

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 099**

51 Int. Cl.:

**C07C 311/19** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2012 PCT/PT2012/000024**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13002660**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012 E 12738246 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2726454**

54 Título: **Procedimiento**

30 Prioridad:

**29.06.2011 US 201161502647 P**

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

**09.05.2018**

73 Titular/es:

**BIAL-PORTELA & CA, S.A. (100.0%)  
À Avenida da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:

**BELIAEV, ALEXANDER;  
WAHNON, JORGE BRUNO REIS;  
LEARMONTH, DAVID ALEXANDER;  
MADEC, JONATHAN;  
SCHNEIDER, JEAN-MARIE y  
MATON, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 667 099 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

## Procedimiento

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona, y sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente la sal clorhidrato. La invención también se refiere a un procedimiento para preparar compuestos intermedios útiles en la formación de dicho compuesto y a los compuestos intermedios, *en sí*.

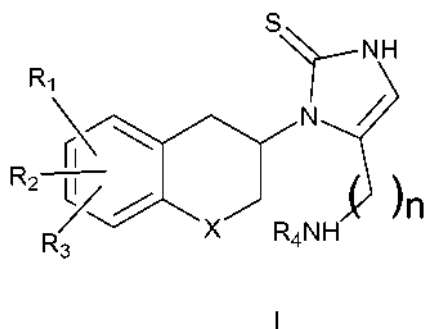
En los últimos años, el interés en el desarrollo de inhibidores de la dopamina- $\beta$ -hidroxilasa (D $\beta$ H) se ha centrado en la hipótesis de que la inhibición de esta enzima puede proporcionar mejoras clínicas significativas en pacientes que padecen trastornos cardiovasculares tales como hipertensión o insuficiencia cardíaca crónica. La justificación para el uso de inhibidores de D $\beta$ H se basa en su capacidad para inhibir la biosíntesis de noradrenalina, que se logra a través de la hidroxilación enzimática de dopamina. La activación de los sistemas neurohumorales, principalmente el sistema nervioso simpático, es la principal manifestación clínica de la insuficiencia cardíaca congestiva (Parmley, WW, *Clinical Cardiology*, 18:440-445, 1995). Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tienen concentraciones elevadas de noradrenalina en plasma (Levine, TB y *col.*, *Am. J. Cardiol.*, 49:1659-1666, 1982), aumento del flujo simpático central (Leimbach, WN y *col.*, *Circulation*, 73: 913-919, 1986) y excedente de noradrenalina cardiorenal aumentado (Hasking, GJ y *col.*, *Circulation*, 73:615-621, 1966). La exposición prolongada y excesiva del miocardio a la noradrenalina puede llevar a la regulación negativa de los adrenorreceptores  $\beta_1$  cardíacos, remodelación del ventrículo izquierdo, arritmias y necrosis, todo lo cual puede disminuir la integridad funcional del corazón. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen altas concentraciones plasmáticas de noradrenalina también tienen el pronóstico más desfavorable a largo plazo (Cohn, JN y *col.*, *N. Engl. J. Med.*, 311:819-823, 1984). De mayor importancia es la observación de que las concentraciones de noradrenalina en plasma ya están elevadas en pacientes asintomáticos sin insuficiencia cardíaca manifiesta y pueden predecir la mortalidad y la morbilidad posteriores (Benedict, CR y *col.*, *Circulation*, 94:690-697, 1996). Por lo tanto, un impulso simpático activado no es simplemente un marcador clínico de la insuficiencia cardíaca congestiva, sino que puede contribuir al empeoramiento progresivo de la enfermedad.

La inhibición de la función del nervio simpático con antagonistas adrenérgicos parecía un enfoque prometedor, sin embargo, una proporción significativa de pacientes no tolera el deterioro hemodinámico inmediato que acompaña al tratamiento con bloqueadores  $\beta$  (Pfeffer, MA y *col.*, *N. Engl. J. Med.*, 334:1396-7, 1996). Una estrategia alternativa para modular directamente la función del nervio simpático es reducir la biosíntesis de noradrenalina mediante la inhibición de D $\beta$ H, la enzima responsable de la conversión de dopamina en noradrenalina en los nervios simpáticos. Este enfoque tiene varias ventajas, incluida la modulación gradual a diferencia de la inhibición brusca del sistema simpático, y una mayor liberación de dopamina, que puede mejorar la función renal, tal como la vasodilatación renal, la diuresis y la natriuresis. Por lo tanto, los inhibidores de D $\beta$ H pueden proporcionar ventajas significativas en contraposición a los bloqueadores P convencionales.

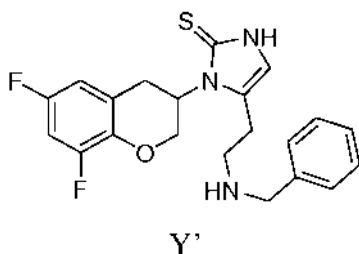
Varios inhibidores de D $\beta$ H han sido indicados hasta ahora en la literatura. Ejemplos de primera y segunda generación tempranas tales como disulfuram (Goldstein, M. y *col.*, *Life Sci.*, 3:763, 1964) y dietilditiocarbamato (Lippmann, W. y *col.*, *Biochem. Pharmacol.*, 18:2507, 1969) o ácido fusárico (Hidaka, H. *Nature*, 231, 1971) y aromáticos o alquil tioureas (Johnson, GA y *col.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 171:80, 1970) resultaron ser de baja potencia, mostraron baja selectividad para D $\beta$ H y causaron efectos secundarios tóxicos. Sin embargo, se encontró que la tercera generación de inhibidores de D $\beta$ H, tenían una potencia mucho mayor, tales como, por ejemplo, nepicastat (RS-25560-197, IC<sub>50</sub> 9nM) (Stanley, WC, y *col.*, *Br. J Pharmacol.*, 121:1803-1809, 1997), que se desarrolló para ensayos clínicos tempranos. Aunque carecía de algunos de los problemas asociados con los inhibidores D $\beta$ H de primera y segunda generación, un descubrimiento muy importante fue que nepicastat cruzó la barrera hematoencefálica (BBB) y, por lo tanto, pudo causar efectos tanto centrales así como periféricos, una situación que podría conducir a efectos secundarios del SNC no deseados y potencialmente graves. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad clínica no satisfecha de un inhibidor potente, no tóxico y periféricamente selectivo de D $\beta$ H, que podría usarse para el tratamiento de determinados trastornos cardiovasculares. Un inhibidor D $\beta$ H con potencia similar o incluso mayor que nepicastat, pero desprovisto de los efectos del SNC (incapacidad para cruzar la BBB) proporcionaría una mejora significativa en contraposición a todos los compuestos inhibidores de D $\beta$ H así descritos hasta ahora en la técnica anterior.

Los inhibidores de dopamina- $\beta$ -hidroxilasa también se desvelan en el documento WO95/29165. Además, el documento WO 2004/033447 y Beliaev y *col.*, *J. Med. Chem. Am. Chem. Soc.*, 2006, 49, 3, 1191-1197 desvela inhibidores de dopamina- $\beta$ -hidroxilasa que tienen alta potencia y acceso al cerebro significativamente reducido, dando lugar a inhibidores de D $\beta$ H potentes y periféricamente selectivos.

El documento W02008/136695 desvela un compuesto de fórmula I:

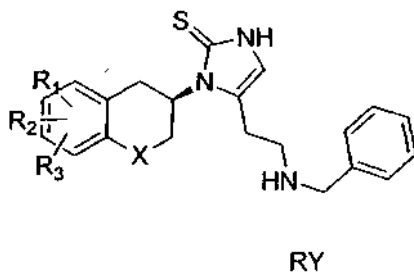


5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o grupo dialquilamino; R<sub>4</sub> significa -alquilarilo o -alquilheteroarilo; X significa CH<sub>2</sub>, átomo de oxígeno o átomo de azufre; y n es 2 o 3. El documento WO2008/136695 también desvela un compuesto de fórmula Y, su enantiómero (R) o (S), o una mezcla de enantiómero (R) y (S), o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.



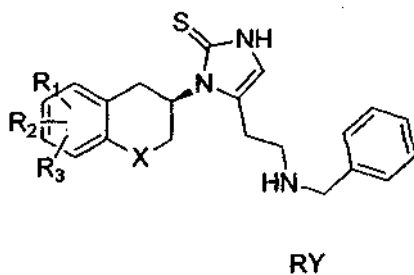
Los inventores han descubierto nuevos procedimientos para preparar, *entre otros*, compuestos de fórmula Y'.

10 La presente invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de fórmula RY', que es el enantiómero R del compuesto Y'. La presente invención también se refiere a derivados del compuesto RY', cuyos derivados tienen la fórmula RY.

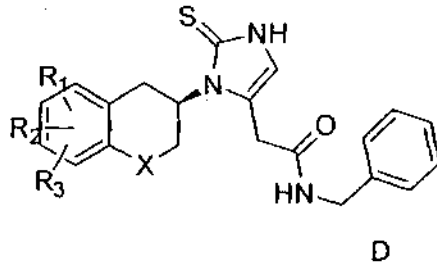


La presente invención también proporciona compuestos intermedios para su uso en los procedimientos, y procedimientos para preparar y usar los compuestos intermedios.

15 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula RY o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

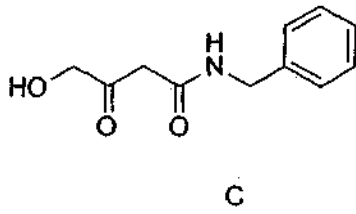


20 en la que, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o grupo dialquilamino; y X significa CH<sub>2</sub>, átomo de oxígeno o átomo de azufre; cuyo procedimiento comprende reducir un compuesto de fórmula D,

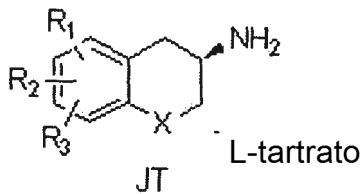


en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X son como se han definido anteriormente en el presente documento en la fórmula RY; y opcionalmente posteriormente convertir el compuesto RY en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, el compuesto de fórmula D se prepara por condensación de un compuesto de fórmula C,

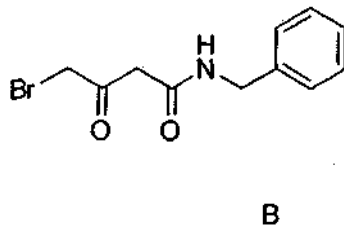


con un compuesto de fórmula JT,

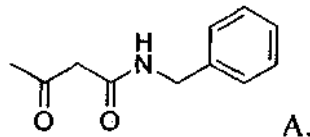


en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X son como se han definido anteriormente en el presente documento en la fórmula RY.

- 10 De acuerdo con una realización preferente adicional de la invención, el compuesto de fórmula C se prepara por hidroxilación de un compuesto de fórmula B,

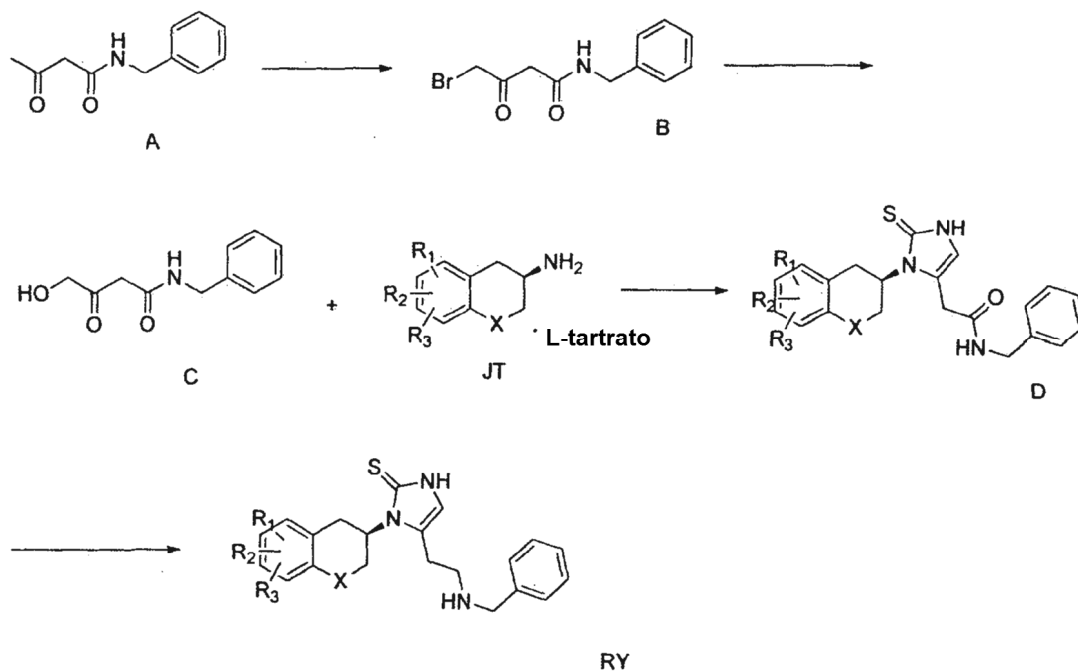


De acuerdo con una realización aún más preferente de la invención, el compuesto de fórmula B se prepara por bromación de un compuesto de fórmula A,



- 15 Un procedimiento particularmente preferente para preparar un compuesto de fórmula RY de acuerdo con la presente invención es como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



El procedimiento comprende: la bromación de un compuesto de fórmula A para formar un compuesto de fórmula B; hidroxilar un compuesto B a un compuesto de fórmula C; condensar el compuesto C con un compuesto de fórmula JT para formar un compuesto de fórmula D; y reducir el compuesto D para formar el compuesto de fórmula RY, y opcionalmente convertir el compuesto RY en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o grupo dialquilamino; y X significa CH<sub>2</sub>, átomo de oxígeno o átomo de azufre.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidas con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo.

