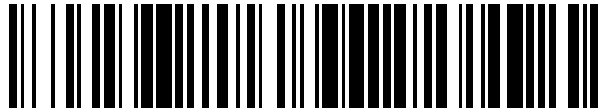


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 945**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2013 PCT/FI2013/000013**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13150173**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2013 E 13719297 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2834233**

54 Título: **Nuevos agonistas de adrenoceptores alfa2**

30 Prioridad:

02.04.2012 US 201261619109 P

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

05.07.2018

73 Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)

Orionintie 1

02200 Espoo, FI

72 Inventor/es:

KOSKELAINEN, TUULA;

LINNANEN, TERO;

MINKKILÄ, ANNA;

MÄKELÄ, MIKKO y

POHJAKALLIO, ANTTI

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 674 945 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

Nuevos agonistas de adrenoceptores alfa2

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de isocromano e isotiocromano farmacológicamente activos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso como agonistas de adrenoceptores alfa2, especialmente como agonistas de alfa2A.

10

Antecedentes de la invención

Los adrenorreceptores alfa2 (α_2) son receptores de membrana celular acoplados a proteína G ampliamente distribuidos en seres humanos y se encuentran subclasificados en tres subtipos en humanos; alfa2A, alfa2B y alfa2C (Bylund et al, Mol. Pharmacol., 1992, 42, 1-5). Los adrenorreceptores alfa2 tienen una multiplicidad de funciones biológicas y los compuestos que afectan a estos receptores son dianas atractivas en diversas enfermedades (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ª edición, 2011, capítulo 12; Brede et al Biol. Cell 2004, 96, 343-348). De hecho, se han preparado muchos compuestos activos de alfa2 (Gentili et al., Curr. Top Med. Chem., 2007, 7, 163-186) y se han ensayado en entornos clínicos (Crassous et al., Curr. Top Med. Chem., 2007, 7, 187-194). Por ejemplo, se usa clonidina agonista de alfa2A parcial como un agente reductor de la presión sanguínea y se usa dexmedetomidina agonista no selectiva subtipo no alfa2 como sedante en las unidades de cuidados intensivos.

La Patente de EE. UU. 3.438.995 describe algunos derivados de isocromano e isotiocromano y sugiere que sean útiles como aceleradores de caucho, antioxidantes, inhibidores de la corrosión, depresores del sistema nervioso central (SNC) y antiinflamatorios. El documento WO 2007/085558 describe una diversidad de derivados de imidazol útiles como ligandos de TAAR para el tratamiento de diversos trastornos, incluyendo diversos trastornos del SNC.

El documento WO 2008/009141 describe terapias de combinación de un agonista del receptor adrenérgico alfa-2 y un antagonista del receptor adrenérgico alfa-2 a una concentración eficaz para potenciar pero no antagonizar un efecto terapéutico del agonista del receptor adrenérgico alfa-2. Melloni et al Eur. J. Med. Chem., 1991, 26, 207-213 desvelan la síntesis de análogos de fenmetazol. Zhang et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 3014-3024 desvelan análogos de medetomidina como ligandos adrenérgicos alfa-2.

35 Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que presentan actividades agonistas sobre los alfa-receptores adrenérgicos, especialmente sobre el receptor alfa2A. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de trastornos, afecciones o enfermedades como delirio (por ejemplo, delirio hiperactivo), insomnio, ADHD, abstinencia a las benzodiazepinas (o alcohol o opioides o tabaco), eyaculación precoz, hipertensión, taquicardia, síndrome de piernas inquietas, espasticidad muscular, sofocos, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, dolor, síndrome de dolor pélvico crónico, y dolor irruptivo por cáncer, y otras posibles enfermedades tratables con agonistas de alfa 2 adrenérgicos, especialmente con agonistas de alfa2A. Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos adicionales para usar como agente sedante o analgésico cooperativo en el tratamiento de mamíferos. Además, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los presentes compuestos.

