtenido (X) se puede usar para la siguiente reacción como mezcla de reacción o como producto en bruto, o también se puede aislar de la mezcla de reacción según un método convencional, y también se puede purificar fácilmente según un medio de separación convencional (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía).

#### [Etapa 5]

En la Etapa 5, 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales se obtiene sometiendo el compuesto (X) a ciclación y desprotección.

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente, (i) haciendo reaccionar el compuesto (X) con un agente para la conversión de hidroxilo en un grupo saliente, y (ii) hacer reaccionar el compuesto resultante con una base (ciclación y desprotección).

Las reacciones del anteriormente mencionado (i) y (ii) se pueden llevar a cabo de manera simultánea o escalonadamente sin ningún orden en particular.

Los ejemplos del agente para la conversión de hidroxilo en un grupo saliente incluyen sulfonilos halogenados tales como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similares; y agentes de halogenación tales como tetracloruro de carbono-trifenilfosfina, N-clorosuccinimida-trifenilfosfina, cloruro de tionilo, cloruro de litio, tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina, N-bromosuccinimida-trifenilfosfina, tribromuro de fósforo, bromuro de fósforo, bromuro de sodio, yoduro de sodio, imidazol-yodo-trifenilfosfina y similares. Entre ellos, son preferibles los sulfonilos halogenados tales como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similares, y es particularmente preferible el cloruro de metanosulfonilo.

La cantidad del agente para la conversión de hidroxilo en un grupo saliente para ser usado es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferentemente 1 a 5 equivalentes, particular y preferentemente de 1 a 2 equivalentes, con relación al compuesto (X).

Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Los ejemplos de la base orgánica incluyen aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina, tri(n-propil)amina, tri(n-butil)amina, ciclohexildimetilamina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares; y aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, N,N-dimetilanilina y similares. Entre ellos, son preferibles las aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina y similares. Los ejemplos de la base inorgánica incluyen hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario y similares; carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo tales como carbonato de sodio,

carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; y fosfatos tales como monohidrogenofosfato de disodio, monohidrogenofosfato de dipotasio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio y similares. Entre ellos, son preferibles carbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio.

5 La cantidad de la base a usar es generalmente de 0,1 a 10 equivalentes, particular y preferentemente de 1 a 2 equivalentes, con relación al compuesto (X). La base a usar puede estar sola o en combinación de dos o más. Por ejemplo, cuando la base se usa en combinación de dos o más, se puede añadir una amina en la reacción del compuesto (X) con un agente para la conversión de hidroxilo en un grupo saliente, y una base inorgánica se puede añadir en la reacción (ciclación y desprotección) del producto resultante por la reacción mencionada anteriormente con la base presentada en la mezcla de reacción.

10 El disolvente no está particularmente limitado con tal de que no influya adversamente en la reacción, y sus ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, pentano, heptano y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, (terc-butil)-metil-éter, ciclopentil-metil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil)-éter y similares; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares;

15 hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno, diclorobenceno, benzotrifluoruro y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol y similares; disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y similares; y agua. Estos se pueden usar solos o en una mezcla de dos o más de sus clases en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles los anteriormente mencionados hidrocarburos

20 aromáticos, éteres, disolventes apróticos polares y agua, son más preferibles tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y agua, son aún más preferibles tetrahidrofurano, metanol, acetonitrilo y agua, y es particularmente preferible un disolvente mixto de tetrahidrofurano-agua.

La cantidad del disolvente a usar es de 1 a 50 veces, preferentemente de 5 a 30 veces, con relación al compuesto (X).

25 Después de la terminación de la reacción, la 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida obtenida se puede aislar de la mezcla de reacción según un método convencional, y también se puede purificar fácilmente según un medio de separación convencional (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía).

30 Por ejemplo, la purificación se realiza disolviendo el producto en bruto en metanol-agua, y la adición de agua gota a gota a la disolución obtenida bajo enfriamiento.

En la presente memoria descriptiva, la 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida incluye 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida y 6-((7R)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida.

35 La 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida puede estar en la forma de una sal, preferentemente una sal farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales con una base inorgánica, sales con una base orgánica, sales con un ácido inorgánico, sales con un ácido orgánico, y sales con un aminoácido básico o ácido.

40 Los ejemplos preferidos de las sales con una base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; una sal de aluminio; y una sal de amonio.

Los ejemplos preferidos de las sales con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina [tris(hidroxiometil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, dicitlohexilamina o N,N-dibenciletilendiamina.

45 Los ejemplos preferidos de las sales con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Los ejemplos preferidos de las sales con un ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

Los ejemplos preferidos de las sales con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina u ornitina.

50 Los ejemplos preferidos de las sales con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico o ácido glutámico.

En la presente memoria descriptiva, la 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida puede estar en la forma de un hidrato o no hidrato. Estos están incluidos en 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida.

El compuesto (V), el compuesto (VI), el compuesto (VII), el compuesto (IX) y el compuesto (X) pueden estar en la

forma de una sal, y sus ejemplos incluyen aquellos similares a las sales de 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida.

- 5 La 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales obtenidas según el método de producción de la presente invención se puede usar como un agente para la profilaxis o el tratamiento de cáncer de próstata independiente de andrógenos y similares, según el método descrito en el documento WO 2009/057795 y similares.

### Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, que no se deben considerar como limitantes.

- 10 En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la temperatura ambiente quiere decir alrededor de 25°C.

#### Ejemplo de Referencia 1

- 15 A 4-formilimidazol (30,0 g, 0,30 mol) se añadieron tolueno (300 ml) y trietilamina (35,0 g, 0,34 mol), y a continuación se le añadió a temperatura ambiente cloruro de N,N-dimetilaminosulfonilo (50,0 g, 0,34 mol). La mezcla se agitó a 70°C durante 20 h, y el material insoluble se recogió por filtración, y se lavó con tolueno (300 ml) para dar cristales húmedos. A los cristales húmedos obtenidos se añadió agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml), y los cristales se disolvieron con agitación a temperatura ambiente. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo (200 ml), y la capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa orgánica obtenida y la capa orgánica previamente obtenida se combinaron. Estas operaciones se repitieron dos veces, y la capa orgánica se concentró completamente a presión reducida para dar cristales en bruto (32,0 g). A los cristales en bruto se añadió acetato de etilo (90 ml), y los cristales se disolvieron con calentamiento a aproximadamente 60°C. La disolución se enfrió lentamente a 30°C para la recristalización, se le añadió hexano (180 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para dar cristales. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (45 ml) de acetato de etilo/hexano (relación de volumen 1:2). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar 1-N,N-dimetilaminosulfonil-4-formil-1H-imidazol (29,4 g, 0,14 mmol). 48% de rendimiento.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,93 (s, 6H), 7,90 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,95 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z Calculado para una C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 204,0365, Encontrado: 204,0438.

#### Ejemplo de Referencia 2

- 30 4-Formilimidazol (20,0 g, 208,14 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (43,7 g, 229,0 mmol) se suspendieron en N,N-dimetilacetamida (200 ml). A la suspensión obtenida se añadió gota a gota trietilamina (23,2 g, 229,0 mmol) a 10°C o menos, y la mezcla se agitó a 10°C o menos durante 1 h o más. A la mezcla de reacción se añadió n-heptano (60 ml) a 30°C o menos. A la disolución obtenida se añadió agua (240 ml) gota a gota a 30°C o menos para la cristalización. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h o más para dar cristales. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con agua (300 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura exterior de 50°C para dar 1-tosil-4-formil-1H-imidazol (44,2 g, 176,6 mmol). 85% de rendimiento.

- 35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,42 (s, 1H), 7,54-7,56 (m, 2H), 8,6-8,8 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

#### Ejemplo de Referencia 3

- 40 Se cargaron 4-formilimidazol (11,7 g, 121,8 mmol) y acetonitrilo (59 ml), y se les añadió trietilamina (13,6 g, 133,9 mmol) a 30°C o menos. Y a continuación, se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de bencenosulfonilo (23,7 g, 133,9 mmol) en THF (35 ml) a 30°C o menos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h o más. Después de la reacción, se añadió agua (94 ml) gota a gota a 30°C o menos para la cristalización, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h o más, se enfrió a 10°C o menos, y se agitó durante 1 h o más. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (35 ml) de acetonitrilo/agua (relación de volumen 1:2). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura exterior de 50°C para dar 1-(fenilsulfonil)-4-formil-1H-imidazol (20,0 g, 84,7 mmol). 70% de rendimiento.

- 45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,74-7,77 (m, 2H), 7,88-7,89 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,0 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z Calculado para una C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 237,0289, Encontrado: 237,0330.