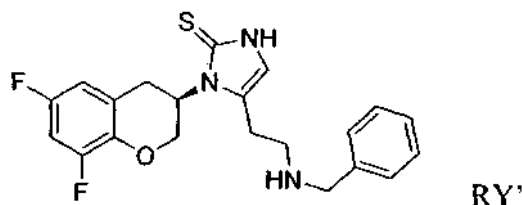
Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo" significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alquiloxi, halógeno o nitro.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo; el término heteroarilo significa grupo heteroaromático.

En una realización, X es O.

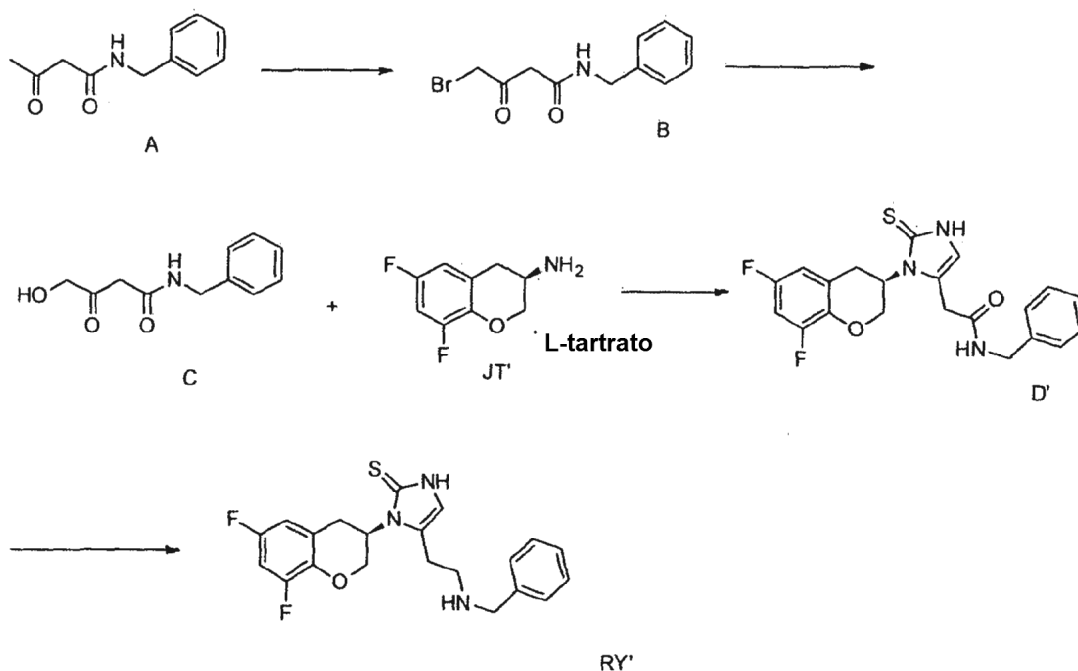
En una realización, uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es hidrógeno, y los otros son flúor.

En una realización, el compuesto RY tiene la fórmula RY'



y el procedimiento es como se define en el Esquema 1' a continuación.

Esquema 1'



La etapa de bromación se lleva a cabo en presencia de un reactivo de bromación adecuado tal como *N*-bromosuccinimida (NBS), dibromohidantoína o bromo. En una realización preferente, la etapa de bromación se lleva a cabo en presencia de bromo. Convenientemente, la bromación se lleva a cabo a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, es decir, alrededor de 25 °C después de la adición de bromo. Se ha observado que la reacción de bromación puede dar como resultado una mezcla de isómeros. En dichas circunstancias, el procedimiento puede comprender además tratar el producto de bromación B (de manera adecuada después de la filtración del mismo con DCM) con una base acuosa adecuada tal como una solución acuosa de bicarbonato, seguido de la extracción con un disolvente adecuado tal como metil terci-butil éter (MTBE) y la cristalización en otro disolvente adecuado tal como MTBE.

En una realización, la conversión del bromuro B en la hidroxiketona C se consigue mediante el tratamiento con un formiato de metal alcalino, preferentemente formiato de sodio, potasio o cesio, más preferentemente formiato de potasio en un disolvente adecuado tal como metanol, preferentemente metanol hirviendo. Para esta etapa, el bromuro bruto de fórmula B puede usarse sin purificación (es decir, como la sal de HBr o como la base libre). Ventajosamente, se observó que la hidroxiketona C se obtuvo como un material cristalino estable. Preferentemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 50 °C o superior, más preferentemente de aproximadamente 50 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado. Lo más preferentemente, la reacción se realiza a reflujo.

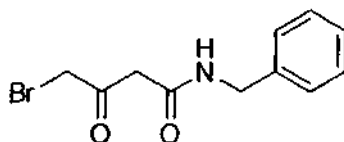
Cuando la sal de HBr se usa para la conversión, el formiato de metal alcalino está presente en al menos 3 equivalentes molares. Cuando la base libre se usa para la conversión, el formiato de metal alcalino está presente en al menos 2 equivalentes molares. La ciclación de la hidroxiketona C con el compuesto JT se lleva a cabo preferentemente usando un tiocianato de metal alcalino tal como tiocianato de potasio y un ácido adecuado tal como ácido acético (AcOH) en un disolvente adecuado tal como 2-propanol. Ventajosamente, el uso de 2-propanol evita la necesidad de purificación cromatográfica del compuesto D.

En una realización, la reducción del compuesto D al material compuesto objetivo RY se lleva a cabo usando un agente reductor que comprende un complejo NaBH<sub>4</sub>-BF<sub>3</sub> tal como NaBH<sub>4</sub>-BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, NaBH<sub>4</sub>-BF<sub>3</sub>·THF, preferentemente NaBH<sub>4</sub>-BF<sub>3</sub>·THF en un disolvente adecuado tal como THF o Me-THF, preferentemente THF (se cree que esto da como resultado la formación de borano *in situ*). Las cantidades adecuadas de agente reductor son 5 o 2,5 equivalentes molares de cada uno o 2,5 equivalentes molares de NaBH<sub>4</sub> con 3,3 equivalentes molares de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O o BF<sub>3</sub>·THF, preferentemente 2,5 equivalentes molares de NaBH<sub>4</sub> con 3,3 equivalentes molares de BF<sub>3</sub>·THF. Los agentes reductores alternativos son bis(metoxietoxi)aluminohidruro de sodio (RedAl™), complejo de borano-THF (BTHF) y NaBH<sub>4</sub>-ácido metanosulfónico.

En una realización, el procedimiento comprende además convertir el compuesto RY en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de HCl.

Se apreciará que varios de los compuestos intermedios para su uso en el procedimiento son novedosos e inventivos, como lo son los procedimientos para prepararlos y los procedimientos que implican su uso. Estos compuestos intermedios y procedimientos forman aspectos adicionales de la presente invención, como se describe a continuación.

5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula B

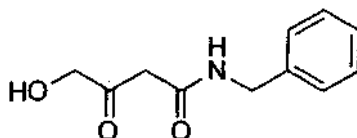


B

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula B. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente.

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula C a partir del compuesto de fórmula B. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente. La presente invención también proporciona el uso del compuesto B en un procedimiento para preparar (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal clorhidrato.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula C

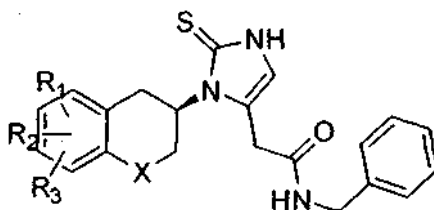


C

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula C. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente.

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula D a partir del compuesto de fórmula C. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente. La presente invención también proporciona el uso del compuesto C en un procedimiento para preparar (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal clorhidrato.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula D



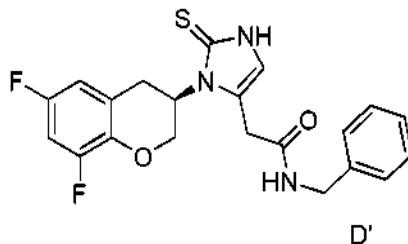
D

25 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o grupo dialquilamino; y X significa  $CH_2$ , átomo de oxígeno o átomo de azufre; en la que el término alquilo significa cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidas con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alquiloxi, halógeno o nitro; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo; el término heteroarilo significa grupo heteroaromático.

En una realización, X es O.

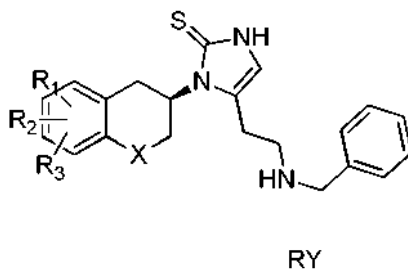
En una realización, uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es hidrógeno, y los otros son flúor.

En una realización, el compuesto D tiene la fórmula D'



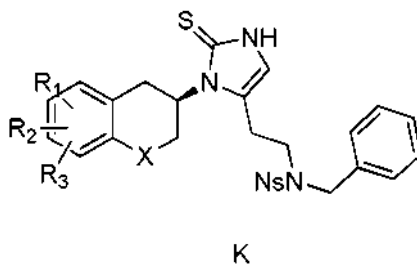
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula D. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula RY a partir del compuesto de fórmula D. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente. La presente invención también proporciona el uso del compuesto D en un procedimiento para preparar (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal clorhidrato. Preferentemente, el compuesto D' se usa para preparar el compuesto RY'.
- 10 En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula RY o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



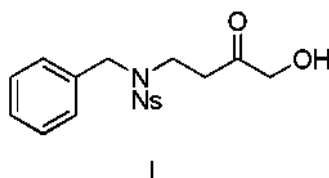
en la que, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o grupo dialquilamino; y X significa CH<sub>2</sub>, átomo de oxígeno o átomo de azufre;

15 cuyo procedimiento comprende desproteger un compuesto de fórmula K



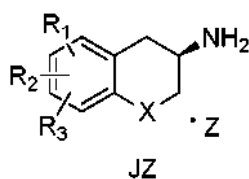
- en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X son como se han definido anteriormente en el presente documento en la fórmula RY y Ns significa *o*-nitrofenilsulfonilo; y opcionalmente posteriormente convertir el compuesto RY en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20

El compuesto de fórmula K se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I,



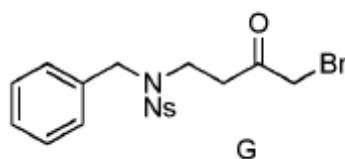
en la que Ns significa *o*-nitrofenilsulfonilo; con un compuesto de fórmula JZ,





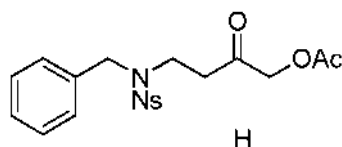
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X son como se han definido anteriormente en el presente documento en la fórmula RY, X significa CH<sub>2</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y Z se selecciona de entre *L*-tartrato, clorhidrato, mesilato, tosilato, trifluoroacetato, citrato, glicolato y oxalato.

- 5 El compuesto de fórmula I se puede preparar por hidroxilación de un compuesto de fórmula G



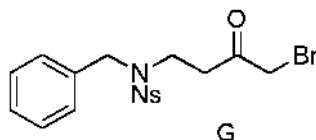
en la que Ns significa *o*-nitrofenilsulfonilo.

El compuesto de fórmula I se puede preparar por hidrólisis de un compuesto de fórmula H,



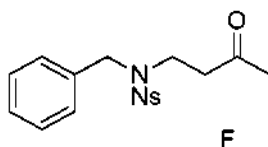
- 10 en la que Ns significa *o*-nitrofenilsulfonilo.

El compuesto de fórmula H se puede preparar por acilación de un compuesto de fórmula G,



en la que Ns significa *o*-nitrofenilsulfonilo.

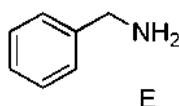
El compuesto de fórmula G se puede preparar por bromación de un compuesto de fórmula F,



- 15

en la que Ns significa *o*-nitrofenilsulfonilo.

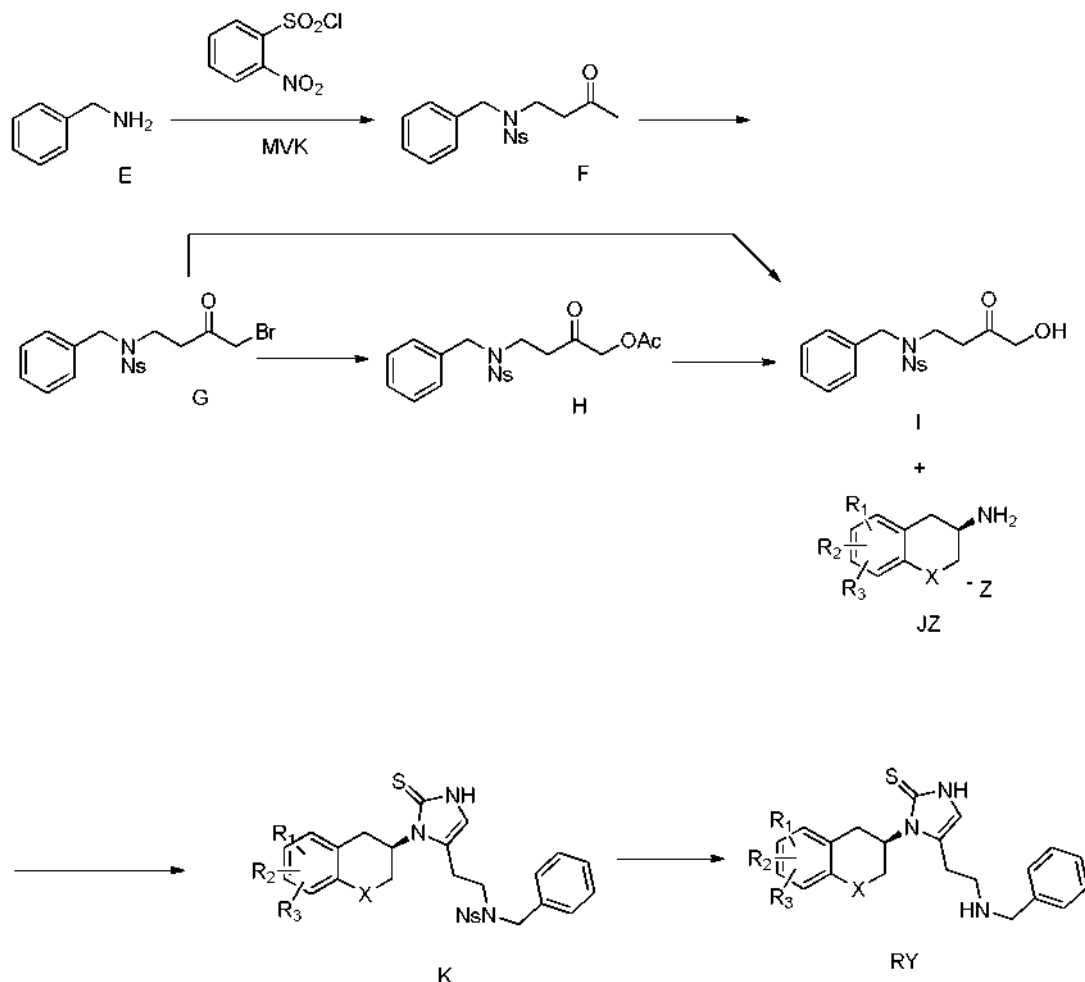
El compuesto de fórmula F se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula E,



con cloruro de *o*-nitrofenilsulfonilo.