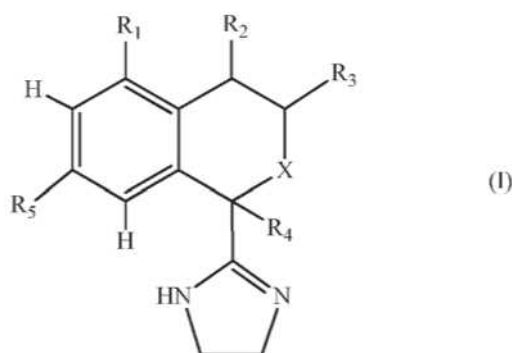
Los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de alfa2A que penetran en el cerebro y activos por vía oral. Tienen una actividad mejorada de alfa2A y/o selectividad agonista de alfa2A contra otros receptores alfa y/o potencia mejorada, así como un metabolismo mejorado en hepatocitos hepáticos in vitro, todos juntos dando una duración de acción in vivo moderada. Además de los efectos farmacológicos anteriores, los compuestos de la presente invención tienen menos efectos secundarios debido a las interacciones mínimas de CYP.

Lo anterior, así como otras características y ventajas de las presentes enseñanzas, se entenderán más completamente a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a derivados de isocromano e isotiocromano novedosos que tiene la fórmula general I,

60



en la que

- 5 X es O o S;
 R₁ es hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), ciano, (R₆)₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-S-, o un grupo heteroarilo que es un sistema anular monocíclico aromático de 3 a 7 miembros, que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, cuyo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido
 10 con 1 o 2 sustituyentes siendo cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, oxo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o haloalquilo (C₁-C₄);
 R₂ es H o alquilo (C₁-C₆);
 R₃ es H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆);
 R₄ es H o alquilo (C₁-C₂);
 15 R₅ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆);
 R₆ es H; o
 R₁ y R₂ forman, junto con los átomos de carbono en el anillo a los que están unidos, un anillo carbocíclico saturado o insaturado condensado de 6 o 7 miembros, en el que dicho anillo carbocíclico está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo (C₁-C₂),
 20 alcoxi (C₁-C₂), hidroxialquilo (C₁-C₂), o haloalquilo (C₁-C₂);
 o es una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un subgrupo posible de los compuestos de fórmula I,

- 25 R₁ es hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), o hidroxialquilo (C₁-C₃); y/o
 R₂ es H o alquilo (C₁-C₂); y/o
 R₃ es H, alquilo (C₁-C₃) o haloalquilo (C₁-C₃); y/o
 R₄ es H o metilo; y/o
 R₅ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₂); y/o
 30 R₁ y R₂ forman, junto con los átomos de carbono en el anillo a los que están unidos, un anillo carbocíclico saturado o insaturado condensado de 6 o 7 miembros; por ejemplo,
 R₁ es hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), o hidroxialquilo (C₁-C₃); y/o
 R₂ es H o alquilo (C₁-C₂); y/o
 35 R₃ es H, alquilo (C₁-C₃) o haloalquilo (C₁-C₃); y/o
 R₄ es H o metilo; y/o
 R₅ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₂); tal como
 R₁ es halógeno, alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), o haloalcoxi (C₁-C₂); y/o R₂ es H; y/o
 R₃ es H o alquilo (C₁-C₂); y/o
 40 R₄ es H; y/o
 R₅ es H.

En un subgrupo posible adicional de los compuestos de fórmula I, X es O.

- 45 En aún otro subgrupo posible de los compuestos de fórmula I, el compuesto es 2-(5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(1,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-carbonitrilo, 2-(5-alilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-vinilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sulfato de 2-(5-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, fumarato de 2-(5-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-ol, (1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-il)metanol, 2-(5-bromo-1-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-5-cloro-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, isómero de elución más lento de 1-(1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1-metilisocroman-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol, isómero de elución más rápido de 1-(1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1-metilisocroman-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol, 2-(5-

etinilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-3-etil-5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-
 (5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sulfato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, hemifumarato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-
 5 dihidro-1H-imidazol, 2-(5-yodoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-3-metil-5-(trifluorometil)isocroman-1-
 il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-4-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, isómero de elución más rápido de 2-(1,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, isómero de elución más lento de 2-(1,5-dimetilisocroman-1-
 il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-1,3,5-trimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-ciclopropilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-cloro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-
 10 dihidro-1H-imidazol, 2-(3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-cloro-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-
 dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(1,3,5-trimetilisocroman-1-il)-4,5-
 dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-5-bromo-3-
 metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-5-cloro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*S*)-
 5-cloro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*S*)-5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-
 15 imidazol, 2-((3*R*)-3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*S*)-3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-
 imidazol, 2-(5-metoxi-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-
 imidazol, 2-(5-bromo-3-propilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-isopropilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-
 imidazol, 2-(5-fluoroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-5-metoxi-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-5-etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-
 20 imidazol, clorhidrato de 2-((3*R*)-5-etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, hemifumarato de 2-((3*R*)-5-etil-
 3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(3-etil-5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-3,5-
 dietilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-((3*R*)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sulfato de 2-((3*R*)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-
 25 dihidro-1H-imidazol, hemifumarato de 2-((3*R*)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-3-metil-5-
 (trifluorometoxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-5-fluoro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-
 imidazol, 2-(5-etoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-
 1H-imidazol, 2-((3*S*)-5-metoxi-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-(furan-3-il)isocroman-1-il)-4,5-
 30 dihidro-1H-imidazol, 2-(5-(prop-1-in-1-il)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-
 il)isocroman-5-carboxamida, 2-(3,7,8,9,10,10a-hexahidro-1H-ciclohepta[de] isocromen-3-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, isómero de elución más lento de 1-(1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-il)etanol, 2-(5,7-dimetilisocroman-1-
 il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(7-bromo-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(7-metoxi-5-metilisocroman-
 1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(3,5-dimetilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-3-metilisotiocroman-
 1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromoisotiocroman-1-il)-4,5-
 35 dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-1-metilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5,7-dibromo-3-
 etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero de clorhidrato de 2-5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-
 1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metoxi-1-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metoxiisotiocroman-1-
 il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-5-metoxi-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-(2,2,2-
 40 trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-5-etil-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metil-3-(metoximetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, bromhidrato de 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-
 metilisocroman-7-ol, clorhidrato de 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etilisocroman-5-ol, enantiómero-2 de 2-(5-
 metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(1,5-dimetilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-
 1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5-(trifluorometoxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-1 de clorhidrato de 2-(3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(3-(2-fluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-
 45 1H-imidazol, enantiómero de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-
 5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(3-(2,2-difluoroetil)-5-
 metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(7-metoxi-3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-((3)-5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-
 (metiltio)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-((3)-5-bromo-3-propilisocroman-
 1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-((3*R*)-3-(2,2-difluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-
 50 dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5-(difluorometoxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3*R*)-3-etil-5-
 metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-1 de clorhidrato de 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-
 1H-imidazol, clorhidrato de 2-((3*R*)-5-(difluorometoxi)-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero de
 2-(5-bromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-1 de clorhidrato de 2-(5-cloroisocroman-1-il)-
 4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de 2-(3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de
 clorhidrato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(1-metil-1,3-dihidrobenc[de]isocromen-1-il)-
 55 4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5-(difluorometil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de
 clorhidrato de 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-(5-
 bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(1,3-dihidrobenc[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-
 imidazol, enantiómero de 2-(1-metil-1,3-dihidrobenc[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(3-
 60 metil-1,3-dihidrobenc[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(3-etil-1,3-
 dihidrobenc[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, o enantiómero de 2-(5-bromo-1-metilisocroman-1-il)-4,5-
 dihidro-1H-imidazol.

Los términos empleados en el presente documento tienen los significados que se indican a continuación. El término
 "al menos uno" empleado en los significados a continuación se refiere a uno o varios, tal como uno. Por ejemplo, el
 65 término "al menos un halógeno" se refiere a uno o varios halógenos, por ejemplo, tres, dos o un halógeno, tal como
 tres halógenos.

El término "hidroxi", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH.

5 El término "halo" o "halógeno", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término "alquilo (C₁-C₆), "alquilo (C₁-C₄)", "alquilo (C₁-C₃), y "alquilo (C₁-C₂), como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada saturada que tiene de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, y de 1 a 2 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₃), y alquilo (C₁-C₂) incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, y *n*-hexilo.

15 El término "alquenilo (C₂-C₆)" y "alquenilo (C₂-C₃)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 y de 2 a 3 átomos de carbono, respectivamente, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquenilo (C₂-C₆) y alquenilo (C₂-C₃) incluyen, pero sin limitación, etenilo y prop-2-en-1-ilo.

20 El término "alquinilo (C₂-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo (C₂-C₆) incluyen, pero sin limitación, etinilo, prop-1-in-1-ilo y prop-2-in-1-ilo.