#### Ejemplo de Referencia 4

A una disolución de 4-formilimidazol (10,0 g, 104,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadieron trietilamina (12,6 g, 124,9 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (2,5 g, 20,8 mmol). Se añadió una disolución de di-t-butil-dicarbonato (27,3 g, 124,9 mmol) en THF (50 ml) gota a gota a 30°C o menos, y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h o más. Después de la reacción, se le añadió gota a gota agua (100 ml) a 30°C o menos para enfriar la reacción, y se le añadió acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida hasta el volumen de aproximadamente 30 ml. Al residuo se añadió éter diisopropílico (100 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de alrededor de 20 ml a presión reducida. Estas operaciones se repitieron dos veces para ajustar el volumen a aproximadamente 20 ml. Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con éter diisopropílico (20 ml), y después se lavaron dos veces con agua (50 ml). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura exterior de 50°C para dar 4-formil-1H-imidazol-1-carboxilato de t-butilo (16,0 g, 81,5 mmol). 78% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,60 (s, 9H), 8,37-8,39 (m, 2H), 9,81 (s, 1H).

#### 10 Ejemplo de referencia 5

6-(7-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida (5,20 kg, 16,9 mol), etanol (130 l) y carbono activado (260 g) se agitaron a temperatura ambiente, y el material insoluble se separó por filtración, y se lavó con etanol (15,6 l). Las operaciones anteriormente mencionadas se repitieron tres veces. Los filtrados y los lavados se combinaron, y se les añadió ácido (2S, 3S)-tartranílico (15,95 kg, 70,8 mol) y etanol (20,8 l). La mezcla se calentó a alrededor de 50°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agitó durante alrededor de 4 horas, se enfrió a alrededor de 0°C, y se agitó durante alrededor de 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se lavaron con etanol (31,2 l). Los cristales húmedos obtenidos (alrededor de 23 kg) en etanol (156 l) se agitaron a temperatura ambiente durante alrededor de 2 horas, y la mezcla se enfrió a alrededor de 0°C, y se agitó durante alrededor de 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se lavaron con etanol (31,2 l). Los cristales húmedos obtenidos (alrededor de 20 kg) se añadieron a disolución (104 l) acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (93,6 l), y se secaron a presión reducida hasta una cantidad constante para dar 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida 1 hidrato (4,11 kg, 12,6 mol). 25% de rendimiento, que contiene 5,6% en peso de agua (medida del agua por el método de Karl-Fisher).

25 El patrón de difracción de rayos X de polvo de 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida 1 hidrato se muestra en la Fig. 1.

#### Ejemplo de referencia 6

Se añadió 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida 1 hidrato (4,05 kg, 12,4 mol) a disolución acuosa de metanol al 60% (118 l), y se disolvió con calentamiento a aproximadamente 70°C. Se le añadió carbono activado (203 g) a la misma temperatura, y el material insoluble se separó por filtración, y se lavó con disolución acuosa de metanol al 60% (11,6 l). El filtrado y el lavado se combinaron, y se calentaron a alrededor de 73°C para disolver los cristales precipitados, la disolución se enfrió a alrededor de 55°C, y se le añadió agua (25,9 l). Mientras se enfriaba, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h, y a continuación a alrededor de 0°C durante alrededor de 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con disolución acuosa de metanol al 50% (12,2 l), y se secaron a presión reducida hasta una cantidad constante para dar 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida anhídrica (3,13 kg, 10,2 mol). 82% de rendimiento.

El patrón de difracción de rayos X de polvo de 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida anhídrica se muestra en la Fig. 2.

#### 40 Ejemplo de Referencia 7

Ácido 6-bromo-2-naftoico (10,1 g, 40,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (4,75 g, 65,0 mmol) se añadieron a tolueno (80 ml). A la mezcla de reacción se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,7 g, 48,2 mmol) a de 45 a 50°C, y la mezcla se agitó durante 1 h, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a de 10 a 25°C a una disolución preparada mediante la adición de trietilamina (11,4 g, 112,4 mmol) y disolución de metilamina en metanol al 40% (8,1 g, 104,4 mmol) a tolueno (80 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota agua (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (25 ml) de metanol/agua (2:8) para dar cristales húmedos. La cantidad total de los cristales húmedos se añadió a N,N-dimetilacetamida (70 ml), y se disolvió con calentamiento a 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota agua (140 ml). Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con agua (80 ml) para dar cristales húmedos. La cantidad total de los cristales húmedos se suspendió en acetato de etilo (25 ml) con agitación a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con acetato de etilo (5 ml). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar 6-bromo-N-metil-2-naftamida (9,4 g, 35,6 mmol). 89% de rendimiento.

55  $^1\text{RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,84 (d, J=4,4 Hz, 3H), 7,71 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,93-8,03 (m, 3H), 8,28 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,62 (d, J=4,1 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z Calculado para una  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 264,0024, Encontrado: 264,0019; Anal. calculado para una  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NOBr}$ : C, 54,57; H, 3,82; N, 5,30; Br, 30,25. Encontrado: C, 54,56; H, 3,70; N, 5,34; Br, 30,23.

## Ejemplo de Referencia 8

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió o-bromotri fluorometilbenceno (1,35 kg, 6,00 mol) a tetrahidrofurano (7,9 l). La mezcla de reacción se enfrió a -70°C, se le añadió gota a gota disolución en hexano de n-butil-litio 1,6 mol/l (3,75 l, 6,00 mol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante alrededor de 30 min. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a la misma temperatura a una disolución preparada añadiendo 6-bromo-N-metil-2-naftamida (1,13 kg, 4,28 mol) a THF (62,2 l) a -70°C en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota sucesivamente 1,6 mol/l de disolución de n-butilitio en hexano (2,67 l, 4,27 mol) y una disolución de 1-tritil-4-formil-1H-imidazol (1,21 kg, 3,58 mol) en THF (7,9 l) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a -10°C, y se añadió disolución acuosa de cloruro amónico 20% peso/v (17,0 l) gota a gota a de -10 a 0°C. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo (11,3 l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con acetato de etilo (11,3 l). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar 6-[hidroxi(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida (1,31 kg, 2,50 mol). 58% de rendimiento.

## Ejemplo de Referencia 9

A hidrocloreto de glucosamina (200 g, 0,928 mol) se añadieron agua (300 ml) y tiocianato de amonio (212 g, 2,78 mol, 3,0 equivalentes) a 25°C, y la mezcla se agitó a de 80 a 89°C durante 8 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 60°C, y se le añadió agua (300 ml) y cristales de siembra, y la mezcla se agitó a de 25 a 40°C durante 15 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con agua (100 ml), y se secaron a vacío (50°C) hasta una cantidad constante para dar (1R,2S,3R)-1-(2-sulfanil-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol (101,4 g). 50% de rendimiento.

## Ejemplo de Referencia 10

En corriente de nitrógeno, a (1R,2S,3R)-1-(2-sulfanil-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol (10 g, 45,4 mmol) se añadió agua (40 ml), y a la suspensión obtenida se añadió gota a gota una disolución acuosa diluida de disolución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (15,4 g, 136 mmol, 3,0 equivalentes) en agua (40 ml) durante 10 min a de 17 a 43°C (el compuesto se disolvió gradualmente para dar una disolución de color amarillo pálido uniforme). La mezcla de reacción se agitó a de 24 a 36°C durante 4 h, y se añadió carbonato de bario (27 g, 136 mmol, 3,0 equivalentes) durante 5 min a de 24 a 26°C (neutralizado a pH 7), y la mezcla se agitó a de 25 a 26°C durante 1 h y 20 min. El material insoluble se separó por filtración, y se lavó con agua (40 ml). Al filtrado y lavado se añadió sulfito de sodio (11,4 g, 90,8 mmol, 2,0 equivalentes) durante 5 min a de 20 a 32°C. La disolución acuosa obtenida se agitó a de 26 a 32°C durante 1 h y 30 min para dar una disolución acuosa de (1R,2S,3R)-1-(1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol. A esta disolución acuosa se añadió peryodato de sodio (29,1 g, 136 mmol, 3,0 equivalentes) durante 10 min a de 12 a 30°C, y la mezcla se agitó a de 27 a 30°C durante 1 h y 30 min. A la mezcla de reacción se añadió peryodato de sodio (2,91 g, 13,6 mmol, 0,3 equivalentes) a de 27 a 30°C, y la mezcla se agitó a de 27 a 30°C durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, y se lavó cuatro veces con agua (10 ml). Al filtrado y lavado se añadió metanol (500 ml), y la sal inorgánica se separó por filtración, y se lavó dos veces con metanol (50 ml). Al filtrado y lavado se añadió carbono activado (3 g, SHIRASAGI A, nombre comercial), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se separó por filtración, y se lavó con metanol. El filtrado y el lavado se concentraron a presión reducida para dar un compuesto en bruto (9,37 g). Al compuesto en bruto se añadió agua (3 ml) y cristales de siembra para la cristalización, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y a continuación durante 2 horas con enfriamiento con hielo. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con agua enfriada (1 ml), y se secaron a vacío (50°C) hasta una cantidad constante para dar (5)-formilimidazol (2,35 g). 54% de rendimiento.