- 20 Un procedimiento particularmente preferente para preparar un compuesto de fórmula RY es como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2

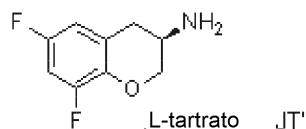
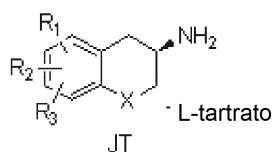


El procedimiento comprende: convertir bencilamina E en un compuesto de fórmula F en presencia de cloruro de o-nitrofenilsulfonilo y un disolvente adecuado tal como metil vinil cetona (MVC); convertir el compuesto F en un compuesto de fórmula G en presencia de un agente de bromación; hidroxilar un compuesto G a un compuesto de fórmula H o acetilar el compuesto G para formar un compuesto de fórmula H seguido de la hidrolización del compuesto H para formar un compuesto de fórmula I; hacer reaccionar el compuesto I con un compuesto de fórmula JZ para formar un compuesto de fórmula K; y desproteger el compuesto K para formar un compuesto RY, en el que Ns es o-nitrofenilsulfonilo, Z se selecciona de entre L-tartrato, clorhidrato, mesilato, tosilato, trifluoroacetato, citrato, glicolato y oxalato, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o grupo dialquilamino; y X significa CH<sub>2</sub>, átomo de oxígeno o átomo de azufre.

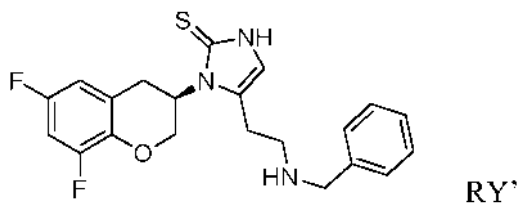
También se desvela un procedimiento en el que X es O.

También se desvela un procedimiento en el que uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es hidrógeno, y los otros son flúor.

También se desvela un procedimiento en el que Z es L-tartrato. En este caso, el compuesto JZ tiene la fórmula JT y el compuesto JZ' tiene la fórmula JT'.

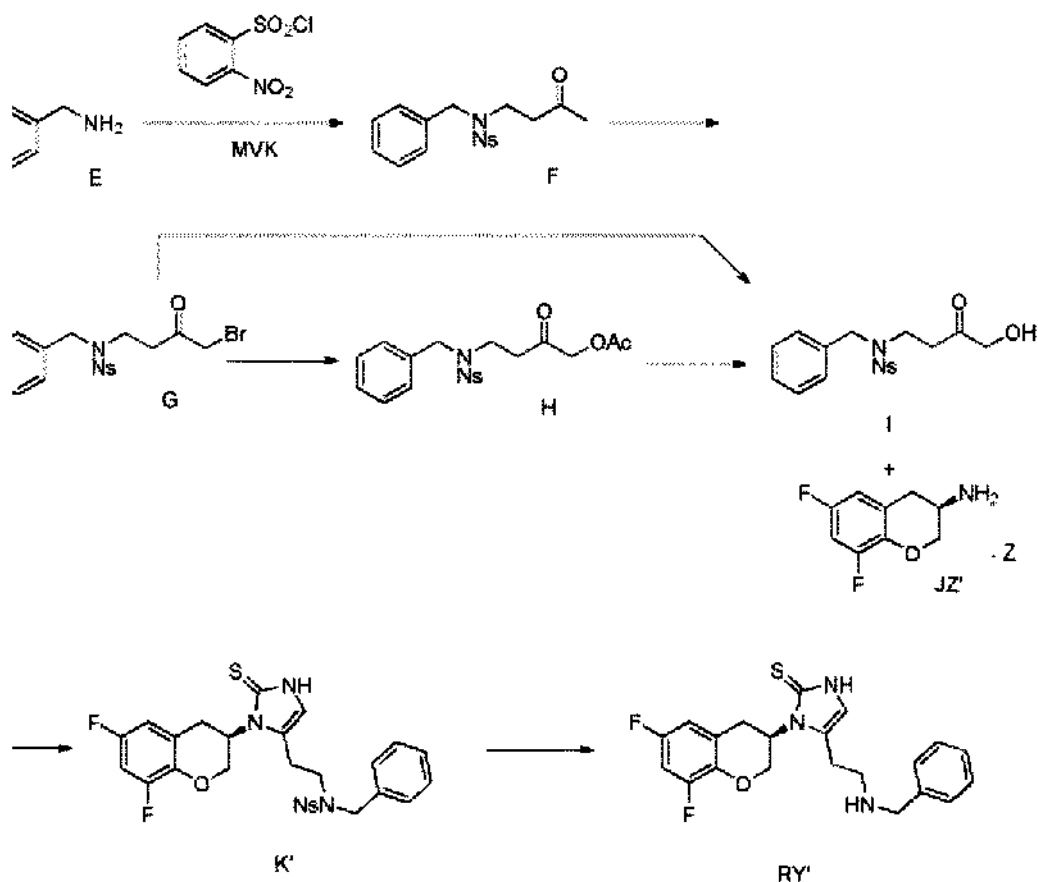


También se desvela un procedimiento en el que el compuesto RY tiene la fórmula RY'



y el procedimiento es como se define en el Esquema 2' a continuación.

Esquema 2'



5

También se desvela un procedimiento en el que la conversión del compuesto E en el compuesto F se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metil morfolina, preferentemente trietilamina y una cantidad catalítica de un alcóxido de metal alcalino adecuado tal como terc-butóxido de potasio (t-BuOK), metóxido de sodio, etóxido de sodio o terc-butóxido de sodio, preferentemente, terc-butóxido de potasio.

10 También se desvela un procedimiento en el que la bromación del compuesto F se consigue usando Br<sub>2</sub> en presencia de MeOH.

También se desvela un procedimiento en el que la acetilación del compuesto G se consigue usando un acetato de metal alcalino, tal como acetato de potasio (KOAc), acetato de sodio o acetato de cesio, preferentemente acetato de potasio, en presencia de un ácido adecuado tal como ácido acético (AcOH).

15 También se desvela un procedimiento en el que la hidrólisis del compuesto H se consigue usando un ácido adecuado tal como HCl en presencia de un disolvente adecuado tal como 2-propanol.

También se desvela un procedimiento en el que la hidroxilación del compuesto G en un compuesto de fórmula I se consigue mediante el tratamiento con un formiato de metal alcalino, tal como formiato de sodio, potasio o cesio, preferentemente formiato de potasio en presencia de ácido fórmico en metanol. Convenientemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 50 °C o superior, preferentemente de aproximadamente 50 °C hasta la

20

temperatura de reflujo del disolvente usado. Lo más preferentemente, la reacción se lleva a cabo a reflujo. Ventajosamente, el compuesto de fórmula I se obtuvo en el procedimiento de una etapa a partir del compuesto G.

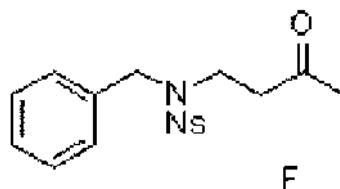
5 También se desvela un procedimiento en el que la condensación de los compuestos I y JZ se lleva a cabo en presencia de un tiocianato de metal alcalino, tal como tiocianato de potasio (KSCN), tiocianato de sodio y tiocianato de cesio, preferentemente tiocianato de potasio o un tiocianato de tetraalquilamonio, tal como tiocianato de tetrabutilamonio y un ácido, tal como ácido acético (AcOH) o ácido propiónico, preferentemente AcOH. En otra realización, el compuesto I se puede condensar con los equivalentes de las sales de clorhidrato, mesilato, tosilato, trifluoroacetato, citrato, glicolato u oxalato del compuesto J como se ha descrito anteriormente.

10 También se desvela un procedimiento en el que la desprotección del compuesto de nosilo K se consigue con ácido tioglicólico en un disolvente aprótico polar tal como DMF, DMSO y NMP, preferentemente DMSO o DMF en presencia de una base, convenientemente LiOH, NaOH, KOH, CsOH o hidróxidos de amonio cuaternario, tales como hidróxido de tetrabutilamonio, preferentemente LiOH o KOH. Convenientemente, la desprotección se lleva a cabo a temperatura ambiente, es decir, aproximadamente a 25 °C o a aproximadamente 40 °C. Ventajosamente, el rendimiento aislado del compuesto RY oscila entre 91 % a 96 % y la HPLC ha demostrado que la pureza del producto bruto es de alrededor del 98 % de área (columna Kromasil 100 5C4 250 × 4,6, fase móvil 0.1 % TFA-ACN 25:75 a 1 ml/min, 270 nm).

20 También se desvela un procedimiento en el que el compuesto RY aislado de la etapa de desprotección se purifica a continuación. En una realización, la purificación se realiza por un procedimiento de dos etapas que comprende la formación de la sal de HCl en MeOH con HCl metanólico y la cristalización de la sal de HCl del compuesto RY a partir de tolueno después de la eliminación de MeOH, seguido del aislamiento del compuesto RY en forma de base libre. En una realización, el rendimiento global del procedimiento de purificación de dos etapas es de aproximadamente 85 %. En otra realización, la purificación se realiza a través de una resuspensión en 2-butanona. En una realización, el rendimiento del procedimiento de purificación es de aproximadamente 85 %. En una realización, el compuesto RY es RY'.

25 En el presente documento, se desvela un compuesto RY o RY', y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preparado como se ha descrito anteriormente.

En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula F, en la que Ns es o-nitrofenilsulfonilo.

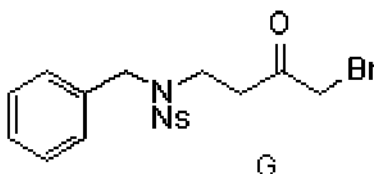


30 En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula F. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente.

En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula G como se ha descrito anteriormente a partir del compuesto de fórmula F. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente. En el presente documento, se desvela el uso del compuesto F en un procedimiento para preparar (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal clorhidrato.

35

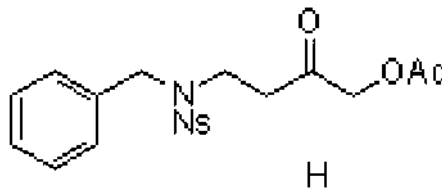
En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula G, en la que Ns es o-nitrofenilsulfonilo.



En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula G. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente.

40 En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula H como se ha descrito anteriormente a partir del compuesto de fórmula G. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente. En el presente documento, se desvela el uso del compuesto G en un procedimiento para preparar (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal clorhidrato.

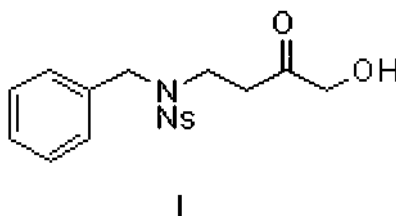
En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula H, en la que Ns es o-nitrofenilsulfonilo.



En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula H. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente.

- 5 En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente a partir del compuesto de fórmula H. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente. En el presente documento, se desvela el uso del compuesto H en un procedimiento para preparar (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal clorhidrato.

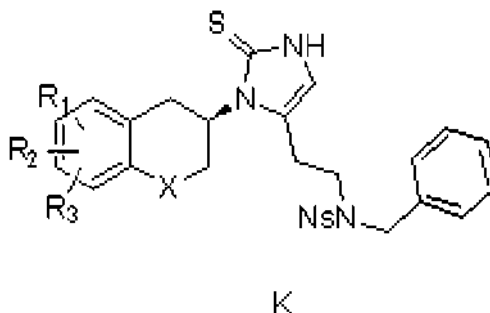
- 10 En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula I, en la que Ns es o-nitrofenilsulfonilo.



En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente.

- 15 En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula K como se ha descrito anteriormente a partir del compuesto de fórmula I. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente. En el presente documento, se desvela el uso del compuesto I en un procedimiento para preparar (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal clorhidrato.