25 El término "cicloalquilo (C₃-C₆)" como se emplea en el presente documento, tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que tiene un resto cíclico y que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de cicloalquilo (C₃-C₆) incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 El término "alcoxi (C₁-C₆)" y "alcoxi (C₁-C₄)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₄), respectivamente, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₄) incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 3-metilbutoxi, y *n*-hexoxi.

35 El término "haloalquilo (C₁-C₆), como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere al menos a un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Cuando hay varios halógenos, los halógenos pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono, y los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de haloalquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 2-cloropropilo, 3-fluoropropilo, 3-bromopropilo, 1,3-difluoropropilo, y 3,3,3-trifluoropropilo.

45 El término "haloalcoxi (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere al menos a un halógeno unido al resto molecular de partida a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Cuando hay varios halógenos, los halógenos pueden estar unidos al mismo o diferente átomo de carbono, y los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de haloalcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-bromoetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi 3-fluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, y 4-fluorobutoxi.

50 El término "haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo haloalcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

55 El término "haloalcoxi (C₁-C₆)-haloalquilo(C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo haloalcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo haloalquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

60 El término "alcoxi (C₁-C₆)-haloalcoxi (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo haloalcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

El término "carboxi", como se emplea en el presente documento como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -COOH.

65 El término "ciano", como se emplea en el presente documento como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -CN.

El término "oxo", como se emplea en el presente documento como parte de otro grupo, se refiere a un grupo =O.

- 5 El término "hidroxialquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere al menos a un grupo hidroxilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2-dihidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxio-1-metiletilo, 1-hidroxio-1-metilpropilo, y 1-hidroxio-2,2-dimetil-prop-1-ilo.
- 10 El término "hidroxialqueno (C₂-C₆)", como se emplea en el presente documento, se refiere al menos a un grupo hidroxilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alqueno (C₂-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialqueno (C₂-C₆) incluyen, pero sin limitación, 1-hidroxieteno, 2-hidroxieteno, y 1-hidroxiprop-2-eno.
- 15 El término "alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere al menos a un grupo alcoxi(C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Cuando hay varios grupos alcoxi (C₁-C₆), los grupos alcoxi (C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 1-metil-2-propoxietilo, 1-metoxio-1-metiletilo, y 4-metoxibutilo.
- 20 El término "hidroxialcoxi (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere al menos a un grupo hidroxilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, hidroximetoxi, dihidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxibutoxi, y 2-hidroxio-1-metiletiloxi.
- 25 El término "hidroxialcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidroxialcoxi(C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento.
- 30 El término "alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere al menos a un grupo alcoxi(C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los grupos alcoxi (C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metoximetoxi, propoximetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-butoxietoxi, 2,2-dimetoxietoxi, 1-metil-2-propoxietoxi, 2-metoxipropoxi, y 4-metoxibutoxi.
- 35 El término "alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento.
- 40 El término "fenilo", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros que puede estar sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o haloalquilo (C₁-C₄).
- 45 El término "heteroarilo", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un sistema anular monocíclico aromático de 3 a 7 miembros, que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Dicho heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, oxo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o haloalquilo (C₁-C₄). Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furanilo, tiofenilo, y pirazolilo.
- 50 El término "heteroarilalquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento.
- 55 El término "alquenoilo (C₂-C₆)", como se emplea en el presente documento como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alqueno (C₂-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquenoilo (C₂-C₆) incluyen, pero sin limitación, etenilo, prop-2-enilo, but-2-enilo, y hex-3-enilo.
- 60 El término "alquenoilo (C₂-C₆)-alquenoilo (C₂-C₆)", como se emplea en el presente documento, se refiere al menos a un grupo alquenoilo (C₂-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alqueno (C₂-C₆), como se define en el presente documento. Cuando hay varios grupos alquenoilo (C₂-C₆), los grupos alquenoilo (C₂-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alquenoilo (C₂-C₆)-alquenoilo (C₂-C₆) incluyen, pero sin limitación, etenilieteno, y prop-2-enilieteno.
- 65 La expresión "compuestos de la invención" como se emplea en el presente documento, se refiere a los compuestos