## Ejemplo de referencia 11

A 4(5)-formilimidazol (2 g, 20,8 mmol) se añadieron DMAc (30 ml) y trietilamina (3,5 ml, 25,0 mmol, 1,2 equivalentes), y a continuación se le añadió cloruro de tritilo (4,06 g, 14,6 mmol, 0,7 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y a la mezcla de reacción se añadió agua (60 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío (50°C) hasta una cantidad constante para dar un compuesto en bruto (4,6 g). Al compuesto en bruto (0,2 g) se añadió metanol (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con metanol (0,2 ml), y se secaron a vacío (50°C) hasta una cantidad constante para dar 1-tritil-4-formil-1H-imidazol (0,14 g). 65% de rendimiento.

## Ejemplo 1

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió 6-bromo-N-metil-2-naftamida (7,0 g, 26,5 mmol) a tetrahidrofurano (175 ml) y a continuación se le añadió gota a gota a temperatura ambiente disolución de cloruro de isopropilmagnesio 2,0 mol/l (13,7 ml) en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se enfrió a -30°C, se añadió gota a gota disolución de n-butil-litio 1,6 mol/l (26,6 ml) en hexano, y la mezcla, se agitó a la misma temperatura durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de 1-tritil-4-formil-1H-imidazol (13,5 g, 39,9 mmol) en tetrahidrofurano

(140 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a  $0^{\circ}\text{C}$ , y se agitó durante 1 h, y se le añadió disolución acuosa de cloruro amónico 20% peso/v (105 ml) gota a gota. La capa orgánica se separó, y se concentró hasta el volumen de alrededor de 90 ml a presión reducida. Al residuo se añadió tetrahidrofurano (140 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de aproximadamente 90 ml a presión reducida. Al residuo se le añadió acetona (140 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de alrededor de 140 ml a presión reducida. Estas operaciones se repitieron tres veces. Al residuo se le añadió acetona para ajustar el volumen a alrededor de 180 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con acetona (70 ml). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar 6-[hidroxi(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida (10,3 g, 19,7 mmol). 74% de rendimiento.

$^1\text{RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,84 (d,  $J=4,7$  Hz, 3H), 5,76 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 5,82 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,98-7,13 (m, 6H), 7,28 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 7,32-7,50 (m, 9H), 7,55 (dd,  $J=8,5, 1,6$  Hz, 1H), 7,83-7,99 (m, 4H) 8,37 (s, 1H) 8,58 (d,  $J=4,4$  Hz, 1H); HRMS (ESI)  $m/z$  Calculado para una  $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 524,2338, Encontrado: 524,2325; Anal. calculado para una  $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 80,28; H, 5,58; N, 8,02. Encontrado: C, 80,17; H, 5,80; N, 7,81.

#### Ejemplo 2

En atmósfera de nitrógeno, se añadió 6-bromo-N-metil-2-naftamida (1,0 g, 3,79 mmol) a tetrahidrofurano (25 ml), y a continuación se le añadió gota a gota disolución de dibutilmagnesio 1,0 mol/l (2,0 ml) en heptano a temperatura ambiente. La disolución obtenida se enfrió a  $-13^{\circ}\text{C}$ , se le añadió gota a gota disolución de n-butil-litio 1,6 mol/l en hexano, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. Se añadió gota a gota una disolución de 1-tritil-4-formil-1H-imidazol (1,4 g, 4,2 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a la mezcla de reacción a  $-11^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a  $6^{\circ}\text{C}$  durante 2,5 h, y se añadió disolución acuosa de cloruro amónico 20% peso/v (30 ml) gota a gota. La capa orgánica se separó, y cuantificó para dar 6-[hidroxi(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida (1,2 g, 2,24 mmol). 71% de rendimiento.

#### Ejemplo 3

Se añadieron 6-[hidroxi(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida (10,0 g, 19,1 mmol) y dióxido de manganeso (10,0 g, 115,0 mmol) a una mezcla de disolventes de N,N-dimetilacetamida (25 ml) y acetato de etilo (63 ml), y la mezcla se agitó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. El material insoluble se separó por filtración a la misma temperatura, y se lavó con acetato de etilo (60 ml). El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron hasta el volumen de 30 ml a presión reducida. Al residuo se añadió gota a gota éter diisopropílico (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con éter diisopropílico (30 ml) para dar cristales húmedos en bruto (26,4 g). Los cristales húmedos en bruto (10,8 g) se añadieron a acetato de etilo (54 ml), y la mezcla se calentó a  $60^{\circ}\text{C}$ , y se agitó durante 0,5 h. La mezcla obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió éter diisopropílico (108 ml) gota a gota. La mezcla se agitó con enfriamiento a  $5^{\circ}\text{C}$ . Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (27 ml) de éter diisopropílico/acetato de etilo (relación de volumen 2:1). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar N-metil-6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (8,2 g, 15,7 mmol). 82% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,85 (d,  $J=4,7$  Hz, 3H), 7,17-7,22 (m, 6H), 7,40-7,50 (m, 9H), 7,69 (d,  $J=1,4$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J=1,4$  Hz, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,5, 1,6$  Hz, 1H), 8,13 (dd,  $J=18,4, 8,7$  Hz, 2H), 8,21 (dd,  $J=8,5, 1,6$  Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,68 (q,  $J=4,4$  Hz, 1H), 9,01 (s, 1H); HRMS (ESI)  $m/z$  Calculado para una  $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 522,2182; Encontrado: 522,2177; Anal. calculado para una  $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 80,59; H, 5,22; N, 8,06. Encontrado: C, 80,51; H, 5,17; N, 8,10.

#### Ejemplo 4

6-[Hidroxi(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida (10,0 g, 19,1 mmol) y dióxido de manganeso (6,6 g, 75,9 mmol) se añadieron a N,N-dimetilacetamida (85 ml), y la mezcla se agitó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración a la misma temperatura, y se lavó con N,N-dimetilacetamida (40 ml). El filtrado y el lavado se combinaron y se enfriaron a  $40^{\circ}\text{C}$ , se añadió agua (60 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con agua (50 ml). Los cristales húmedos se secaron a presión reducida para dar cristales en bruto (9,5 g). Se calentó acetato de etilo (100 ml) a  $40^{\circ}\text{C}$ , y se le añadieron los cristales en bruto (9,5 g). La mezcla obtenida se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$ , y se agitó durante 0,5 h. El disolvente (20 ml) se evaporó a presión reducida. El residuo se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió éter diisopropílico (80 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (30 ml) de éter diisopropílico/acetato de etilo (relación de volumen 1:1). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar N-metil-6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (8,9 g, 17,1 mmol). 89% de rendimiento.

#### Ejemplo 5

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió 6-[hidroxi(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida (1,0 g, 1,91 mmol) a N,N-dimetilacetamida (50. ml), y a continuación se añadió hidruro de sodio (aceite, 0,15 g, 3,85 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante alrededor de 60 h. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota agua (50 ml) y 1 mol/l de ácido clorhídrico (5 ml) a temperatura ambiente, y la

mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agitó durante 2 h. Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con agua (30 ml). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar N-metil-6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (0,89 g, 1,71 mmol). 90% de rendimiento.

#### 5 Ejemplo 6

En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió polvo de zinc (15,0 g, 229,4 mmol) en tetrahidrofurano (57 ml), se le añadió cloruro de trimetilsililo (1,5 ml, 11,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 40°C, se le añadió gota a gota una disolución de bromoacetato de etilo (12,7 ml, 114,5 mmol) en tetrahidrofurano (144 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se mantuvo en reposo a temperatura ambiente, la cantidad en exceso de zinc se separó por filtración para dar una mezcla de reacción que contiene (bromo(2-etoxi-2-oxoetil)zinc (de aquí en adelante se abreviará como Reactivo de Reformatsky). El reactivo de Reformatsky preparado (89,6 ml, correspondiente a 2,5 eq.) se enfrió a 0°C, se le añadió cinconina (7,1 g, 24,0 mmol), piridina (6,2 ml, 76,8 mmol) y tetrahidrofurano (80 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -25°C, se le añadió N-metil-6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (10,0 g, 19,2 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y 45 min. Se le añadió reactivo de Reformatsky (35,7 ml, correspondiente a 1,0 eq.) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo (140 ml) y disolución acuosa de 20% peso/v de ácido cítrico (140 ml) a 10°C o menos. La capa orgánica se separó, y se lavó con disolución acuosa de ácido cítrico 20% peso/v (100 ml) al 10% a 5°C (dos veces), bicarbonato de sodio acuoso 5% peso/v (100 ml) (tres veces) que contiene cloruro, y agua (100 ml). La capa orgánica se concentró hasta el volumen de 60 ml a presión reducida. Al residuo se le añadió metanol (100 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de 60 ml a presión reducida. Al residuo se añadió metanol para ajustar el volumen a 200 ml. Se le añadió agua (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación se añadió agua (140 ml) gota a gota a la misma temperatura, y la mezcla se agitó. Los cristales húmedos obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (60 ml) de metanol/agua (relación de volumen 1:3). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar acetato de (3S)-3-hidroxi-3-{6-[(metilamino)carbonil]-2-naftil}-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (11,3 g, 18,5 mmol). Rendimiento: 97%. Exceso enantiomérico: 96% ee.