En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula K

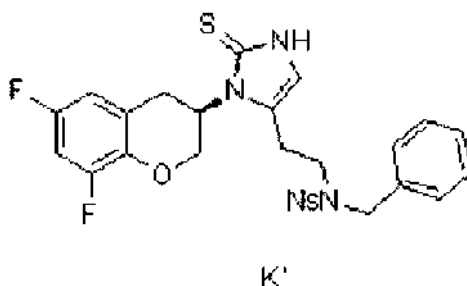


- 20 en la que Ns es o-nitrofenilsulfonilo, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o grupo dialquilamino; y X significa CH<sub>2</sub>, átomo de oxígeno o átomo de azufre; en el que el término alquilo significa cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidas con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcóxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alquiloxi, halógeno o nitro; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo; el término heteroarilo significa grupo heteroaromático.

También se desvelan compuestos en los que X es O.

También se desvelan compuestos en los que uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es hidrógeno, y los otros son flúor.

- 30 También se desvela un compuesto en el que el compuesto K tiene la fórmula K'



En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula K. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente.

5 En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula RY como se ha descrito anteriormente a partir del compuesto de fórmula K. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente. En el presente documento, se desvela el uso del compuesto K en un procedimiento para preparar (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal clorhidrato.

10 En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula K'. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente.

En el presente documento, se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula RY' como se ha descrito anteriormente a partir del compuesto de fórmula K'. El procedimiento es como se ha descrito anteriormente. En el presente documento, se desvela el uso del compuesto K' en un procedimiento para preparar (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal clorhidrato.

15

En el presente documento, se desvela una composición farmacéutica que comprende un compuesto RY o RY', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preparada como se ha descrito anteriormente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 En el presente documento, se desvela una composición que comprende RY o RY', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto RY o RY', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preparada como se ha descrito anteriormente en combinación con un vehículo farmacéuticamente eficaz, y uno o más de los compuestos seleccionados de entre las clases que se describen a continuación.

25 En particular, el compuesto RY o RY' tal como se prepara por la presente invención se puede combinar con una o más de las siguientes clases de compuestos: diuréticos; antagonistas beta-adrenérgicos; agonistas alfa2-adrenérgicos; antagonistas alfa1-adrenérgicos; antagonistas duales beta y alfa-adrenérgicos; bloqueadores de los canales de calcio; activadores de los canales de potasio; antiarrítmicos; inhibidores ECA; antagonistas del receptor AT1; inhibidores de renina; reductores de lípidos, inhibidores de vasopeptidasa; nitratos; antagonistas de endotelina; inhibidores de endopeptidasa neutra; vacunas anti-angiotensina; vasodilatadores; inhibidores de la fosfodiesterasa; glucósidos cardíacos; antagonistas de serotonina; y agentes actuadores del SNC.

30

Los diuréticos más útiles incluyen:

- (1) Diuréticos de asa, en particular, furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, torasemida, azosemida, muzolimina, piretanida, tripamida.
- 35 (2) Diuréticos tiazídicos, en particular, bendroflumetiazol, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, metilclotiazida, politiazida, triclormetiazida.
- (3) Diuréticos de tipo tiazídico, en particular, clortalidona, indapamida, metozalona, quinetazona.
- (4) Diuréticos moderadores de potasio, en particular, amilorida, triamtereno.
- (5) Antagonistas de aldosterona, en particular, espirolactona, canrenona, eplerenona.
- (6) Combinaciones de los diuréticos anteriormente descritos.

40 Se puede usar más de uno de los diuréticos anteriormente mencionados.

Los antagonistas beta-adrenérgicos más útiles incluyen: timolol, metoprolol, atenolol, propranolol, bisoprolol, nebivolol. Se puede usar más de uno de los antagonistas beta-adrenérgicos anteriormente mencionados.

Los agonistas alfa2-adrenérgicos más útiles incluyen: clonidina, guanabenz, guanfacina. Se puede usar más de uno de los agonistas alfa2-adrenérgicos anteriormente mencionados.

45 Los antagonistas alfa1-adrenérgicos más útiles incluyen: prazosina, doxazosina, fentolamina. Se puede usar más de uno de los antagonistas alfa1-adrenérgicos anteriormente mencionados.

Los antagonistas duales beta y alfaadrenérgicos más útiles (distintos de los mencionados en otra parte en la memoria descriptiva) incluyen: carvedilol, labetalol. Se pueden usar más de uno de los antagonistas beta y alfaadrenérgicos duales anteriormente mencionados.

Los activadores de los canales de potasio incluyen nicorandil.

- 5 Los bloqueadores de los canales de calcio más útiles incluyen: amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, verapamilo. Se puede usar más de uno de los bloqueadores de los canales de calcio anteriormente mencionados.

- 10 Los antiarrítmicos distintos de los mencionados en otra parte en la memoria descriptiva incluyen: bloqueadores de los canales de sodio tales como quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, tocainida, fenitoína, encainida, flecainida, moricizina y propafenona; bloqueadores de los canales de potasio tales como: amiodarona, bretilio, ibutilida, dofetilida, azimilida, clofilium, tedisamil, sematilida, sotalol; y esmolol, propranolol, metoprolol. Se puede usar más de uno de los antiarrítmicos mencionados en la memoria descriptiva.

- 15 Los inhibidores de la ECA más útiles incluyen: benzepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, imidapril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril. Se puede usar más de uno de los inhibidores de ECA anteriormente mencionados.

Los antagonistas del receptor AT1 más útiles incluyen: candesartán, irbesartán, losartán, telmisartán, valsartán, eprosartán. Se puede usar más de uno de los antagonistas del receptor AT1 anteriormente mencionados.

- 20 Los reductores de lípidos incluyen: estatinas tales como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina; secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y colesvelam; inhibidores de la absorción del colesterol tales como ezetimiba; fibratos tales como fenofibrato, gemfibrozilo; niacina. Se puede usar más de uno de los reductores de lípidos anteriormente mencionados.

- 25 Los nitratos más útiles incluyen nitratos orgánicos tales como: nitrito de amilo, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, isosorbida-5-mononitrato, tetranitrato de eritrita. Se puede usar más de uno de los nitratos orgánicos anteriormente mencionados.

Los antagonistas de la endotelina incluyen: bosentan, sitaxsentan. Se puede usar más de uno de los antagonistas de endotelina anteriormente mencionados.

- 30 Los vasodilatadores más útiles (distintos de los mencionados en otra parte en la memoria descriptiva) incluyen: hidralazina, minoxidil, nitroprusiato de sodio, diazóxido. Se puede usar más de uno de los vasodilatadores anteriormente mencionados.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa más útiles incluyen: milrinona, inaminona. Se puede usar más de uno de los inhibidores de fosfodiesterasa anteriormente mencionados.

Los glucósidos cardíacos incluyen: allocar, coramedan, digitoxin, digoxin, lanoxin, purgoxin, cedilanid-D, cristodigin, lanoxicaps. Se puede usar más de uno de los glucósidos cardíacos anteriormente mencionados.

- 35 Los antagonistas de la serotonina incluyen: clozapina, loxapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, ritanserina, ketanserina, amoxapina. Se puede usar más de uno de los antagonistas de serotonina anteriormente mencionados.

Los agentes actuadores del SNC distintos de los ya mencionados en otra parte en la presente memoria descriptiva incluyen agonistas de imidazolina tales como moxonidina. El agente actuador más útil del SNC es la metildopa.

- 40 Los inhibidores de la renina más útiles incluyen: aliskiren, enalkiren, ditekiren, terlakiren, remikiren, zankiren, ciprokiren. Se puede usar más de uno de los inhibidores de renina anteriormente mencionados.

Los inhibidores de la vasopeptidasa más útiles incluyen: omapatrilat, sampatrilat, gemopatrilat. Se puede usar más de uno de los inhibidores de vasopeptidasa anteriormente mencionados.

- 45 Otros productos farmacéuticos usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca también pueden combinarse con el compuesto RY o RY' tal como se prepara mediante la presente invención. Estos incluyen sensibilizadores de calcio; inhibidores de HMG CoA reductasa; antagonistas de vasopresina; antagonistas del receptor de adenosina A1; agonistas del péptido natriurético atrial (PNA); agentes quelantes; receptor del factor liberador de corticotrofina; agonistas de péptido-1 de tipo glucagón; inhibidores de ATPasa de sodio y potasio; destructores de la reticulación de productos finales de glucosilación avanzada (PGA); inhibidores mixtos de neprilisina/enzima convertidora de endotelina (NEP/ECE); agonistas del receptor de nociceptina (ORL-1) (*p. ej.*, alprazolam); inhibidores de xantina oxidasa; agonistas de benzodiazepina; activadores de miosina cardíaca; inhibidores de quimasa; potenciadores de la transcripción de óxido nítrico sintasa endotelial (ONSE); inhibidores de la endopeptidasa neutra, tal como el tiorfan.
- 50

La invención también prevé el uso de nepicastat con las clases de compuestos descritos anteriormente.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas del compuesto RY o RY', se mezclan vehículos inertes farmacéuticamente aceptables con el compuesto activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables y cápsulas. Un vehículo puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, *p. ej.*, una preparación enbalada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación tales como comprimidos, cápsulas y polvos compactados en viales o ampollas.

Las dosificaciones pueden variar dependiendo del requerimiento del paciente, la gravedad de la enfermedad y el compuesto particular que se emplee. Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante todo el día. Los regímenes de administración adecuados para los compuestos RY o RY' son tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días a una vez a la semana. Se espera que una administración de una o dos veces al día sea la más adecuada. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular está dentro de la habilidad de los expertos en la técnica médica.

En el presente documento se desvela un compuesto RY o RY' preparado como se ha descrito anteriormente, para su uso como un medicamento.

En el presente documento se desvela el uso de un compuesto RY o RY' preparado como se ha descrito anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos en los que una reducción en la hidroxilación de dopamina a noradrenalina es de beneficio terapéutico.

El compuesto RY o RY' también puede usarse conjuntamente con uno o más compuestos seleccionados de entre las siguientes clases de compuestos: diuréticos; antagonistas beta-adrenérgicos; agonistas alfa2-adrenérgicos; antagonistas alfa1-adrenérgicos; antagonistas duales beta y alfa-adrenérgicos; bloqueadores de los canales de calcio; activadores de los canales de potasio; antiarrítmicos; inhibidores ECA; antagonistas del receptor AT1; inhibidores de renina; reductores de lípidos, inhibidores de vasopeptidasa; nitratos; antagonistas de endotelina; inhibidores de endopeptidasa neutra; vacunas anti-angiotensina; vasodilatadores; inhibidores de la fosfodiesterasa; glucósidos cardíacos; antagonistas de serotonina; agentes actuadores del SNC; sensibilizadores de calcio; inhibidores de HMG CoA reductasa; antagonistas de vasopresina; antagonistas del receptor de adenosina A1; agonistas del péptido natriurético atrial (PNA); agentes quelantes; receptor del factor liberador de corticotrofina; agonistas de péptido-1 de tipo glucagón; inhibidores de ATPasa de sodio y potasio; destructores de la reticulación de productos finales de glucosilación avanzada (PGA); inhibidores mixtos de neprilisina/enzima convertidora de endotelina (NEP/ECE); agonistas del receptor de nociceptina (ORL-1) (*p. ej.*, alprazolam); inhibidores de xantina oxidasa; agonistas de benzodiazepina; activadores de miosina cardíaca; inhibidores de quimasa; potenciadores de la transcripción de óxido nítrico sintasa endotelial (ONSE); e inhibidores de la endopeptidasa neutra tal como tiorfan.

Tal como se usa en el presente documento, el término tratamiento y variaciones tales como "tratar" o "que trata" se refieren a cualquier régimen que pueda beneficiar a un animal humano o no humano. El tratamiento puede ser con respecto a una afección existente o puede ser profiláctico (tratamiento preventivo). El tratamiento puede incluir efectos curativos, de alivio o profilácticos. El tratamiento con un compuesto RY o RY' en combinación con una de las otras clases de compuestos incluye la administración simultánea y secuencial de los dos o más fármacos.

En el presente documento se desvela el uso de un compuesto RY o RY' preparado como se ha descrito anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar un sujeto afectado por un trastorno de ansiedad.

Los trastornos de ansiedad incluyen, pero no se limitan a, trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno de sufrimiento agudo, trastornos obsesivo compulsivos, trastornos de pánico tales como ataques de pánico y fobias como la agorafobia, fobias sociales, fobias específicas. Además, los trastornos de ansiedad tratables usando compuestos preparados de acuerdo con la presente invención se pueden encontrar en las páginas 429-484 de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría: Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales, 4ª edición, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

En el presente documento, se desvela el uso de un compuesto RY o RY' preparado como se ha descrito anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar la migraña.

En el presente documento, se desvela el uso de un compuesto RY o RY' preparado como se ha descrito anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar un sujeto afectado por un trastorno cardiovascular.

En el presente documento, se desvela el uso de un compuesto RY o RY' preparado como se ha descrito anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar la hipertensión, o la insuficiencia cardíaca crónica o congestiva.

En el presente documento, se desvela el uso de un compuesto RY o RY' preparado como se ha descrito



anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar una o más de las siguientes indicaciones: la angina, arritmias y trastornos circulatorios tales como el fenómeno de Raynaud.

En el presente documento, se desvela el uso de un compuesto RY o RY' preparado como se ha descrito anteriormente, en la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de la dopamina- $\beta$ -hidroxilasa.

## 5 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos no limitantes describen las realizaciones de la presente invención.

Los espectros de RMN se registraron a 20 °C, en un Bruker Avance DPX 400 MHz, o un espectrómetro Avance III 600 MHz con disolvente usado como patrón interno. Los datos se indican en el siguiente orden: desplazamiento químico aproximado (ppm), número de protones, multiplicidad (a, ancho; d d, doblete de doblete; d t, doblete de triplete; m, multiplete; m d, multiplete de doblete; m t, multiplete de triplete; s, singlete) y constante de acoplamiento (Hz).