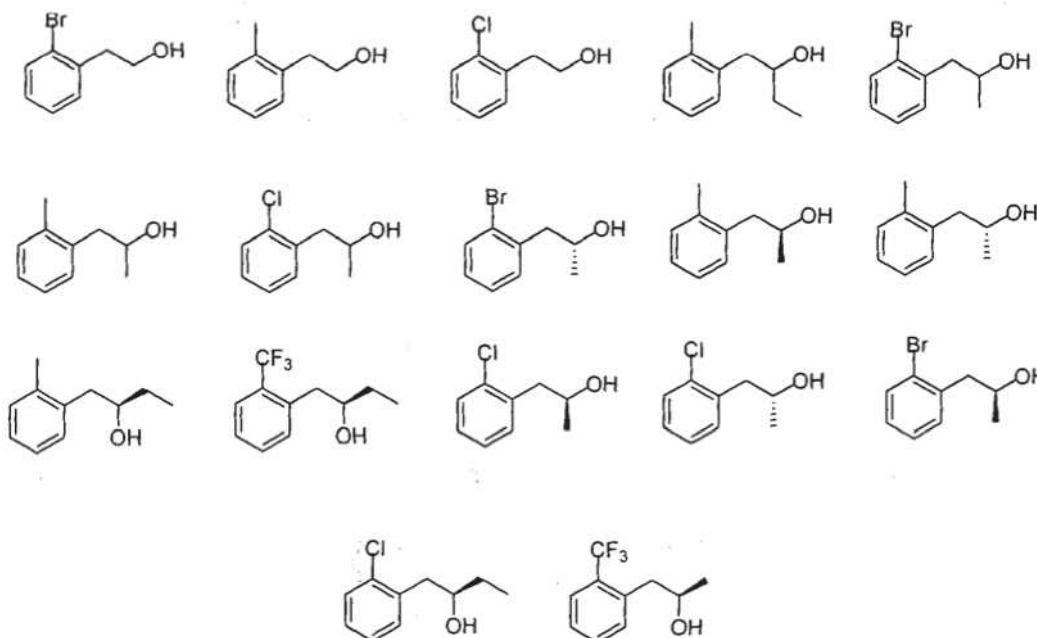
de fórmula I.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la invención incluyen formas de sales de bases y ácidos terapéuticamente activas no tóxicas, cuyos compuestos de fórmula I son capaces de formarse con bases y ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Los ejemplos representativos de formas de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de metal o amina, incluyen, pero sin limitación, sales de amonio, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y cinc, sales con bases orgánicas, tales como N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, y similares. Los ejemplos representativos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, metano sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos, acetatos, oxalatos, fumaratos, hemifumaratos, y succinatos.

La invención incluye dentro de su alcance todos los isómeros geométricos posibles, por ejemplo, isómeros Z y E (isómeros *cis* y *trans*), de los compuestos de la invención, así como todos los isómeros ópticos posibles, tales como diastereómeros y enantiómeros, de los compuestos de la invención. Además, la invención incluye en su alcance tanto los isómeros individuales como cualquier mezcla de los mismos, tal como una mezcla racémica. Los isómeros individuales pueden obtenerse usando las formas isoméricas correspondientes del material de partida o pueden separarse después de la preparación del compuesto final de acuerdo con métodos de separación convencionales. Para la separación de isómeros ópticos, tales como enantiómeros, de la mezcla de los mismos, pueden usarse métodos de resolución convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o cromatografía quiral preparativa.

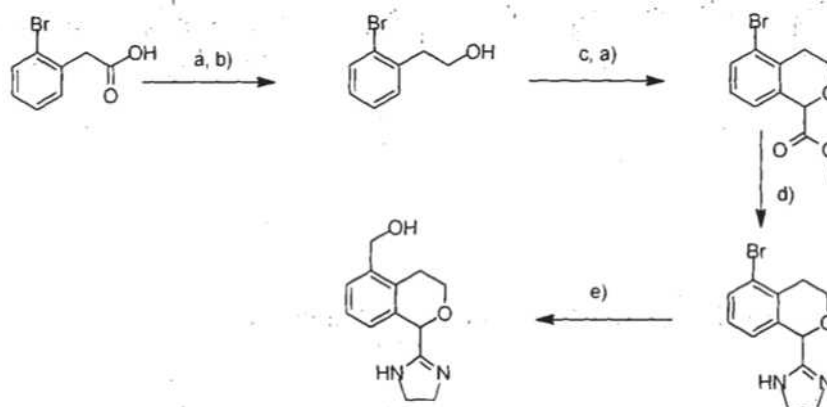
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por una diversidad de rutas sintéticas de manera análoga o de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía usando materiales de partida adecuados, por ejemplo, haciendo reaccionar 2-feniletanol o 2-feniletanol con aldehído o acetal, o de acuerdo con otros métodos conocidos (Larghi et al., Synthesis, 2006, 2, 187-220; Ishibashi et al, J. Heterocyclic Chem 1985, 22, 1527-1529.). Las imidazolonas se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar etano-1,2-diamina con éster o aldehídos (Gentili et al, J. Med. Chem., 2003, 46, 2169-2176; Ishihara et al, Synthesis, 2007, 1939-1942).