<sup>1</sup>RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (t, J=7,1 Hz, 3H), 2,84 (d, J=4,4 Hz, 3H), 3,20 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,29 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,86 (t, J=6,9 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 6,79 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=7,9, 1,9 Hz, 6H), 7,31 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,33-7,45 (m, 9H), 7,73 (dd, J=8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,82-7,95 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,58 (q, J=4,7 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z Calculado para una C<sub>39</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 610,2706, Encontrado: 610,2698; Anal. calculado para una C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 76,83; H, 5,79; N, 6,89. Encontrado: C, 76,79; H, 5,95; N, 6,81.

#### Ejemplo 7

A una disolución de cloruro de calcio anhidro (4,55 g, 41,0 mmol) en etanol (62,5 ml), se añadió borohidruro de sodio (3,11 g, 82,0 mmol) a -7°C, y la mezcla se agitó a -7°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de acetato de (3S)-3-hidroxi-3-{6-[(metilamino)carbonil]-2-naftil}-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (10,0 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml), y tetrahidrofurano (20 ml) a -5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 8 h, se le añadió gota a gota agua (80 ml), 1 mol/l de ácido clorhídrico (82 ml) y acetato de etilo (200 ml) a 5°C, y la mezcla se agitó. A la capa orgánica separada se añadió ácido clorhídrico 0,2 mol/l (82 ml) a 5°C, y la mezcla se agitó, y se ajustó a pH 7,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l a la misma temperatura. A la capa orgánica separada se añadió de nuevo ácido clorhídrico 0,2 mol/l (82 ml) a 5°C, y la mezcla se agitó, y se ajustó a pH 7,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l a la misma temperatura. A la capa orgánica separada se añadió agua (100 ml), y la mezcla se ajustó a pH 9,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l. La capa orgánica separada se lavó con 10% peso/v de salmuera (100 ml). A la capa orgánica separada se añadió agua (120 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60°C durante 4 h. La capa orgánica separada se concentró hasta el volumen de alrededor de 38 ml a la misma temperatura a presión reducida. Al residuo se añadió acetato de etilo (80 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de alrededor de 38 ml a presión reducida. Estas operaciones se repitieron tres veces. Al residuo se añadió acetato de etilo para ajustar el volumen a alrededor de 38 ml. Se le añadió éter diisopropílico (75 ml), y la mezcla se agitó con enfriamiento a 5°C. Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (30 ml) de éter diisopropílico/acetato de etilo (relación de volumen 2:1). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar 6-[(1S)-1,3-dihidroxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (8,7 g, 15,3 mmol). 94% de rendimiento. Exceso enantiomérico: 94% ee.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,19-2,35 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,83 (d, J=4,7 Hz, 3H), 3,38 (ddd, J=19,2, 8,8, 5,4 Hz, 2H), 4,47 (t, J=5,0 Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 6,9 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,00-7,12 (m, 6H), 7,32 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 9H), 7,75 (dd, J=8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,82-7,97 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,6 (q, J=4,3 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z Calculado para una C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 568,2600, Encontrado: 568,2590.

#### Ejemplo 8

A THF (100 ml) y agua (63 µg, 3,5 mmol) se añadió 6-[(1S)-1,3-dihidroxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-

naftamida (10,0 g, 17,6 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 10°C, y se le añadieron sucesivamente etilidipropilamina (3,41 g, 26,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (3,03 g, 26,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de carbonato de sodio (3,73 g, 35,2 mmol) en agua (40 ml), y la mezcla se calentó a 57°C, y se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para ajustar el volumen del residuo a 45 ml. Se le añadió acetato de etilo (50 ml) a 45°C, y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento a temperatura ambiente y a continuación enfriamiento a 5°C. Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con acetato de etilo (40 ml) y se enfriaron a 5°C. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida (5,3 g, 17,3 mmol). 98% de rendimiento.

#### 10 Ejemplo 9

La 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida obtenida en el Ejemplo 8 (5,0 g, 16,3 mmol) se añadió a metanol (97,5 ml) y agua purificada (38 ml), y se disolvió con calentamiento a 70°C, y se le añadió carbono activado (0,25 g). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 min, y el carbono activado se retiró por filtrado, y se lavó con metanol al 72% (5 ml). El filtrado y lavado se combinaron, y se le añadió gota a gota agua purificada (35,5 ml) a de 55 a 60°C. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento a 30°C, se le añadió agua purificada (35,5 ml) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento a 2°C, y los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con metanol al 45% (15 ml). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida (4,17 g, 13,6 mmol). 83% de rendimiento 83%. Exceso enantiomérico: 99% ee.

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ).  $\delta$  2,84 (m, 1H), 2,88 (d, J=4,4 Hz, 3H), 2,93 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,95 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,09 (s ancho, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,65 (q, J=4,4 Hz, 1H); MS (EI) m/z 307 [M] $^+$ ; Anal. calculado para una  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 70,34; H, 5,58; N, 13,67. Encontrado: C, 70,31; H, 5,50; N, 13,66.

#### Ejemplo 10

25 A una mezcla de tolueno (100 ml), THF (20 ml) y ácido clorhídrico 1 mol/l (100 ml) se añadió 6-[(1S)-1,3-dihidroxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (10,0 g, 17,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó, y la capa acuosa obtenida se lavó dos veces con (terc-butil)-metil-éter (100 ml y 50 ml). A la capa acuosa obtenida se añadió metanol (10 ml), y a continuación se le añadió carbonato (10,6 g) y agua (10 ml). La suspensión obtenida se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con metanol acuoso al 10%. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar cristales en bruto (5,56 g). A una mezcla de metanol (30 ml) y agua (3 ml) se añadieron los cristales en bruto (4 g). Después de agitar a 50°C durante 1 h, se añadió agua (50 ml) a la suspensión a 50°C durante 1 h. La suspensión se agitó a 50°C durante 1 h, y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con agua. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar 6-[(1S)-1,3-dihidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (3,69 g, 11,3 mmol). 89% de rendimiento.

40  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,33-2,39 (m, 1H), 2,47-2,52 (m, 1H), 2,83 y 2,79 (d, J=4,4 Hz, 3H total), 3,33 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 4,54 y 4,59 (s ancho, 1H total), 5,58 y 5,97 (s, 1H total), 6,83 y 6,94 (s, 1H total), 7,47 y 7,58 (s, 1H total), 7,53 y 7,75 (d, J=8,5 Hz, 1H total), 7,83-7,99 (m, 3H), 8,03 y 8,06 (s, 1H), 8,36 y 8,38 (s, 1H), 8,57 (d, J=4,1 Hz, 1H), 11,75 y 11,83 (s, 1H total); Anal. calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 66,45; H, 5,89; N, 12,91; O, 14,75. Encontrado: C, 66,19; H, 5,99; N, 12,72.

#### Ejemplo 11

45 A una disolución de 6-[(1S)-1,3-dihidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (1,0 g, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadieron N-etilidipropilamina (2,39 g, 18,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,11 g, 18,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de carbonato de sodio (1,31 g, 12,3 mmol) en agua (3 ml). La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 5 h. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le añadió acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (16,7 ml) y agua (6,4 ml) al residuo. La mezcla se calentó a 65°C, y se le añadió carbono activado (45 mg). Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min, el carbono activado se separó por filtración y se lavó con metanol (1,1 ml). Se añadió agua (6,4 ml) al filtrado a 55°C. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. A la mezcla se añadió agua (6,4 ml) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se agitó durante 2 h. Los cristales precipitados obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con metanol acuoso al 45% (3 ml), y se secaron a presión reducida para dar 6-((7S)-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida (540 mg, 1,8 mmol). 57% de rendimiento.

#### Ejemplo 12

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió 6-bromo-N-metil-2-naftamida (10,0 g, 38 mmol) a tetrahidrofurano (250

ml), y a continuación se le añadió una disolución de cloruro de isopropilmagnesio 2,0 mol/l (19 ml) en tetrahidrofurano gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se enfrió a -20°C, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción disolución de n-butil-litio 1,6 mol/l (40 ml) en hexano, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadió a la mezcla de reacción obtenida gota a gota una disolución de 1-N,N-dimetilaminosulfonil-4-formil-1H-imidazol (11,6 g, 57 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a -20°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción obtenida se dejó calentar a 0°C, y se agitó durante 1 h, y se añadió disolución acuosa de cloruro amónico 20% peso/v (150 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se separó en capa orgánica y capa acuosa, y la capa orgánica obtenida se concentró hasta el volumen de aproximadamente 90 ml a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió tetrahidrofurano (140 ml), y la mezcla de reacción obtenida se concentró hasta el volumen de aproximadamente 80 ml a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió acetato de etilo (250 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de aproximadamente 80 ml a presión reducida. Estas operaciones se repitieron tres veces. Al residuo obtenido se añadió acetato de etilo para ajustar el volumen hasta aproximadamente 200 ml para dar una disolución de acetato de etilo que contiene 6-[hidroxi(1-N,N-dimetilaminosulfonil-1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida.