### **Ejemplo 1: N-bencil-4-hidroxi-3-oxobutanamida (compuesto C)**

A una solución de N-bencil-3-oxobutanamida (compuesto A, 50 g, 261 mmol) en diclorometano (350 ml) se añadió bromo (14,82 ml, 288 mmol) a 0-5 °C, luego se agitó a 20-25 °C durante 3 horas (el color del bromo desapareció). Se añadió agua (300 ml) a la mezcla con agitación, se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó y se evaporó hasta sequedad (compuesto B). El residuo sólido (compuesto B) se disolvió en metanol (900 ml), se añadió formiato de potasio (44,0 g, 523 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El metanol se eliminó en un rotavapor, el residuo se recogió en acetato de etilo (AE) (500 ml) a reflujo y se filtró en caliente, la torta del filtro se lavó con AE caliente (100 ml). El filtrado combinado se enfrió a 5-10 °C, se envejeció durante 1,5 horas. El precipitado se recogió, se lavó con AE frío (50 ml) y se secó para proporcionar 25 g (46,1 %) de producto bruto de color beige claro. Se recristalizó en agua (300 ml), con carbón activo (1 g). Se filtró en caliente sobre celite, se enfrió en hielo, se envejeció durante 1 hora, se recogieron los cristales, se lavó con agua fría (20 ml) y se secó al aire durante una noche para proporcionar N-bencil-4-hidroxi-3-oxobutanamida (21 g, 101 mmol, 38,8 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, 20 °C, DMSO)  $\delta$ : 13,92 (0,1H, s a), 8,53 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,32 (2H, m t, J = 7,5 Hz), 7,27 (2H, m d, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, m t, J = 7,0 Hz), 5,32 (0,1H, s a), 5,25 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,32 (0,2H, d, J = 6,1 Hz), 4,28 (1,8H, d, J = 5,9 Hz), 4,17 (1,8H, d, J = 6,1 Hz), 3,89 (0,2H, s a), 3,37 (1,8H, s); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, 20 °C, DMSO)  $\delta$ : 205,6, 166, 139,2, 128,3, 127,3, 126,9, 88,4, 67,8, 60,5, 46,6, 42,2, 41,6.

### **Ejemplo 2: N-bencil-4-bromo-3-oxobutanamida (compuesto B)**

A una solución de N-bencil-3-oxobutanamida (compuesto A 100 g, 522,9 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0-5 °C se añadió gota a gota una solución de bromo (25,55 ml, 575,2 mmol) durante 6 h. La mezcla de reacción se calentó hasta 20-25 °C y se agitó durante 2 horas (el color del bromo desapareció). Se añadió a la mezcla una solución acuosa (600 ml) de bicarbonato de sodio (65,9 g, 784,44 mmol). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml), y luego se evaporó hasta sequedad para proporcionar N-bencil-4-bromo-3-oxobutanamida (114,25 g, cuantitativa y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional).

RMN <sup>1</sup>H, 600 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13,7 (0,3H, s a), 7,38-7,33 (2H, m), 7,33-7,27 (3H, m), 6,85 (0,7H, s a), 5,61 (0,3H, s a), 5,14 (0,3H, s), 4,50, 4,48 (2H, 2 d, J = 5,9, J = 5,7 Hz), 4,06 (1,4H, s), 3,48 (0,6 H, s), 3,68 (1,4H, s); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 197,4, 170,7, 168,8, 164,5, 137,5, 137,4, 128,8, 128,8, 127,8, 127,8, 127,8, 127,7, 92,3, 46,6, 43,8, 43,2, 34,5, 29,4.

### **Ejemplo 3: N-bencil-4-hidroxi-3-oxobutanamida (compuesto C)**

Se disolvió N-bencil-4-bromo-3-oxobutanamida (compuesto B, 50 g, 185,1 mmol) en metanol (400 ml), y se añadió formiato de potasio (31,14 g, 370,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. El metanol se eliminó por destilación a presión reducida; el residuo se recogió en acetato de etilo (250 ml) a reflujo y se filtró en caliente, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo caliente (100 ml). El filtrado combinado se enfrió a -10 °C y se envejeció durante 1,5 horas. El precipitado se recogió, se lavó dos veces con acetato de etilo frío (2 x 25 ml) y se secó para proporcionar N-bencil-4-hidroxi-3-oxobutanamida (18,2 g, 101 mmol, 38,8 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, 20 °C, DMSO)  $\delta$ : 13,92 (0,1H, s a), 8,53 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,32 (2H, m t, J = 7,5 Hz), 7,27 (2H, m d, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, m t, J = 7,0 Hz), 5,32 (0,1H, s a), 5,25 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,32 (0,2H, d, J = 6,1 Hz), 4,28 (1,8H, d, J = 5,9 Hz), 4,17 (1,8H, d, J = 6,1 Hz), 3,89 (0,2H, s a), 3,37 (1,8H, s); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, 20 °C, DMSO)  $\delta$ : 205,6, 166, 139,2, 128,3, 127,3, 126,9, 88,4, 67,8, 60,5, 46,6, 42,2, 41,6.

### **Ejemplo 4: (R)-N-bencil-2-(3-(6,8-difluorocroman-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)acetamida (compuesto D')**

A una mezcla de (R)-6,8-difluorocroman-3-amina (2R, 3R)-2,3-dihidroxisuccinato (compuesto JT', 15 g, 44,7 mmol) y tiocianato de potasio (5,22 g, 53,7 mmol) en 2-propanol (150 ml) se añadió ácido acético (38,4 ml, 671 mmol) seguido de N-bencil-4-hidroxi-3-oxobutanamida (compuesto C, 11,13 g, 53,7 mmol) en 5 porciones durante 1 hora. La mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 2 horas. Se añadió más N-bencil-4-hidroxi-3-oxobutanamida

(1,854 g, 8,95 mmol) y tiocianato de potasio (0,870 g, 8,95 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió más *N*-bencil-4-hidroxi-3-oxobutanamida (1,854 g, 8,95 mmol) y tiocianato de potasio (0,870 g, 8,95 mmol) y se agitó durante 1 hora (en total *N*-bencil-4-hidroxi-3-oxobutanamida (14,83 g, 71,6 mmol) y tiocianato de potasio (6,96 g, 71,6 mmol)), se purificó por HPLC a 210 nm (columna Kromasil 100 5C4 250 x 4,6, 0,1 % TFA-ACN 50:50, 1 ml/min) con menos del 1,5 % de compuesto JT'. Se diluyó con agua (110 ml) a aproximadamente 50 °C, se enfrió a 5 °C y se envejeció durante 1 hora. El precipitado se recogió y se lavó con agua. La torta de filtración húmeda se volvió a suspender en agua (300 ml) y se añadió una solución de bicarbonato de sodio (4,13 g, 49,2 mmol) en agua (100 ml) en porciones, la mezcla se agitó durante 15 minutos, se filtró, se lavó con agua (peso húmedo 21 g) y se secó al aire para proporcionar (*R*)-*N*-bencil-2-(3-(6,8-difluorocroman-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)acetamida (12,2 g, 29,4 mmol, 65,6 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, 20 °C, DMSO) δ: 12,22 (1H, s a), 8,56 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,26-7,10 (6H, m), 6,90 (1H, d a, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, s), 5,27 (1H, s a), 4,60 (2H, a), 4,32 (1H, m d, J = 10,3 Hz), 4,25 (2H, m), 3,63 (2H, d, J = 1,7 Hz), 2,90 (1H, d d, J = 5,2, 16,0 Hz); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, 20 °C, DMSO) δ: 168,3, 160,4, 155,1 (d d, J = 11,2, 238,5 Hz), 150,5 (d d, J = 12,9, 246,5 Hz), 139,1, 138,3 (d d, J = 3,2, 11,5 Hz), 128,3, 127,4, 126,9, 126, 124,8 (d d, J = 2,2, 9,4 Hz), 114,3, 111,2 (d d, J = 3,5, 23,0 Hz), 102,6 (d d, J = 22,1, 27,5 Hz), 64,5, 49,6, 42,5, 31,1, 26,5

#### Ejemplo 5: (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (compuesto RY')

A una solución de (*R*)-*N*-bencil-2-(3-(6,8-difluorocroman-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)acetamida (1 g, 2,407 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,455 g, 12,03 mmol) seguido de una solución de eterato trifluoruro de boro (1,525 ml, 12,03 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) enfriando con hielo gota a gota durante 10 minutos, se dejó calentar de forma natural y se agitó a 20-25 °C bajo Ar. Después de 7 horas todavía con 7,5 % de material de partida (MP), la reacción se dejó durante una noche con agitación. Se inactivó con ácido clorhídrico 1N (5 ml, 5,00 mmol) con enfriamiento con hielo (las primeras gotas causaron espuma intensa), pH a 1 con ácido clorhídrico 6N (2 ml, 12,00 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se diluyó con agua, se eliminó el THF en un rotavapor (se produjo la cristalización) y el residuo se envejeció durante 1 hora a TA. El precipitado se recogió y se lavó con agua. Se secó a 50 °C al vacío para proporcionar 1,13 g de sólido. Se disolvió en metanol (15,00 ml) y agua (2,3 ml), se calentó a reflujo y se añadió hidróxido de sodio 1N (2,65 ml, 2,65 mmol) (pH 8-9). Sin cristalización inmediata, se cristalizó a aproximadamente 50 °C. Se enfrió a 20-25 °C, se envejeció durante 30 min, se recogió el precipitado, se lavó con MeOH y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (0,73 g, 1,818 mmol, 76 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ: 12,05 (1h, a, NH), 7,31-7,21 (4H, m), 7,21-7,12 (2H, m), 6,89 (1H, d, a, J = 9,0 Hz), 6,74 (1H, s), 5,19 (1H, s, a), 4,82 (1H, s, a), 4,41 (1H, s, a), 4,28 (1H, m, J = 3,5, 11,0 Hz), 3,68 (2H, s), 2,87 (1H, dd, J = 6,0, 16,5 Hz), 2,77-2,57 (4H, m); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO, 20 °C) δ: 160,3, 155,1 (dd, J = 11,0, 238,0 Hz), 150,5 (dd, J = 13,5, 246,5 Hz), 140,8, 138,4 (dd, J = 3,5, 11,5 Hz), 129,8, 128,1, 127,9, 126,5, 124,8 (dd, J = 2,5, 9,5 Hz), 112,4, 111,2 (dd, J = 3,5, 22,5 Hz), 102,7 (dd, J = 22,0, 27,5), 64,8, 52,7, 48,9, 47,6, 27,0, 24,8.

#### Ejemplo 6: (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (compuesto RY')

A una solución de (*R*)-*N*-bencil-2-(3-(6,8-difluorocroman-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)acetamida (16,62 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (133 ml) se añadió borohidruro de sodio (3,78 g, 100 mmol). La suspensión se enfrió luego a 0 °C y una solución de trifluoruro de boro tetrahidrofurano (14,56 ml, 132 mmol) en tetrahidrofurano (85 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente (20-25 °C) y se agitó durante 24 horas. Después de enfriar a 0 °C, ácido clorhídrico 1N (64 ml, 64 mmol), pH a 1 con ácido clorhídrico 6N (17,7 ml, 108 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. El precipitado se recogió y se lavó con agua (50 ml). El sólido húmedo se suspendió en una mezcla de metanol (250 ml) y agua (38 ml). La suspensión se calentó a reflujo hasta la disolución completa; Se añadió hidróxido de sodio 1N (45 ml, 48 mmol) (pH 8-9). La cristalización se produjo a aproximadamente 50 °C. La suspensión se enfrió a 15 °C y se envejeció durante 3 horas. El precipitado se recogió, se lavó con metanol (33 ml) y se secó a vacío a 50 °C para proporcionar (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (12,5 g, 30,01 mmol, 76 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ: 12,05 (1H, a, NH), 7,31-7,21 (4H, m), 7,21-7,12 (2H, m), 6,89 (1H, d, a, J = 9,0 Hz), 6,74 (1H, s), 5,19 (1H, s, a), 4,82 (1H, s, a), 4,41 (1H, s, a), 4,28 (1H, m, J = 3,5, 11,0 Hz), 3,68 (2H, s), 2,87 (1H, dd, J = 6,0, 16,5 Hz), 2,77-2,57 (4H, m); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO, 20 °C) δ: 160,3, 155,1 (dd, J = 11,0, 238,0 Hz), 150,5 (dd, J = 13,5, 246,5 Hz), 140,8, 138,4 (dd, J = 3,5, 11,5 Hz), 129,8, 128,1, 127,9, 126,5, 124,8 (dd, J = 2,5, 9,5 Hz), 112,4, 111,2 (dd, J = 3,5, 22,5 Hz), 102,7 (dd, J = 22,0, 27,5), 64,8, 52,7, 48,9, 47,6, 27,0, 24,8.

#### Ejemplo 7: *N*-bencil-2-nitro-*N*-(3-oxobutil)bencenosulfonamida (compuesto F) - no es un ejemplo de la presente invención

A una solución de bencilamina (10,92 ml, 100 mmol) en diclorometano (DCM) (150 ml) se añadió trietilamina (13,67 ml, 100 mmol) seguido de una solución de cloruro de 2-nitrobenceno-1-sulfonilo (22,16 g, 100 mmol) en DCM (70 ml) a 5-10 °C con agitación. La mezcla se agitó durante 1 hora (completa por HPLC), se continuó la agitación durante 1 hora y se lavó con agua y salmuera, la mayoría de DCM se eliminó en un rotavapor, se añadió acetato de etilo (150 ml) y se retiraron por destilación otros 25-30 ml a presión reducida. A la solución resultante se añadió terc-butoxido de potasio (0,561 g, 5,00 mmol) seguido de metil vinil cetona (9,07 ml, 110 mmol) con agitación en una porción a 20-25 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 20-25 °C, diluido con heptano (70 ml), se lavó con salmuera + HCl 1N (5 ml), la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se evaporó hasta aprox 100 ml, se sembró con cristales del

compuesto F (se inició la cristalización), se enfrió a 0-5 °C y se diluyó lentamente con heptano hasta aprox 200 ml. La mezcla se envejeció en hielo durante 1 hora, los cristales se recogieron, se lavaron con heptano y se secaron al aire para proporcionar *N*-bencil-2-nitro-*N*-(3-oxobutil)bencenosulfonamida (31,4 g, 87 mmol, 87 % de rendimiento).