Los materiales de partida representados a continuación están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante rutas sintéticas conocidas en la bibliografía, por ejemplo, por reducción de ácido carboxílico, éster carboxílico o cetonas, mediante la apertura del epóxido correspondiente con especies aromáticas metalizadas, mediante hidrólisis enzimática o por separación quiral de alcohol racémico. (Bunnet et al, J. Org. Chem., 1962, 27, 3836-3843.; Mangas-Sánchez et al, Organic Lett., 2010, 12, 3498-3501; Knölker et al, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 1171-1174.).



En general, los compuestos de fórmula I pueden prepararse de forma análoga o de acuerdo con el siguiente esquema 1:

40



Esquema 1

5 en el que a) SOCl_2 , MeOH, a) NaBH_4 , c) TFA, ácido 2,2-dihidroxiacético, d) etilendiamina, Me_3Al , e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{HOCH}_2\text{SnBu}_3$.

Una persona experta en la técnica se da cuenta de que cualquier material de partida o intermedio en las reacciones descritas anteriormente puede protegerse, en caso necesario, de manera conocida en la técnica. Cualquier funcionalidad protegida puede desprotegerse posteriormente de una manera conocida en la técnica.

10 Las rutas sintéticas descritas anteriormente pretenden ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula I y la preparación no está de ninguna manera limitada a lo mismo, es decir, también hay otros métodos sintéticos posibles que están dentro del conocimiento general de un experto en la técnica.

15 Los compuestos de fórmula I pueden convertirse, si se desea, en sus formas de sales farmacéuticamente aceptables usando métodos conocidos en la técnica.

La presente invención se explicará en más detalle por los siguientes ejemplos. Los ejemplos pretenden tener fines ilustrativos solamente y no limitan el alcance de la invención definida en las reivindicaciones.

20 Se usan las siguientes abreviaturas generales: EtOAc = éster etílico del ácido acético, DCM = diclorometano, HCl = ácido clorhídrico, MeOH = metanol, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, Et_2O = éter dietílico, SiO_2 = dióxido de silicio comercial para propósitos cromatográficos (CAS 112926-00-8 o similar), h = horas, TA = temperatura ambiente. El calentamiento por microondas se realizó usando reactores para microondas de Biotage. Las estructuras de los productos se confirmaron por ^1H RMN. Las resonancias de ^1H RMN se midieron en un espectrómetro Bruker Avance II 400 MHz y los desplazamientos químicos se citan para los compuestos seleccionados en partes por millón (ppm) campo abajo con respecto a tetrametilsilano como patrón interno.

30 Método de separación A

La mezcla de reacción se diluyó con disolvente orgánico (típicamente DCM o EtOAc), se lavó con agua o base acuosa (típicamente NH_4OH , NaHCO_3 o NaOH), se secó sobre el agente de secado (típicamente Na_2SO_4 o K_2CO_3), se filtró y se evaporó.

35 Método de separación B

La mezcla de reacción se diluyó con disolvente orgánico (típicamente DCM o EtOAc), se lavó con agua o ácido acuoso (típicamente HCl o KHSO_4 acuoso), se secó sobre el agente de secado (típicamente Na_2SO_4 o K_2CO_3), se filtró y se evaporó.

40 Método de separación C

El producto en bruto se disolvió en disolvente orgánico (típicamente DCM o EtOAc) y se añadió una solución de HCl en disolvente (típicamente EtOAc o Et_2O) y los disolventes se evaporaron o el sólido precipitado se filtró.

45 Método de separación D

El sólido precipitado se filtró, se lavó o se recrystalizó en el disolvente definido o mezcla de disolventes para dar el compuesto del título.