Los datos de RMN de la 6-[hidroxi(1-N,N-dimetilaminosulfonil-1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida obtenida se muestran a continuación.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,76-2,88 (m, 9H), 5,82 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,61 (dd, J=8,5, 1,58 Hz, 1H), 7,84-8,02 (m, 4H), 8,07 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,59 (d, J=4,1 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z Calculado para una  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 389,1205, Encontrado: 389,1273.

#### Ejemplo 13

A la disolución de acetato de etilo que contiene 6-[hidroxi(1-N,N-dimetilaminosulfonil-1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida, que se obtiene en el Ejemplo 10, se añadieron dióxido de manganeso (20,6 g, 237,2 mmol) y acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 h. El material insoluble se separó por filtración de la mezcla de reacción a la misma temperatura, y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida para ajustar el volumen a aproximadamente 300 ml. Se añadió agua (150 ml), y la capa orgánica se separó. Estas operaciones se repitieron dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, y se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota éter diisopropílico (150 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para dar cristales. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (90 ml) de éter diisopropílico/acetato de etilo (relación en volumen 2:1) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar N-metil-6-[(1-N,N-dimetilaminosulfonil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (8,9 g, 22,9 mmol). Rendimiento total de 6-bromo-N-metil-2-naftamida: 60%.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,84-2,91 (m, 3H), 2,93 (s, 6H), 8,02 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,14-8,23 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 387,1049, Encontrado: 387,1118.

#### Ejemplo 14

En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió polvo de zinc (15,0 g, 229,4 mmol) en tetrahidrofurano (57 ml), se le añadió cloruro de trimetilsililo (1,5 ml, 11,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 40°C, y a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de bromoacetato de etilo (12,7 ml, 114,5 mmol) en tetrahidrofurano (144 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó a 40°C durante 30 min, y se dejó reposar a temperatura ambiente, y la cantidad en exceso de zinc se separó por filtración para dar una mezcla de reacción que contiene bromo(2-etoxi-2-oxoetil)zinc (de aquí en adelante se va a abreviar como reactivo de Reformatsky). El reactivo de Reformatsky obtenido (49,7 ml, correspondiente a 2,5 eq.) se enfrió a 0°C o menos, y al reactivo de Reformatsky se añadieron cinconina (3,8 g, 12,9 mmol), piridina (3,4 ml, 41,4 mmol) y tetrahidrofurano (32 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 15 min, y se enfrió a -20°C, y a la mezcla de reacción se añadieron N-metil-6-[(1-N,N-dimetilaminosulfonil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (4,0 g, 10,4 mmol) y tetrahidrofurano (12 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó a -20°C durante 1 h. A la mezcla de reacción obtenida se añadió el reactivo de Reformatsky (25,0 ml, correspondiente a 1,25 eq.) a -20°C, la mezcla de reacción obtenida se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción obtenida se añadieron acetato de etilo (100 ml) y disolución acuosa de ácido cítrico 20% peso/v (100 ml) a 10°C o menos. La capa orgánica separada se lavó con cloruro de sodio al 10% que contiene disolución acuosa de ácido cítrico 20% peso/v (100 ml) a 5°C (dos veces), bicarbonato de sodio acuoso 55 peso/v (100 ml) (tres veces), y agua (100 ml). La capa orgánica se concentró hasta el volumen de 20 ml a presión reducida para dar un residuo. Al residuo obtenido se añadió metanol (50 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de 20 ml a presión reducida para dar un residuo. Estas operaciones se repitieron de nuevo. Al residuo obtenido se añadió agua (8 ml), y la disolución obtenida se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota agua (32 ml), y la mezcla se agitó para dar cristales. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (30 ml) de metanol/agua (relación de volumen 1:3) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar (3S)-3-hidroxi-3-{6-[(metilamino)carbonil]-2-naftil}-3-(1-N,N-dimetilaminosulfonil-1H-imidazol-4-il)propanoato de etilo (4,29 g, 9,04 mmol). 87% de rendimiento. Exceso enantiomérico: 85%ee.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,94 (t, J=7,1 Hz, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,84 (d, J=4,7 Hz, 3H), 3,21-3,31 (m, 1H), 3,31-3,42 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,38 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,7, 1,73 Hz, 1H), 7,85-7,99 (m, 3H), 8,06-8,14 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,58 (d, J=4,4 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z calculado para una  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 475,1573, Encontrado: 475,1635.

#### 5 Ejemplo 15

A una disolución de cloruro de calcio anhidro (2,05 g, 18,5 mmol) en etanol (26,5 ml) se añadió borohidruro de sodio (1,40 g, 36,9 mmol) a  $-17^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó a de  $-16$  a  $-7^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se añadió a la mezcla de reacción obtenida gota a gota una disolución de acetato de (3S)-3-hidroxi-3-{6-[(metilamino)carbonil]-2-naftil}-3-(1-N,N-dimetilaminosulfonil-1H-imidazol-4-il)propanoato de etilo (3,5 g, 7,38 mmol) en tetrahidrofurano (36 ml) a  $-20^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 6 h a  $0^\circ\text{C}$ , a la mezcla de reacción se añadieron gota a gota agua (36 ml), 1 mol/l de ácido clorhídrico (37 ml) y acetato de etilo (90 ml) a  $5^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó. A la capa orgánica separada se añadió ácido clorhídrico 0,2 mol/l (37 ml) a  $5^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó, y se ajustó a un pH de alrededor de 7,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l a  $5^\circ\text{C}$ . A la capa orgánica separada se añadió de nuevo 0,2 mol/l de ácido clorhídrico (37 ml) a  $5^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó, y se ajustó a un pH de alrededor de 7,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l a la misma temperatura. A la capa orgánica separada se añadió agua (45 ml), y la mezcla se ajustó a alrededor de pH 9,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l. La capa orgánica separada se lavó con 10% peso/v de salmuera (45 ml). A la capa orgánica separada se añadió agua (54 ml), y la mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$ , y se agitó durante 4 h. La capa orgánica separada se concentró completamente a presión reducida para dar 6-[(1S)-1,3-dihidroxi-1-(1-N,N-dimetilaminosulfonil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (2,1 g, 4,83 mmol). 66% de rendimiento. Exceso enantiomérico: 86% ee.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,34-2,47 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,82-2,86 (m, 3H), 3,35-3,48 (m, 2H), 4,50 (t, J=4,9 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 7,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,7, 1,73 Hz, 1H), 7,87-7,98 (m, 3H), 8,6-8,14 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,57 (q, J=4,3 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z Calculado para una  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 433,1467. Encontrado: 433,1535.

#### 25 Ejemplo 16

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió 6-bromo-N-metil-2-naftamida (10,0 g, 37,9 mmol) a tetrahidrofurano (250 ml), y a la disolución obtenida se añadió gota a gota una disolución de 2,0 mol/l de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (18,9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se enfrió a  $-30^\circ\text{C}$ , se le añadió gota a gota disolución de n-butil-litio 1,65 mol/l (37,9 ml) en hexano, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h o más. A la mezcla de reacción obtenida se añadió gota a gota una disolución de 1-tosil-4-formil-1H-imidazol (14,2 g, 56,8 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a  $-20^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción obtenida se calentó durante 2 h a  $0^\circ\text{C}$ , se le añadió gota a gota disolución acuosa de cloruro amónico 20% peso/v (150 ml). La capa orgánica separada se concentró al volumen de aproximadamente 130 ml a presión reducida para dar un residuo. Al residuo obtenido se añadió tetrahidrofurano (200 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de alrededor de 130 ml a presión reducida para dar un residuo. Al residuo obtenido se le añadió acetona (200 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de alrededor de 200 ml a presión reducida. Estas operaciones se repitieron tres veces para dar un residuo. Al residuo obtenido se añadió acetona para ajustar el volumen a unos 260 ml. La disolución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h o más. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con acetona (100 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura exterior de  $50^\circ\text{C}$  para dar 6-(hidroxi(1-tosil-1H-imidazol-4-il)metil)-N-metil-2-naftamida (8,5 g, 19,5 mmol). 52% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,40 (s, 3H), 2,83 (d, J=5,0 Hz, 1H), 5,74 (d, J=5,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 3H), 7,55-7,56 (m, 1H), 7,88-7,92 (m, 4H), 7,98-7,99 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,58-8,59 (q, J=5,0 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z Calculado para una  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 436,1286, Encontrado: 436,1322.