5 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,98 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,68-7,64 (2H, m), 7,35-7,27 (5H, m), 4,51 (2H, s), 3,50 (2H, m), 2,55 (2H, m), 1,97 (3H, s); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 206,4, 148, 135,7, 133,6, 132,9, 131,8, 130,8, 128,8, 128,3, 128,1, 124,2, 52,8, 42,6, 42,5, 30.

**Ejemplo 8: *N*-bencil-2-nitro-*N*-(3-oxobutil)bencenosulfonamida (compuesto F) - no es un ejemplo de la presente invención**

10 A una solución de bencilamina (1 ml, 9,16 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió trietilamina (1,252 ml, 9,16 mmol) seguido de cloruro de 2-nitrobenceno-1-sulfonilo (2,03 g, 9,16 mmol) a 5-10 °C con agitación. La mezcla se agitó durante 1 hora (completa por HPLC) y se continuó la agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (8 ml) y a la solución resultante se añadió terc-butóxido de potasio (0,051 g, 0,458 mmol) seguido de metil vinil cetona (0,775 ml, 9,16 mmol) con agitación en una porción a 20-25 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 20-25 °C y se inactivó con salmuera. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,6 N (10 ml) y se concentraron a 3 volúmenes. La solución se diluyó con isopropanol (20 ml) y se concentró a presión reducida hasta que apareció un precipitado. La suspensión resultante se agitó entonces a 20 °C durante 4 horas y se filtró. El sólido se recogió, se lavó luego con 2-propanol (2 x 40 ml) y se secó para proporcionar *N*-bencil-2-nitro-*N*-(3-oxobutil)bencenosulfonamida (2,5 g, 6,87 mmol, 75 % de rendimiento).

20 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,98 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,68-7,64 (2H, m), 7,35-7,27 (5H, m), 4,51 (2H, s), 3,50 (2H, m), 2,55 (2H, m), 1,97 (3H, s); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 206,4, 148, 135,7, 133,6, 132,9, 131,8, 130,8, 128,8, 128,3, 128,1, 124,2, 52,8, 42,6, 42,5, 30.

25 **Ejemplo 9: *N*-bencil-*N*-(4-bromo-3-oxobutil)-2-nitrobencenosulfonamida (compuesto G) - no es un ejemplo de la presente invención**

A una solución de *N*-bencil-2-nitro-*N*-(3-oxobutil)bencenosulfonamida (compuesto F, 30 g, 83 mmol) en metanol (300 ml) se añadió bromo (4,69 ml, 91 mmol) en una porción a 20-25 °C. Se agitó durante 20 horas (sin color de bromo), se añadió agua (20 ml), se calentó a reflujo durante 30 minutos y se diluyó con MeOH (100 ml). La solución se enfrió a 30 °C con agitación, se sembró con compuesto G, se agitó a 25-30 °C durante 5 minutos (se produjo la cristalización), se enfrió a 15 °C y se envejeció durante 1 hora. Se recogieron los cristales, se lavaron con 2x15 ml de MeOH (20-25 °C) y se secaron al aire para proporcionar *N*-bencil-*N*-(4-bromo-3-oxobutil)-2-nitrobencenosulfonamida (19,4 g, 44,0 mmol, 53,1% de rendimiento).

35 RMN <sup>1</sup>H (400MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,0 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,70-7,66 (2H, m), 7,38-7,27 (5H, m), 4,52 (2H, s), 3,69 (2H, s), 3,55 (2H, m t, J = 7,2 Hz), 2,75 (2H, m t, J = 7,1 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199,8, 148, 135,5, 133,8, 132,8, 131,8, 131, 128,9, 128,4, 128,3, 124,3, 53, 42,8, 39,1, 34,1.

**Ejemplo 10: *N*-bencil-*N*-(4-hidroxi-3-oxobutil)-2-nitrobencenosulfonamida (compuesto I) - no es un ejemplo de la presente invención**

40 Una mezcla de *N*-bencil-*N*-(4-bromo-3-oxobutil)-2-nitrobencenosulfonamida (16 g, 36,3 mmol) y acetato de potasio (8,90 g, 91 mmol) en ácido acético (130 ml) se calentó a 110-115 °C (reflujo lento visible) y se agitó durante 1 hora (completa por HPLC). se enfrió, se eliminó el ácido acético (80 ml) a presión reducida y se distribuyó el residuo entre DCM (120 ml) y agua (120 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se evaporó hasta la mitad del volumen, se diluyó con 2-propanol (65,0 ml) y se retiró el resto de DCM. Se añadió agua (18,20 ml) seguido de ácido clorhídrico concentrado (2,102 ml, 25,4 mmol), el DCM residual se retiró por destilación a presión atmosférica hasta que la temperatura del cabezal alcanzó 77 °C y luego se agitó a reflujo durante 3 horas. Se diluyó con agua (65 ml) y se eliminó el 2-propanol a 60 °C /18 kpa, al residuo bifásico se añadió AE (80 ml) seguido de bicarbonato de sodio con agitación hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar *N*-bencil-*N*-(4-hidroxi-3-oxobutil)-2-nitrobencenosulfonamida (13,2 g, 34,9 mmol, 96 % de rendimiento).

50 RMN <sup>1</sup>H (400MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,0 (1H, m), 7,78-7,64 (3H, m), 7,39-7,27 (5H, m), 4,51 (2H, s), 4,03 (2H, d a, J = 4,0 Hz), 3,59 (2H, m t, J = 7,2 Hz), 2,83 (1H, t a, J = 4,0 Hz), 2,51 (2H, m t, J = 7,0 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 207,3, 148, 135,4, 133,8, 132,7, 131,8, 131, 128,9, 128,3, 128,3, 124,3, 68,1, 53, 42,4, 37,7.

**Ejemplo 11: *N*-bencil-*N*-(4-hidroxi-3-oxobutil)-2-nitrobencenosulfonamida (compuesto I) - no es un ejemplo de la presente invención**

55 Una suspensión de *N*-bencil-*N*-(4-bromo-3-oxobutil)-2-nitrobencenosulfonamida (compuesto G, 200 mg, 0,453 mmol), ácido fórmico (0,100 ml, 2,65 mmol) y formiato de potasio (76 mg, 0,906 mmol) en metanol (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y luego se filtró para eliminar la sal inorgánica. El filtrado se concentró después a presión reducida y luego se diluyó en acetato de etilo. La suspensión resultante se filtró a continuación y el sólido se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados resultantes se concentraron a presión reducida. Se obtuvo *N*-bencil-*N*-(4-hidroxi-3-oxobutil)-2-

nitrobenzenosulfonamida (compuesto I, 169 mg, 0,447 mmol, 99% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,0 (1H, m), 7,78-7,64 (3H, m), 7,39-7,27 (5H, m), 4,51 (2H, s), 4,03 (2H, d a, J = 4,0 Hz), 3,59 (2H, m t, J = 7,2 Hz), 2,83 (1H, t a, J = 4,0 Hz), 2,51 (2H, m t, J = 7,0 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 207,3, 148, 135,4, 133,8, 132,7, 131,8, 131, 128,9, 128,3, 128,3, 124,3, 68,1, 53, 42,4, 37,7.

**Ejemplo 12: (R)-N-bencil-N-(2-(3-(6,8-difluorocroman-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (compuesto K') - no es un ejemplo de la presente invención**

A una mezcla de (R)-6,8-difluorocroman-3-amina (2R, 3R)-2,3-dihidroxisuccinato (compuesto JT', 1,7 g, 5,07 mmol), N-bencil-N-(4-hidroxi-3-oxobutil)-2-nitrobenzenosulfonamida (compuesto I, 2.303 g, 6,08 mmol) en ácido acético (12,5 ml) se añadió tiocianato de potasio (0,591 g, 6,08 mmol) en una porción. La mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante 3 horas bajo control por HPLC, se enfrió a 20 °C, se diluyó con 2-propanol (55 ml), se enfrió a 0 °C y se envejeció durante 1 hora. El precipitado se recogió, se lavó con 2-propanol frío (55 ml) y se secó para proporcionar 12,54 g. El sólido se suspendió en una mezcla de agua (38 ml) y etanol (EtOH) (19 ml), se añadió bicarbonato de sodio sólido (2,255 g, 26,8 mmol) en porciones con agitación a 20-25 °C y se agitó durante 30 minutos. Se recogió el sólido, se lavó con agua y se secó para proporcionar (R)-N-bencil-N-(2-(3-(6,8-difluorocroman-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (compuesto K', 8,4 g, 14,32 mmol, 64,0 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, 20 °C, DMSO) δ: 12,16 (1H, s a), 8,04 (1H, d d, J = 1,2, 8,0 Hz), 8,0 (1H, d d, J = 1,3, 8,0 Hz), 7,89 (1H, d t, J = 1,3, 7,6 Hz), 7,81 (1H, d t, J = 1,3, 7,8 Hz), 7,28-7,14 (6H, m), 6,88 (1H, d a, J = 8,5 Hz), 6,68 (1H, s), 5,03 (1H, a), 4,56 (2H, s), 4,56 (1H, a), 4,18 (1H, m d, J = 10,5 Hz), 4,18 (1H, a), 3,41 (2H, m), 2,76 (1H, d d, J = 5,5, 16,5 Hz), 2,61 (2H, m); RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, 20 °C, DMSO) δ: 160,8, 155,1 (d d, J = 11,2, 238,0 Hz), 150,5 (d d, J = 13,3, 246,7 Hz), 147,5, 138,4 (d d, J = 3,0, 11,5 Hz), 135,9, 134,7, 132,6, 131,7, 129,9, 128,6, 128,1, 127,9, 127, 124,5 (d d, J = 2,5, 10,0 Hz), 124,4, 113, 111,1 (d d, J = 3,5, 22,8 Hz), 102,7 (d d, J = 22,0, 27,0 Hz), 64,5, 50,8, 48,8, 46,3, 26,9, 23,4.

**Ejemplo 13: (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tione (compuesto RY' bruto) - no es un ejemplo de la presente invención**

A una solución de (R)-N-bencil-N-(2-(3-(6,8-difluorocroman-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (compuesto K', 8 g, 13,64 mmol) y ácido 2-mercaptoacético (2,84 ml, 40,9 mmol) en dimetilformamida (DMF) (80 ml) se añadió hidróxido de potasio 10N (10,23 ml, 102 mmol) en una porción con enfriamiento con agua y la mezcla se agitó a 20-25 °C bajo control por HPLC durante 3 horas. Se añadió lentamente metanol-agua 1:1 (160 ml) con agitación y la mezcla se agitó durante 2 horas a 20-25 °C. Se recogió el precipitado, se lavó con MeOH-agua 1:1 (80 ml) y se secó para proporcionar (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tione (4,96 g, 12,35 mmol, 91% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ: 12,05 (1H, a, NH), 7,31-7,21 (4H, m), 7,21-7,12 (2H, m), 6,89 (1H, d, a, J = 9,0 Hz), 6,74 (1H, s), 5,19 (1H, s, a), 4,82 (1H, s, a), 4,41 (1H, s, a), 4,28 (1H, m, J = 3,5, 11,0 Hz), 3,68 (2H, s), 2,87 (1H, dd, J = 6,0, 16,5 Hz), 2,77-2,57 (4H, m); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO, 20 °C) δ: 160,3, 155,1 (dd, J = 11,0, 238,0 Hz), 150,5 (dd, J = 13,5, 246,5 Hz), 140,8, 138,4 (dd, J = 3,5, 11,5 Hz), 129,8, 128,1, 127,9, 126,5, 124,8 (dd, J = 2,5, 9,5 Hz), 112,4, 111,2 (dd, J = 3,5, 22,5 Hz), 102,7 (dd, J = 22,0, 27,5), 64,8, 52,7, 48,9, 47,6, 27,0, 24,8.

**Ejemplo 14: (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tione (compuesto RY' bruto) - no es un ejemplo de la presente invención**

A una solución de hidróxido de potasio (solución acuosa 5 M, 52,5 ml, 263 mmol) en agua a 10 °C se añadió gota a gota ácido 2-mercaptoacético (8,30 ml, 119 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió una solución de (R)-N-bencil-N-(2-(3-(6,8-difluorocroman-3-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (28 g, 47,7 mmol) gota a gota en DMSO (150 ml) gota a gota durante 20 minutos. Durante la adición de KOH, se observó un evento exotérmico. La suspensión resultante se agitó a 40 °C bajo control por HPLC durante 3 h. La reacción se enfrió luego a 20 °C y se añadió metanol (105 ml) seguido de agua (45 ml). La suspensión resultante se envejeció durante 30 minutos a 20 °C y luego se filtró. El sólido beige se lavó sucesivamente con agua/MeOH (9:1) (100 ml), agua (200 ml) y finalmente metil terc-butiléter (MTBE) (50 ml) y se secó para proporcionar (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tione (compuesto RY', 18,3 g, 12,35 mmol, 96 % de rendimiento).