50

Método de separación E

El producto en bruto se eluyó a través de una columna (SiO₂ comercial o instrumentos CombiFlash junto con columnas Redisep desechables de Teledyne ISCO) con mezcla de disolvente, típicamente EtOAc en heptano o MeOH en DCM que contenía eventualmente trietil amina, amoniaco u otro modificador básico, de la relación 0/100/0 a 45/45/10, típicamente 5/94/1.

Método de separación F

La mezcla de reacción se aplicó a una columna de intercambio iónico ácida y la columna se lavó con MeOH. El compuesto se eluyó con MeOH que contenía NH₃ acuoso al 10 %, trietilamina o una base amina similar, se filtró y se evaporó.

Método de separación G

El producto en bruto se eluyó a través de una columna de fase inversa (típicamente instrumento combiFlash junto con columnas desechables Redisep Rf 18 de Teledyne ISCO) con mezcla de disolvente. Típicamente, se usó un gradiente de agua/acetonitrilo o metanol con amoniaco al 0,1 % o ácido fórmico.

Método de separación H

La separación se realizó con HPLC preparativa con un sistema de purificación Agilent HPLC/UV equipado con una columna Chiracel 1A o una columna OD-H. Típicamente, se usó una realización isocrática de isopropanol/heptanos o hexanos de la relación 70/30 a 99/1 con dietilamina al 0,1 % o TFA al 0,1 % como eluyente.

Método de separación I

El residuo se recogió en una solución acuosa básica (típicamente NH₄OH, NaHCO₃ o NaOH) y la solución se lavó con disolvente orgánico (típicamente EtOAc, DCM o Et₂O). Después, la fase acuosa se hizo ácida mediante la adición de ácido (típicamente HCl) y se extrajo con disolvente orgánico (típicamente Et₂O, EtOAc o DCM). El extracto se secó (típicamente Na₂SO₄ o K₂CO₃), se filtró y se evaporó.

Método de separación J

El residuo se recogió en una solución acuosa ácida (típicamente HCl) y la solución se lavó con disolvente orgánico (típicamente EtOAc, DCM o Et₂O). Después, la fase acuosa se hizo básica mediante la adición de una solución acuosa básica (típicamente NH₄OH, NaHCO₃ o NaOH) y se extrajo con disolvente orgánico (típicamente Et₂O, EtOAc o DCM). El extracto se secó (típicamente Na₂SO₄ o K₂CO₃), se filtró y se evaporó.

Método de separación K

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en MeOH. Ésta se aplicó a una columna pre-lavada (MeOH) de tiourea. El compuesto se eluyó con MeOH y se evaporó.

Método de separación L

Los enantiómeros se separaron con un sistema de purificación HPLC preparativa/UV equipado con una columna Phenomenex LUX amilasa-2. Típicamente, se usó una realización isocrática de n-hexano/etanol/ácido fórmico, 70/30/0,1, como eluyente y las fracciones se acidificaron inmediatamente después de la recogida con HCl acuoso.

Método de separación M

La separación se realizó con un sistema de HPLC de fluidos supercríticos preparativa Thar SFC 80 típicamente equipado con una columna Chiralpak AD-H. Típicamente, se usó una realización isocrática de 93/7 o 90/10 de carbodioxano/metanol como eluyente.

Preparación de los compuestos de la invención**Ejemplo 1: 2-(5-Metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol****Método de síntesis A****Método de síntesis A1: Ácido 5-metilisocroman-1-carboxílico**

La mezcla de 2-(2-metilfenil)etanol (2 g), TFA (10 ml) y ácido 2,2-dihidroxiacético (1,5 g) se calentó a reflujo durante 23 h y los volátiles se evaporaron. El método de separación I produjo el compuesto del título (2,6 g) en forma de un

sólido de color blanquecino. Como alternativa, puede usarse ácido sulfúrico en ciclación.

Método de síntesis A2: 5-metilisocroman-1-carboxilato de metilo

- 5 La mezcla de ácido 5-metilisocroman-1-carboxílico (1 g), metanol (20 ml) y cloruro de trimetilsililo (2 ml) se agitó durante 1,5 h y los volátiles se evaporaron. El método de separación E produjo el compuesto del título (0,5 g) en forma de un aceite de color amarillento. Como alternativa, puede usarse ácido sulfúrico en lugar de cloruro de trimetilsililo.