#### 45 Ejemplo 17

Se añadieron 6-(hidroxi(1-tosil-1H-imidazol-4-il)metil)-N-metil-2-naftamida (8,2 g, 18,8 mmol) y dióxido de manganeso (14,7 g, 169,1 mmol) a N,N-dimetilacetamida (70 ml), y la mezcla se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 7 h. El material insoluble se separó por filtración de la mezcla de reacción obtenida a  $60^\circ\text{C}$ , y se lavó con N,N-dimetilacetamida (33 ml). El filtrado y el lavado se combinaron, y se enfriaron a  $40^\circ\text{C}$ , se le añadió gota a gota agua (49 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h o más, y a continuación, a temperatura ambiente durante 1 h o más para dar cristales. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con agua (51 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura exterior de  $50^\circ\text{C}$  para dar cristales en bruto (6,6 g). Se calentó acetato de etilo (66 ml) a  $40^\circ\text{C}$ , y se le añadieron los cristales en bruto (6,6 g). La mezcla obtenida se calentó hasta  $50^\circ\text{C}$ , y se agitó durante 0,5 h o más, y se evaporaron 13 ml del disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió éter diisopropílico (53 ml) gota a gota a la misma temperatura, y la mezcla se agitó para dar cristales. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (20 ml) de éter diisopropílico/acetato de etilo (relación de volumen 1:1) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura exterior de  $50^\circ\text{C}$  para dar N-metil-6-[(1-tosil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (6,5 g,

15,0 mmol). 79% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,42 (s, 3H), 2,85 (d,  $J=5,0$  Hz, 3H), 7,55-7,56 (m, 2H), 8,1-8,2 (m, 1H), 8,12-8,17 (m, 5H), 8,49 (s, 1H), 8,61-8,64 (d,  $J=15,0$  Hz, 2H), 8,69 (q, 1H), 8,86 (s, 1H); HRMS (ESI)  $m/z$  Calculado para una  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 434,1130, Encontrado: 434,1168.

#### 5 Ejemplo 18

El reactivo de Reformatsky se obtuvo según el método descrito en el Ejemplo 14. El reactivo de Reformatsky obtenido (27,1 ml, correspondiente a 2,5 eq.) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se le añadió cinchonina (2,1 g, 7,2 mmol) y piridina (1,9 ml, 23,0 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a  $-25^\circ\text{C}$ , se le añadió N-metil-6-[(1-tosil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (2,5 g, 5,76 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla de reacción obtenida se añadió el reactivo de Reformatsky (10,9 ml, correspondiente a 1,0 eq.) a  $-25^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó durante 1 h. El reactivo de Reformatsky (5,4 ml, 35 correspondiente a 0,5 eq.) se añadió de nuevo a  $-25^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción obtenida se añadieron acetato de etilo (35 ml) y disolución acuosa de ácido cítrico 20% peso/v (35 ml) a  $10^\circ\text{C}$  o menos. La capa orgánica separada se lavó con cloruro de sodio al 10% que contiene disolución acuosa de ácido cítrico 20% peso/v (35 ml) a  $5^\circ\text{C}$  (dos veces), bicarbonato de sodio acuoso 5% peso/v (35 ml) (tres veces), y agua (35 ml). La capa orgánica separada se concentró a presión reducida para dar (3S)-3-hidroxi-3-{6-[(metilamino)carbonil]-2-naftil}-3-(1-tosil-1H-imidazol-4-il)propanoato de etilo (2,92 g, 5,6 mmol). Rendimiento: 97%.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,79 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,83 (d,  $J=4,7$  Hz, 3H), 3,19 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 3,30 (d,  $J=14,2$  Hz, 1H), 3,76 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,68 (dd,  $J=8,7$ , 2,1 Hz, 1H), 7,85-7,94 (m, 3H), 7,97 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,26-8,41 (m, 2H), 8,57 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 19

A una disolución de cloruro de calcio anhidro (1,86 g, 16,3 mmol) en etanol (32 ml) se añadieron borohidruro de sodio (1,27 g, 33,6 mmol) y etanol (5 ml) a  $-10^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó a  $-10^\circ\text{C}$  durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución de (3S)-3-hidroxi-3-{6-[(metilamino)carbonil]-2-naftil}-3-(1-tosil-1H-imidazol-4-il)propanoato de etilo (2,5 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (73 ml) / etanol (10 ml), y tetrahidrofurano (5 ml) a  $-10^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción obtenida se agitó a  $5^\circ\text{C}$  durante 6 h, y a la mezcla de reacción obtenida se añadieron gota a gota agua (100 ml), 1 mol/l de ácido clorhídrico (40 ml) y acetato de etilo (200 ml) a  $10^\circ\text{C}$  o menos, y la mezcla se agitó. A la capa orgánica separada se añadió ácido clorhídrico 0,2 mol/l (14 ml) a  $5^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,5 con disolución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 mol/l a  $5^\circ\text{C}$ . A la capa orgánica separada se añadió de nuevo 0,2 mol/l de ácido clorhídrico (14 ml) a  $5^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l a  $5^\circ\text{C}$ . A la capa orgánica separada se añadió agua (10 ml), y la mezcla se ajustó a pH 9,5 con disolución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 mol/l. A la capa orgánica separada se añadió agua (120 ml), y la mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$ , y se agitó durante 3 h. La capa orgánica separada se concentró a  $60^\circ\text{C}$  a presión reducida para dar 6-[(1S)-1,3-dihidroxi-1-(1-tosil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (2,9 g, 6,1 mmol).

$^1\text{RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,36-2,47 (m, 1H), 2,38 (d,  $J=2,5$  Hz, 3H), 2,59-2,71 (m, 1H), 2,83 (d,  $J=4,7$  Hz, 3H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 4,45-4,47 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,68 (dt,  $J=8,7$ , 2,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,84-7,93 (m, 2H), 7,93-8,03 (m, 4H), 8,27-8,40 (m, 2H), 8,48-8,65 (m, 1H).

#### Ejemplo 20

A una disolución de cloruro de calcio anhidro (1,86 g, 16,3 mmol) en etanol (32 ml) se añadieron borohidruro de sodio (1,27 g, 33,6 mmol) y etanol (5 ml) a  $-10^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó a  $-10^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una disolución de (3S)-3-hidroxi-3-{6-[(metilamino)carbonil]-2-naftil}-3-(1-tosil-1H-imidazol-4-il)propanoato de etilo (2,5 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (73 ml) / etanol (10 ml), y tetrahidrofurano (5 ml) a  $-10^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción obtenida se agitó a  $7^\circ\text{C}$  durante 21 h, y a la mezcla de reacción obtenida se añadieron gota a gota agua (100 ml), ácido clorhídrico 1 mol/l (40 ml) y acetato de etilo (200 ml) a  $10^\circ\text{C}$  o menos, y la mezcla se agitó. A la capa orgánica separada se añadió ácido clorhídrico 0,2 mol/l (14 ml) a  $5^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l a  $5^\circ\text{C}$ . A la capa orgánica separada se añadió de nuevo ácido clorhídrico 0,2 mol/l (14 ml) a  $5^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l a  $5^\circ\text{C}$ . A la capa orgánica separada se añadió agua (10 ml), y la mezcla se ajustó a pH 9,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l. A la capa orgánica separada se añadió agua (120 ml), y la mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$ , y se agitó durante 3 h. La capa orgánica separada se concentró a  $60^\circ\text{C}$  a presión reducida para dar 6-[(1S)-1,3-dihidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (2,3 g, 7,0 mmol).

#### Ejemplo 21

A THF (4,8 ml) se añadió 6-[(1S)-1,3-dihidroxi-1-(1-tosil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (479,6 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a  $10^\circ\text{C}$ , y se le añadieron sucesivamente etilidiosopropilamina (505,9 mg, 4,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (458,8 mg, 4,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de carbonato de sodio (530,0 mg, 5,0 mmol) en agua (2 ml), y la mezcla se calentó a 57°C, y se agitó durante 5 h. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida. Se le añadieron metanol (4 ml) y carbono activado (40 mg). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 min, y el carbono activado se separó por filtración, y se lavó con metanol (2 ml). El filtrado y el lavado se concentraron a presión reducida. Se añadieron metanol (1 ml), acetato de etilo (5 ml) y THF (10 ml) al residuo, y la mezcla se lavó dos veces con disolución de cloruro de sodio al 10% que contiene disolución acuosa de bicarbonato de sodio 5% peso/v (15 ml). La capa orgánica separada se concentró a presión reducida para dar 6-((7S)hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida (135,4 mg, 0,44 mmol). 44% de rendimiento.

## Ejemplo 22

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió 6-bromo-N-metil-2-naftamida (10,0 g, 37,9 mmol) a tetrahidrofurano (250 ml), y a la disolución obtenida se añadió gota a gota una disolución (18,9 ml) de 2,0 mol/l de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se enfrió a -30°C, se le añadió gota a gota disolución de n-butil-litio 1,65 ml/l (37,9 ml) en hexano, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h o más. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una disolución de 1-(fenilsulfonyl)-4-formil-1H-imidazol (13,4 g, 56,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -20°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 0°C, y se añadió disolución acuosa de cloruro amónico 20% peso/v (150 ml) gota a gota. La capa orgánica separada se concentró al volumen de alrededor de 130 ml a presión reducida para dar un residuo. Al residuo obtenido se añadió tetrahidrofurano (200 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de aproximadamente 130 ml a presión reducida para dar un residuo. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de aproximadamente 200 ml a presión reducida. Estas operaciones se repitieron tres veces para dar un residuo. Al residuo obtenido se añadió acetato de etilo para ajustar el volumen a aproximadamente 200 ml. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h o más para dar cristales. Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con acetato de etilo (100 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura exterior de 50°C para dar 6-(hidroxi(1-(fenilsulfonyl)-1H-imidazol-4-il)metil)-N-metil-2-naftamida (9,2 g, 21,8 mmol). 58% de rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,83 (d, J=5,0 Hz, 3H), 5,74 (d, J=5,0 Hz, 1H), 6,06 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,81-7,84 (m, 1H), 7,90-7,94 (m, 4H), 8,11-8,13 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,57-8,59 (q, 1H).