**Ejemplo 15: Clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tione (sal HCl del compuesto RY' purificado)**

A una suspensión de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tione (2 g, 4,98 mmol) en metanol (MeOH) (30 ml) se añadió ácido clorhídrico 1,5 M (3,32 ml, 4,98 mmol) en MeOH para proporcionar una solución transparente. A la solución se añadió tolueno (30,0 ml), se eliminó MeOH (30 ml) en un rotavapor seguido de la adición de tolueno (20 ml). La mezcla se envejeció con agitación durante 1 hora a 0-5 °C, se recogió el precipitado, se lavó con tolueno (10 ml) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 2,05 g (94 %) de clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-trione purificado.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ: 12,32 (1H, a), 9,52 (2H, s, a), 7,57 (2H, m, J = 7,8 Hz), 7,41 (3H, m), 7,16 (1H,

m), 6,94 (1H, d, a, J = 9 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,5 Hz), 5,18 (1H, s, a), 4,84 (1H, s, a), 4,42 (1H, s, a), 4,36 (1H, m, J = 10,5), 4,16 (2H, a), 3,08 (4H, m), 2,93 (1H, dd, J = 5,5 y 16,5 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO, 20 °C) δ: 160,0, 155,1 (dd, J = 11,5 y 239,0 Hz), 150,5 (dd, J = 13,5 y 246,5 Hz), 138,4 (dd, J = 3,0 y 11,5 Hz), 132,1, 130,0, 128,9, 128,7, 126,3, 124,6 (dd, J = 2,0 y 9,0 Hz), 113,7, 111,2 (dd, J = 3,5 y 22,5 Hz), 102,7 (dd, J = 22,0 y 27,0 Hz), 64,6, 49,8, 48,9, 44,8, 27,0, 21,0.

**Ejemplo 16: (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (compuesto RY' purificado)**

Se disolvió clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (8 g, 18,27 mmol) en metanol (120 ml) a 40-45 °C, se diluyó con agua (18,00 ml) y se produjo la cristalización. El precipitado se disolvió calentando a 67-68 °C, y con agitación. A la solución se añadió gota a gota hidróxido de sodio 1N (19,18 ml, 19,18 mmol) durante 1 hora mediante una bomba de jeringa. La mezcla se envejeció durante 30 minutos a 67 °C, se enfrió a 20 °C, durante 1 hora y se envejeció a 20 °C, durante 30 minutos. Los cristales se recogieron, se lavaron con MeOH-agua 1:1 (36 ml) y se secaron para proporcionar (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (6,7 g, 16,69 mmol, 91 % de rendimiento).

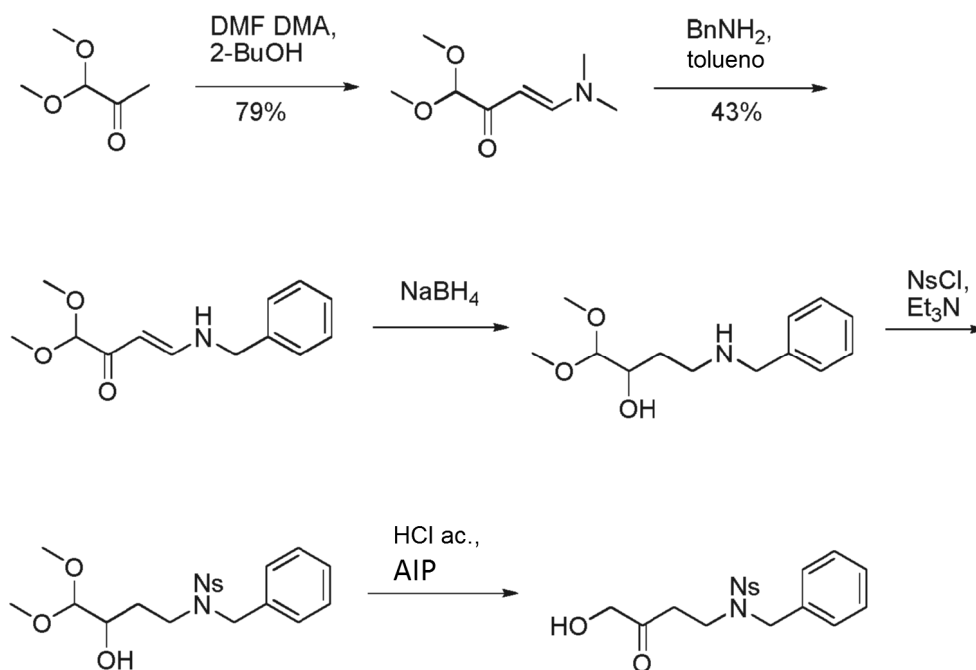
**Ejemplo 17: (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (compuesto RY' purificado)**

Una suspensión de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (15 g, 37,4 mmol) en 2-butanona (MEK, 150 ml) se calentó a 80 °C. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C y luego se enfrió lentamente a 20 °C durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con 2-propanol (45 ml) y luego se secó al vacío a 50 °C. Se obtuvo (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (12,6 g, 31,38 mmol, 84 %) en forma de un sólido blanquecino.

**Ejemplo 18: N-bencil-N-(4-hidroxi-3-oxobutil)-2-nitrobenzenosulfonamida (compuesto I) - no es un ejemplo de la presente invención**

La reacción de 1,1-dimetoxiacetona con dimetilformamida dimetil acetal produjo N,N-dimetil enaminona que, tras el tratamiento con bencilamina, proporcionó N-bencil enaminona. Esta última se redujo completamente a aminoalcohol y N-protégido con grupo Ns. La escisión ácida de acetal y el reordenamiento simultáneo proporcionaron después de la purificación cromatográfica la hidroxiketona objetivo (Esquema 3).

**Esquema 3**



Las etapas se llevaron a cabo de la siguiente manera.

(a) (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona - preparada como se describe en Maury y col., J. Heterocyclic Chem., 1978, 15, p. 1041

**(b) (E)-4-(bencilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona**

Se agitó una mezcla de (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (11 g, 63,5 mmol) y bencilamina (6,94 ml, 63,5 mmol) en tolueno (130 ml) a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Se evaporó hasta sequedad a vacío, se aplicó el residuo en una columna, se eluyó con mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo 3:1 y se recogieron las fracciones para proporcionar (E)-4-(bencilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (6,4 g, 27,2 mmol, 42,8 % de rendimiento) en forma de aceite de color amarillo oscuro.

**(c) 4-(bencilamino)-1,1-dimetoxibutan-2-ol**

A una solución de (E)-4-(bencilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (4,71 g, 20 mmol) en una mezcla de 2-propanol (60 ml) y agua (4,80 ml) se añadió borohidruro de sodio (3,03 g, 80 mmol) en porciones a 20-25 °C y la mezcla se agitó durante una noche. Se inactivó con HCl 5N a pH 7 (aprox 10 ml), se ajustó el pH a 8-9 con NaOH 5 N y se diluyó con MTBE (100 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se evaporó, se separó en una columna con una mezcla de acetato de etilo-MeOH 4:1 y se recogieron las fracciones para proporcionar el aceite incoloro 4-(bencilamino)-1,1-dimetoxibutan-2-ol (3,55 g, 14,83 mmol, 74,2 % de rendimiento).

**(d) E-bencil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetoxibutil)-2-nitrobenzenosulfonamida (sin aislamiento de 4-(bencilamino)-1,1-dimetoxibutan-2-ol)**

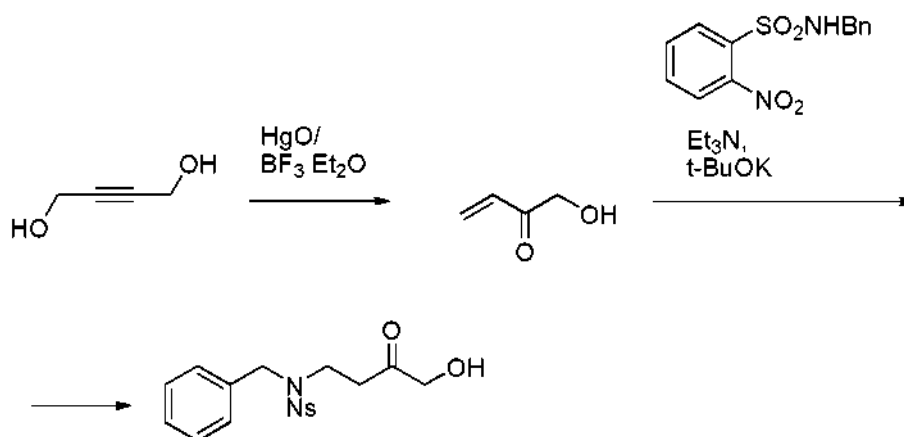
A una solución de (E)-4-(bencilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (1,176 g, 5 mmol) en una mezcla de 2-propanol (12,5 ml) y agua (1,200 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,757 g, 20,00 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 7 horas. Se inactivó con HCl 5N a pH 7 (aprox 2,5 ml), se ajustó el pH a 8-9 con NaOH 5 N y se diluyó con MTBE (25 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se separó, se añadió trietilamina (0,767 ml, 5,50 mmol) con enfriamiento con hielo seguido de cloruro de 2-nitrobenzeno-1-sulfonilo (1,108 g, 5,00 mmol). La mezcla se dejó a 0-5 °C (nevera) durante una noche. Se lavó con agua, se secó y se evaporó hasta sequedad, el residuo se aplicó en una columna, se eluyó con una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo 1:1 y se recogieron las fracciones para proporcionar el aceite de color amarillo N-bencil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetoxibutil)-2-nitrobenzenosulfonamida (1,9 g, 4,48 mmol, 90 % de rendimiento).

**(e) N-bencil-N-(4-hidroxi-3-oxobutil)-2-nitrobenzenosulfonamida**

A una solución de N-bencil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetoxibutil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,212 g, 0,5 mmol) en 1-propanol (1,5 ml) se añadió ácido clorhídrico al 37 % (0,104 ml, 1,250 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C en un vial de weaton. Se enfrió, se evaporó hasta sequedad al vacío, se aplicó en una columna en una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo 1:1 y se eluyó con el mismo sistema. Se recogieron las fracciones para proporcionar el aceite de color amarillento N-bencil-N-(4-hidroxi-3-oxobutil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,085 g, 0,225 mmol, 44,9 % de rendimiento).

**Ejemplo 19: N-bencil-N-(4-hidroxi-3-oxobutil)-2-nitrobenzenosulfonamida (compuesto I) - no es un ejemplo de la presente invención**

Esquema 4



35

**1-hidroxibut-3-en-2-ona**

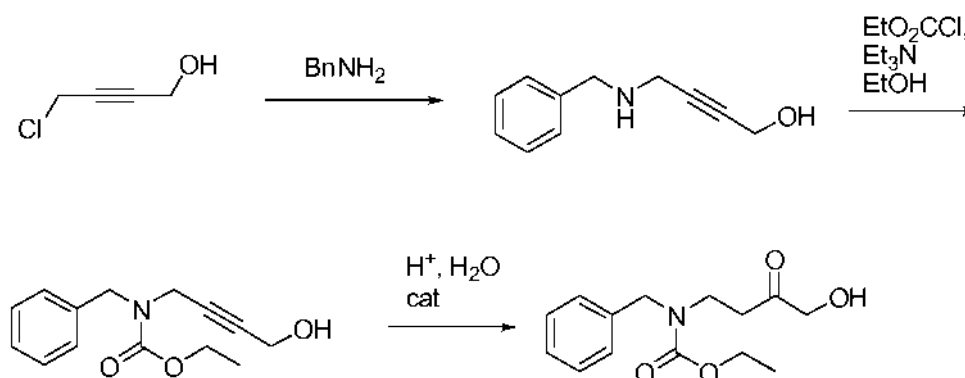
Se preparó a partir de but-2-ino-1,4-diol (Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1955, v.596, p. 38-78). Los catalizadores Pd, Cu y Zn se usaron como alternativas al catalizador de Hg.

**N-bencil-N-(4-hidroxi-3-oxobutil)-2-nitrobenzenosulfonamida**

A una solución de bencilamina (10,92 ml, 100 mmol) en DCM (150 ml) se añadió trietilamina (13,67 ml, 100 mmol) seguido de una solución de cloruro de 2-nitrobenzo-1-sulfonylo (22,16 g, 100 mmol) en DCM (70 ml) a 5-10 °C con agitación. La mezcla se agitó durante 1 hora, se continuó la agitación durante 1 hora y se lavó con agua y salmuera, la mayoría de DCM se eliminó a presión reducida. se añadió acetato de etilo (150 ml) y se retiraron por destilación otros 25-30 ml a presión reducida. A la solución resultante se añadió terc-butóxido de potasio (0,561 g, 5,00 mmol) seguido de 1-hidroxibut-3-en-2-ona (9,47 g, 110 mmol) con agitación en una porción a 20-25 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 20-25 °C, se diluyó con heptano (70 ml), se lavó con salmuera y HCl 1 N (5 ml), la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El aceite resultante se purificó en una columna con una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar *N*-bencil-2-nitro-*N*-(4-hidroxi-3-oxobutil)benzenosulfonamida (29,1 g, 77 mmol, 77 % de rendimiento).

**Ejemplo 20: Metanoato de *N*-bencil-*N*-(4-hidroxi-3-oxobutil)-etilo (compuesto I con grupo protector alternativo- etanoato de etilo en lugar de Ns) - no es un ejemplo de la presente invención**

Esquema 5



15

Las etapas se llevaron a cabo de la siguiente manera.

**(a) Etil bencil(4-hidroxibut-2-inil)carbamato**

Una mezcla de bencilamina (2,185 ml, 20,00 mmol) y 4-clorobut-2-in-1-ol (1,045 g, 10,00 mmol) se agitó en EtOH (20 ml) durante 1 hora a reflujo. La mezcla se enfrió y se evaporó hasta sequedad al vacío, el residuo semisólido se recogió en acetona (50 ml), el material insoluble se retiró por filtración (clorhidrato de bencilamina) y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOH al 96 % (20 ml), se añadió trietilamina (4,18 ml, 30,0 mmol) seguido de cloroformiato de etilo (2,113 ml, 22,00 mmol) gota a gota con enfriamiento con hielo y con agitación. Se dejó calentar de forma natural con agitación durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad al vacío, el residuo se distribuyó entre DCM (50 ml) y HCl 1N (25 ml). La fase orgánica se secó, se evaporó hasta sequedad, se aplicó en una columna, se eluyó con una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo 4:1 => 2:1 y se recogieron las fracciones para proporcionar 2 g de aceite amarillento menos polar y 0,34 g de aceite más polar. Se disolvió una fracción menos polar en éter, se acidificó con HCl/EtOH y se diluyó con (éter de petróleo) EP (aprox 1:1). El líquido se decantó del aceite separado y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 1,6 g de aceite. El aceite se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió hidróxido de sodio 5N (2,000 ml, 10,00 mmol) y se agitó a 20-25 °C durante 16 horas. Se acidificó a pH 6 con HCl concentrado, se evaporó hasta sequedad, se recogió en DCM, se secó la fase orgánica, se combinó con aceite más polar y se separó en una columna con una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo 4:1 => 2:1. Las fracciones se recogieron bajo control por HPLC-EM para proporcionar etil bencil(4-hidroxibut-2-inil)carbamato (0,71 g, 2,87 mmol, 28,7 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub> δ: 7,40-7,20 (5H, m), 4,59 (2H, s a), 4,24 (2H, m a), 4,22 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,1-3,95 (2H, m a), 2,05, 1,95 (1H, 2 s a), 1,29 (3H, t a, J = 7,0 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, 20 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ: 156,1, 137, 128,5, 128,2, 127,7, 127,5, 82,1, 81,9, 80,8, 62, 51, 49,3, 35,8, 35,4, 14,6.

**(b) Etil bencil(4-hidroxi-3-oxobutil)carbamato**

Una mezcla de etil bencil (4-hidroxibut-2-inil)carbamato (0,05 g, 0,202 mmol), acetato de mercurio (II) (6,44 mg, 0,020 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (5,12 µl, 0,040 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y agua (0,250 ml) se agitó a 90 °C en un vial de wheaton durante 30 minutos. Por HPLC-EM el máximo principal corresponde al producto esperado.

**Ejemplo 21: Sal de *L*-tartrato de (*R*)-6,8-difluorocroman-3-amina (compuesto JT')**

El vaso se cargó con (*R*)-metil-6,8-difluorocroman-3-ilcarbamato (1,0 p) y metanol (12,66 vol.) y la temperatura del contenido se ajustó a 65 °C con agitación. Se transfirió una solución de hidróxido de potasio (2,76 p) en agua (4,15

vol.) al vaso mientras se mantenía a 65 °C y la mezcla se agitó durante 24 horas. El contenido se ajustó a 35 °C, se cargó agua (5,6 vol.) y el vaso se dispuso para la destilación atmosférica. El contenido se retiró por destilación a una temperatura interna de 70 °C y a 80 °C en una camisa doble hasta que el volumen residual alcanzó 8-10 vol. El contenido se ajustó a 30 °C, se cargó diclorometano (6,5 vol.) mientras se enfriaba la temperatura del contenido a 20/25 °C. Se agitó durante 15 minutos, se dejó reposar durante 15 min y se separó la fase orgánica inferior. Se cargó diclorometano (3,0 vol.), la mezcla se agitó durante 15 min, se dejó reposar durante 15 min y se separó la fase orgánica inferior. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera y se transfirió a un vaso preparado para la destilación al vacío. El vaso se cargó con etanol (20,0 vol.) y 4,3 vol. de destilado se retiraron por destilación. El vaso se preparó para la destilación atmosférica; el contenido del vaso se retiró por destilación a una temperatura interna de 65/75 °C y a 90 °C en una camisa doble hasta que el volumen del vaso fue de 20,0 % en vol y luego se destiló a volumen constante mediante la adición de etanol hasta que el índice de refracción mostró que no estaba presente diclorometano. Se preparó una solución de ácido *L*-tartárico (0,647 p, 1,108 eq) en agua (3,0 vol) y se ajustó a 70 °C. La solución se añadió lentamente a una solución etanólica obtenida previamente a 75°C. La mezcla se agitó a 75 °C durante 5 horas y luego se enfrió de 0 °C a 10 °C/hora. El contenido se agitó a 0 °C durante 12 horas, se cargó etanol (2,5 vol.) y la temperatura se ajustó a 0 °C. El contenido del vaso se transfirió a un filtro. La torta del filtro se lavó con etanol (5,0 vol y 2,5 vol) y se secó a vacío a 45 °C. EL rendimiento de la sal *L*-tartrato de (*R*)-6,8-difluorocroman-3-amina fue del 90 % de la teoría.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ: 7,14 (1H, m, J = 3,0, 8,9 y 11,5), 6,92 (1H, d a, J = 9,3), 4,24 (1H, dd, J=2,4 y 11,3), 4,17 (1H, dd, J = 5,6 y 11,2), 4,02 (2H, s), 3,72 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 5,7 y 17,5), 2,84 (1H, dd, J = 5,3 y 17,5); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO, 20 °C) δ: 174,6, 155,1 (dd, J = 11,5 y J=239,0), 150,3 (dd, J = 13,0 y 246,0), 138,5 (dd, J = 3,3 y 11,5), 122,9 (dd, J = 2,5 y 9,5), 111,3 (dd, J = 3,5 y 23,0), 102,9 (dd, J = 22,5 y 27,5), 72,1, 66,7, 42,7,28,7.

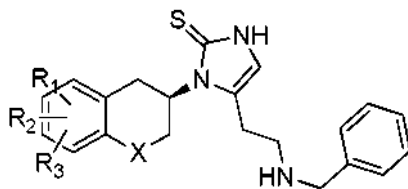
Se apreciará que la invención descrita anteriormente puede modificarse dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

25



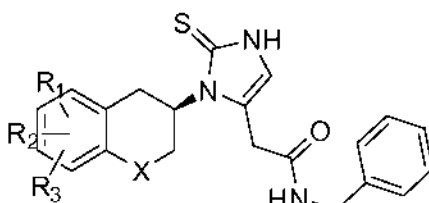
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula RY o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



RY

5 en la que, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o grupo dialquilamino; y X significa CH<sub>2</sub>, átomo de oxígeno o átomo de azufre; cuyo procedimiento comprende reducir un compuesto de fórmula D,



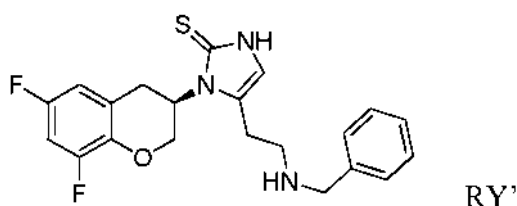
D

10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X son como se han definido anteriormente en la fórmula RY; y opcionalmente posteriormente convertir el compuesto RY en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es hidrógeno, y los otros son flúor.

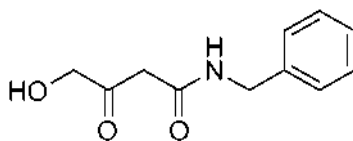
15 4. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el compuesto RY tiene la fórmula RY'



RY'

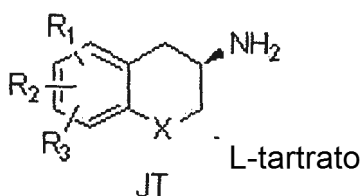
20 5. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la reducción del compuesto D al compuesto RY se lleva a cabo usando un agente reductor que comprende un complejo NaBH<sub>4</sub>-BF<sub>3</sub>, preferentemente el complejo NaBH<sub>4</sub>-BF<sub>3</sub> es NaBH<sub>4</sub>-BF<sub>3</sub>.THF.

6. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el compuesto de fórmula D se prepara por condensación de un compuesto de fórmula C,



C ;

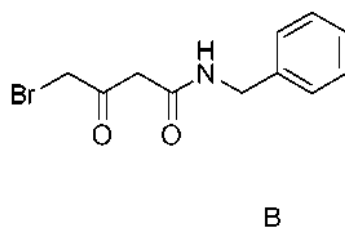
con un compuesto de fórmula JT,



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X son como se definen en la reivindicación 1.

5 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un tiocianato de metal alcalino, preferentemente tiocianato de potasio (KSCN), y un ácido adecuado, preferentemente ácido acético.

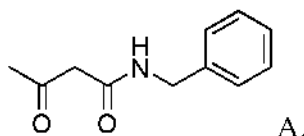
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula C se prepara por hidroxilación de un compuesto de fórmula B,



10 en el que la conversión del bromuro B en la hidroxiketona C se consigue mediante el tratamiento con un formiato de metal alcalino adecuado, preferentemente formiato de potasio, en un disolvente adecuado, preferentemente metanol.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la reacción se lleva a cabo a reflujo.

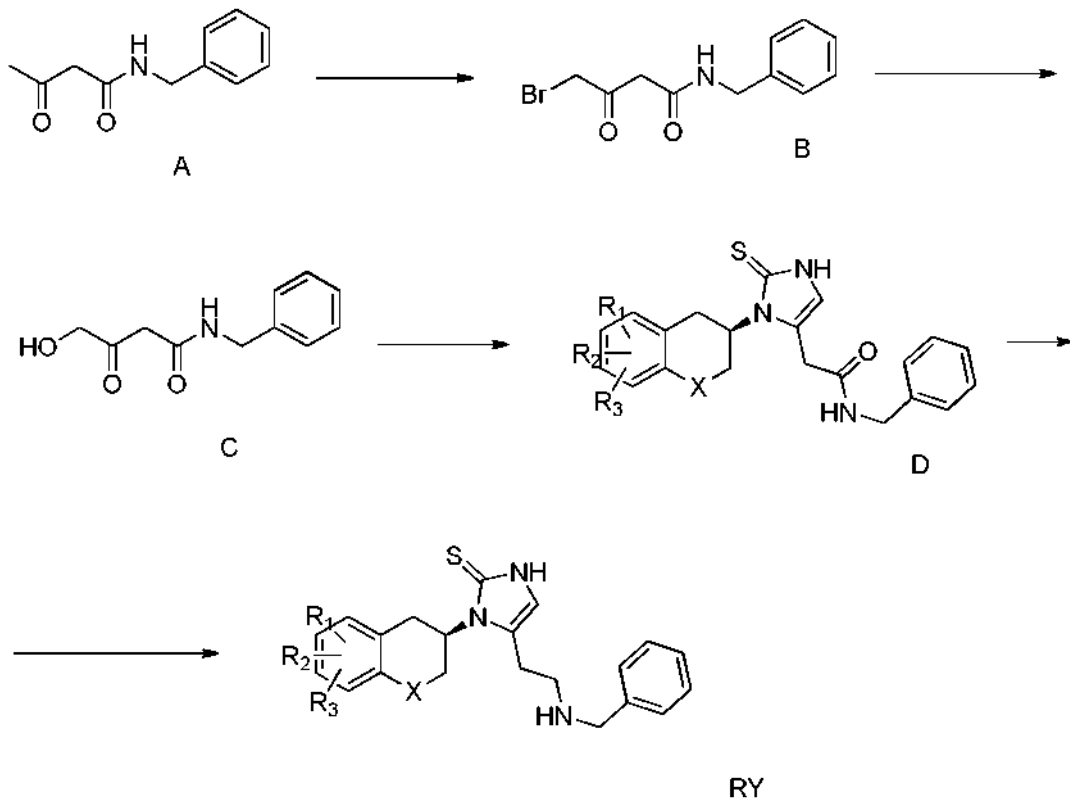
10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el compuesto de fórmula B se prepara por bromación de un compuesto de fórmula A,



15 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la etapa de bromación se lleva a cabo en presencia de bromo.

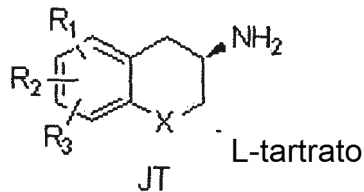
20 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que el procedimiento comprende además tratar el producto B de bromación con una base acuosa adecuada, preferentemente una solución acuosa de bicarbonato, seguido de extracción y cristalización con uno o más disolventes adecuados, preferentemente MTBE.

25 13. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula RY o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento: la bromación de un compuesto de fórmula A para formar un compuesto de fórmula B; la hidroxilación del compuesto B al compuesto de fórmula C; la ciclación del compuesto C para formar el compuesto de fórmula D; y la reducción del compuesto D para formar el compuesto de fórmula RY, y opcionalmente convertir el compuesto RY en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X son como se definen en la reivindicación 1.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la etapa de ciclación comprende condensar el compuesto C con un compuesto de fórmula JT para formar el compuesto de fórmula D:



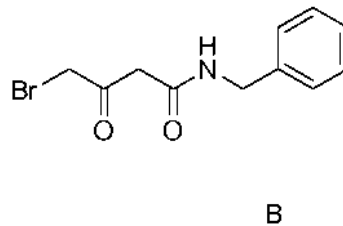
5

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X son como se definen en la reivindicación 1.

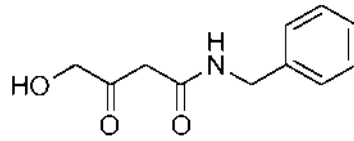
15. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el procedimiento comprende además convertir el compuesto RY en una sal del mismo.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la sal es la sal de HCl.

10 17. Un compuesto de fórmula B

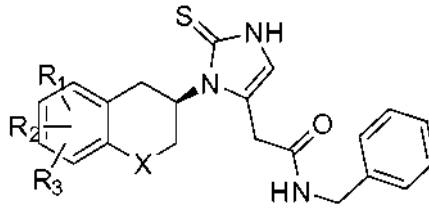


18. Un compuesto de fórmula C



C

19. Un compuesto de fórmula D

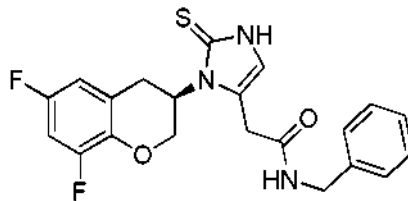


D

5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o grupo dialquilamino; y X significa  $CH_2$ , átomo de oxígeno o átomo de azufre.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que X es O y/o en el que uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es hidrógeno, y los otros son flúor.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, en el que el compuesto D tiene la fórmula D'



D'

10 22. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21 para la preparación de (*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tione o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.