## Ejemplo 23

6-(Hidroxi(1-(fenilsulfonyl)-1H-imidazol-4-il)metil)-N-metil-2-naftamida (8,8 g, 20,88 mmol) y dióxido de manganeso (16,4 g, 187,9 mmol) se añadieron a N,N-dimetilacetamida (75 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 9,5 h. El material insoluble se separó por filtración de la mezcla de reacción a 60°C, y se lavó con DMAc (35 ml). El filtrado y el lavado se combinaron, y se enfriaron a 40°C, se les añadió gota a gota agua (53 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h o más, y a continuación, a temperatura ambiente durante 1 h o más para dar cristales. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con agua (44 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura exterior de 50°C para dar cristales en bruto (6,3 g). Se calentó acetato de etilo (63 ml) a 40°C, y se le añadieron los cristales en bruto (6,3 g). La mezcla obtenida se calentó a 50°C, y se agitó durante 0,5 h o más. Se evaporaron 13 ml del disolvente a presión reducida para dar un residuo. El residuo obtenido se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota éter diisopropílico (53 ml) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó para dar cristales. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (0,20 ml) de éter diisopropílico/acetato de etilo (relación de volumen 1:1) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura exterior de 50°C para dar N-metil-6-[(1-(fenilsulfonyl)-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (6,2 g, 14,9 mmol). 72% de rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,86 (d, J=5,0 Hz, 3H), 7,76 (t, J=10,0 Hz, 2H), 7,88 (t, J=10,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J=10,0 Hz, 1H), 8,12 (q, J=5,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J=10,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J=10,0 Hz, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,67 (d, J=10,0 Hz, 2H), 8,71 (q, J=5,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

## Ejemplo 24

El reactivo de Reformatsky se obtuvo según el método descrito en el Ejemplo 14. El reactivo de Reformatsky obtenido (27,3 ml, correspondiente a 2,5 eq.) se enfrió a 0°C o menos, se le añadió cinchonina (2,6 g, 8,9 mmol), piridina (2,3 ml, 23,0 mmol) y THF (24 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -25°C, se le añadió N-metil-6-[(1-(fenilsulfonyl)-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (3,0 g, 7,2 mmol). La mezcla de reacción obtenida se agitó a -20°C durante 1 h. A la mezcla de reacción obtenida se añadió el reactivo de Reformatsky (10,9 ml, correspondiente a 1,0 eq.) a -25°C, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. El reactivo de Reformatsky (10,9 ml, correspondiente a 1,0 eq.) se le añadió de nuevo a -25°C, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción obtenida se añadieron acetato de etilo (42 ml) y disolución acuosa de ácido cítrico 20% peso/v (42 ml) a 10°C o menos. La capa orgánica separada se lavó sucesivamente con cloruro de sodio al 10% que contiene disolución acuosa de ácido cítrico 20% peso/v (30 ml, dos veces) a 5°C, bicarbonato de sodio acuoso 5% peso/v (30 ml, tres veces), y agua (30 ml). La capa orgánica se concentró hasta el volumen de 18 ml a presión

reducida para dar un residuo. Al residuo obtenido se añadió metanol (30 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de 18 ml a presión reducida para dar un residuo. Al residuo se añadió metanol para ajustar el volumen a 30 ml. Se le añadió agua (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación se añadió agua (21 ml) gota a gota a la misma temperatura, y la mezcla se agitó. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (9 ml) de metanol/agua (relación de volumen 1:3). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida para dar (3S)-3-hidroxi-3-{6-[(metilamino)carbonil]-2-naftil}-3-(1-fenilsulfonil-1H-imidazol-4-il)propanoato de etilo (3,2 g, 6,3 mmol). 88% de rendimiento. Exceso enantiomérico: 61% ee.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78 (t, J=5,0 Hz, 3H), 2,82 (d, J=5,0 Hz, 3H), 3,19 (d, J=15,0 Hz, 1H), 3,30 (d, J=15,0 Hz, 1H), 3,76 (q, J=5,0 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,50 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=15,0, 10,0 Hz, 3H), 7,79 (t, J=10,0 Hz, 1H), 7,87-7,92 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,09-8,12 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,58 (q, J=5,0 Hz, 1H).

#### Ejemplo 25

A una disolución de cloruro de calcio anhidro (0,84 g, 7,4 mmol) en etanol (9 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,57 g, 14,8 mmol) a -15°C, y la mezcla se agitó a -10°C durante 30 min. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una disolución de (3S)-3-hidroxi-3-{6-[(metilamino)carbonil]-2-naftil}-3-(1-fenilsulfonil-1H-imidazol-4-il)propanoato de etilo (1,5 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) / etanol (15 ml) a -10°C. La mezcla de reacción obtenida se agitó a 5°C durante 8 h, y a la mezcla de reacción obtenida se añadió gota a gota agua (12 ml), ácido clorhídrico 1 mol/l (15 ml) y acetato de etilo (30 ml) a 10°C o menos, y la mezcla se agitó. A la capa orgánica separada se añadió ácido clorhídrico 0,2 mol/l (15 ml) a 5°C, y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l a 5°C. A la capa orgánica separada se añadió de nuevo ácido clorhídrico 0,2 mol/l (15 ml) a 5°C, y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l a 5°C. A la capa orgánica separada se añadió agua (15 ml), y la mezcla se ajustó a pH 9,5 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l. La capa orgánica separada se lavó con salmuera 10% peso/v (15 ml). A la capa orgánica separada se añadió agua (18 ml), y la mezcla se calentó a 60°C, y se agitó durante 3 h. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida para dar 6-[(1S)-1,3-dihidroxi-1-(1-fenilsulfonil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (1,2 g, 2,5 mmol). 83% de rendimiento. Exceso enantiomérico: 62% ee.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,13-2,17 (m, 1H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,83 (d, J=5,0 Hz, 3H), 3,52-3,54 (m, 2H), 4,49 (t, J=5,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,48 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=10,0, 5,0 Hz, 3H), 7,80 (t, J=10,0 Hz, 1H), 7,95-8,01 (m, 3H), 8,4-8,12 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,62 (q, J=5,0 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 466,1392, Encontrado: 466,1436.

#### Ejemplo 26

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió 6-bromo-N-metil-2-naftamida (5,0 g, 18,9 mmol) a tetrahidrofurano (125 ml), y a la disolución obtenida se añadió gota a gota una disolución de cloruro de isopropil magnesio 2,0 mol/l (9,5 ml) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se enfrió a -30°C, se le añadió gota a gota disolución de n-butil-litio 1,65 mol/l (18,9 ml) en hexano, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h o más. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una disolución de 4-formil-1H-imidazol-1-carboxilato de t-butilo (6,7 g, 34,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -20°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción obtenida se calentó durante 2 h a 0°C, y se le añadió gota a gota disolución acuosa de cloruro de amonio 20% peso/v (75 ml). La capa orgánica separada se concentró hasta el volumen de alrededor de 65 ml a presión reducida para dar un residuo. Al residuo obtenido se añadió tetrahidrofurano (100 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de aproximadamente 65 ml a presión reducida para dar un residuo. Al residuo obtenido se le añadió acetona (100 ml), y la mezcla se concentró hasta el volumen de alrededor de 100 ml a presión reducida. Estas operaciones se repitieron tres veces para dar un residuo. El residuo obtenido se concentró a sequedad para dar 4-(hidroxi(6-metilcarbamoil)naftalen-2-il)metil-1H-imidazol-1-carboxilato de t-butilo (10,5 g).

HRMS (ESI) m/z Calculado para una C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>; 382,1722, Encontrado: 382,1759.

#### Ejemplo 27

4-(Hidroxi(6-metilcarbamoil)naftalen-2-il)metil-1H-imidazol-1-carboxilato de t-butilo (10,2 g) y dióxido de manganeso, (15,0 g, 172,5 mmol) se añadieron a N,N-dimetilacetamida (35 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 14 h. El material insoluble se separó por filtración de la mezcla de reacción obtenida a 60°C, y se lavó con N,N-dimetilacetamida (25 ml). El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida, y al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica separada se concentró a presión reducida para dar 4-(6-(metilcarbamoil)-2-naftoil)-1H-imidazol-1-carboxilato de t-butilo (11,4 g).

HRMS (ESI) m/z calculado para una C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>; 380,1566, Encontrado: 380,1607.

#### 55 Aplicabilidad Industrial

Según el método de producción de la presente invención, los derivados de imidazol útiles para la profilaxis o

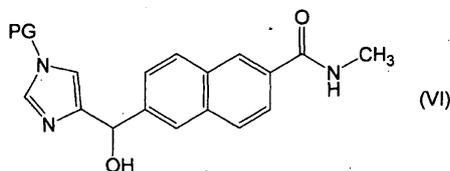
## ES 2 554 454 T3

tratamiento de enfermedades, para las que el andrógeno o estrógeno es un factor agravante, se pueden producir eficiente e industrialmente en condiciones suaves.

Esta solicitud está basada en la solicitud de patente No. 2011-133712 presentada en Japón.

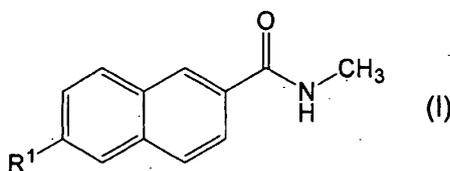
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula:



5 en la que PG es un grupo protector,  
o una de sus sales, que comprende

Etapa (1): una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



en la que R<sup>1</sup> es un átomo de yodo o un átomo de bromo,

10 con un compuesto representado por la fórmula:



en la que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo de C<sub>6-12</sub>; y X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo,

o un compuesto representado por la fórmula:

15  $R^2R^{2'}-Mg \text{ (III)}$

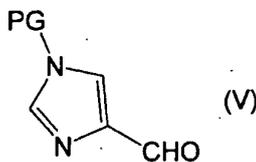
en la que R<sup>2'</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo de C<sub>6-12</sub>; y R<sup>2</sup> es como se define anteriormente,

y un compuesto representado por la fórmula:



en la que R<sup>3</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo de C<sub>6-12</sub>,

20 y a continuación hacer reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la fórmula:

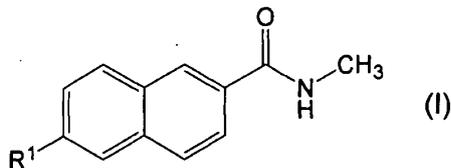


en la que PG es un como se define anteriormente,

o una de sus sales.

25 2. Un método para producir 6-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales, que comprende

Etapa (1): una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



en la que R<sup>1</sup> es un átomo de yodo o un átomo de bromo,

con un compuesto representado por la fórmula:

5 R<sup>2</sup>-MgX (II)

en la que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo de C<sub>6-12</sub>; y X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo,

o un compuesto representado por la fórmula:

R<sup>2</sup>R<sup>2</sup>-Mg (III)

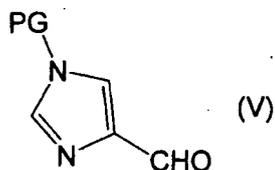
10 en la que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo de C<sub>6-12</sub>; y R<sup>2</sup> es como se define anteriormente,

y un compuesto representado por la fórmula:

R<sup>3</sup>-Li (IV)

en la que R<sup>3</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo de C<sub>6-12</sub>,

y a continuación hacer reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la fórmula:

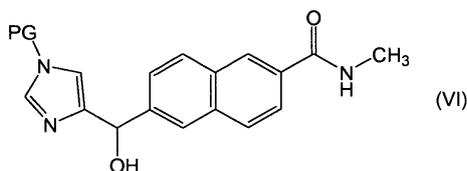


15

en la que PG es un grupo protector,

o una de sus sales;

Etapa (2): una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula:

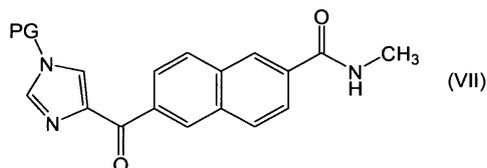


20

en la que PG es como se define anteriormente,

o una de sus sales, que se obtiene en la Etapa (1), a oxidación;

Etapa (3): una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



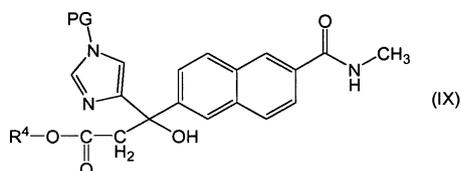
en la que PG es como se define anteriormente,

25 o una de sus sales, que se obtiene en la Etapa (2), con un compuesto representado por la fórmula:



en la que R<sup>4</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>;

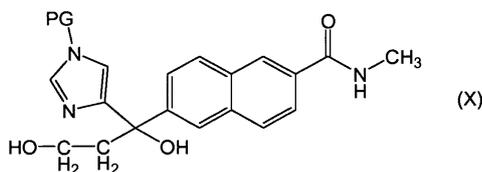
Etapa (4): una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula:



en la que cada símbolo es como se define anteriormente,

5 o una de sus sales, que se obtiene de la etapa (3), a reducción; y

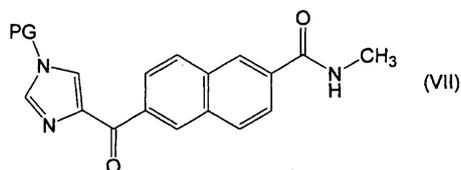
Etapa (5): una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula:



en la que PG es como se define anteriormente,

o una de sus sales, que se obtiene en la Etapa (4), a ciclación y desprotección.

- 10 3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que PG es tritilo.
4. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que PG es tosilo, bencenosulfonilo o N,N-dimetilaminosulfonilo.
5. El método de la reivindicación 2, en el que la Etapa (3) es la Etapa (3a): una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



15 en la que PG es un grupo protector,

o una de sus sales, con un compuesto representado por la fórmula:



en la que R<sup>4</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>,

y a continuación añadir ácido cítrico a la mezcla de reacción obtenida.

20

FIG. 1

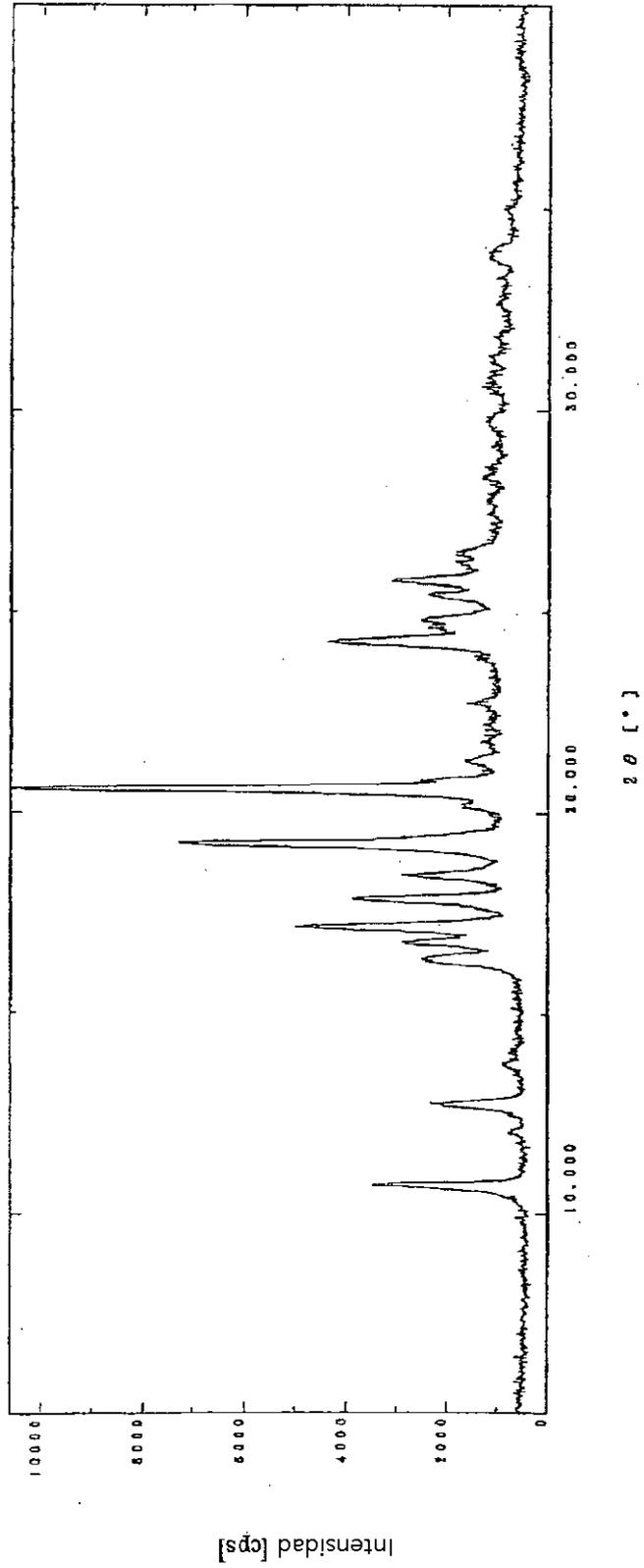


FIG. 2