10 Método de síntesis A3: 2-(5-Metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

- En una solución enfriada en un baño de hielo de 10 minutos y agitada de etilendiamina (0,29 ml), trimetilaluminio (sol. 2 M de heptano, 2,2 ml) y tolueno (10 ml) se añadió la mezcla de 7-bromoisocroman-1-carboxilato de metilo (0,5 g) y tolueno (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Se añadieron agua (2 ml), metanol (5 ml) y DCM (5 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min y el precipitado se eliminó por filtración. Los productos orgánicos se evaporaron y el compuesto del título (0,38 g) se aisló con el método de separación D (2-metoxi-2-metilpropano/MeOH).

- 15 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,16 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,20 (ddd, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,84 (td, 2H), 3,39 (s a, 2H), 3,03 (ddd, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,30 (s, 3H).

20 Ejemplo 2: 2-(5-Bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

- El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-bromofenil)etanol (200 mg) usando el procedimiento del método de síntesis A y los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 80 mg).

- 25 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,45 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,99 - 7,10 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,19 (ddd, 1H), 3,67 - 3,84 (m, 5H), 2,69 - 2,93 (m, 2H).

Ejemplo 3: 2-(1,5-Dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

- 30 La mezcla de NaH (0,77 g), 5-metilisocroman-1-carboxilato de metilo (3 g, método de síntesis A) y THF (40 ml) se agitó durante 75 min a temperatura de baño de hielo, se añadió yodometano (2,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El intermedio 1,5-dimetilisocroman-1-carboxilato de metilo (2,5 g) se purificó con el método de separación A y el compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del método de síntesis A etapa 3 y el método de separación D (2-propanol/heptanos). (Rendimiento 1,0 g).

- 35 ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7,00 - 7,18 (m, 3H), 3,99 (t, 2H), 3,54 (s a, 4H), 2,62 - 2,87 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,70 (s, 3H).

Ejemplo 4: 2-(5-Cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

40 Método de síntesis B

- La mezcla de 2-(2-clorofenil)etanol (1,0 g), 2,2-dietoxiacetato de etilo (1,7 g), cloruro de titanio (IV) (2,0 ml) y 1,2-dicloroetano (15 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. El intermedio 5-cloroisocroman-1-carboxilato de etilo se purificó con los métodos de separación B y E (0,41 g) y el compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del método de síntesis A3. Puede usarse dietileterato de trifluoruro de boro alternativo en lugar de cloruro de titanio (IV). (Rendimiento 0,36 g).

- 45 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,20 - 7,40 (m, 2H, CHCl_3), 7,09 - 7,20 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,23 (ddd, 1H), 3,77 - 4,00 (m, 3H), 3,28 - 3,51 (m, 2H), 2,77 - 3,01 (m, 2H).

50 Ejemplo 5: 1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-carbonitrilo

- Una mezcla de 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (50 mg), dicianocinc (25 mg), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (3 mg) y DMF (2 ml) se agitó en un reactor para microondas a 160 °C durante 30 minutos. El compuesto del título se purificó con los métodos de separación F y G. (Rendimiento de 22 mg).

- 55 ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7,63 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 4,26 (ddd, 1H), 3,92 (ddd, 1H), 3,51 - 3,72 (m, 4H), 3,07 - 3,22 (m, 1H), 2,89 - 3,03 (m, 1H).

Ejemplo 6: 2-(5-Alilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

60 Método de síntesis C

- A una mezcla de 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (50 mg), aliltributilestaño (69,9 mg), CsF (70,6 mg) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,24 mg) se le añadieron dioxano (2 ml) y DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 y se calentó en un horno microondas durante 30 min a 160 °C. El compuesto del título se purificó aplicando los métodos F y G. (Rendimiento de 5,8 mg).

- 65 ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 6,96 - 7,21 (m, 3H), 5,94 (ddt, 1H), 4,92 - 5,08 (m, 2H), 4,22 (ddd, 1H), 3,81 (ddd, 1H), 3,52

(s, 4H), 3,34 - 3,35 (m, 2H), 2,93 (ddd, 1H), 2,72 (dt, 1H).

Ejemplo 7: 2-(5-Vinilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (100 mg) usando el procedimiento del método de síntesis C y se purificó con los métodos de separación F y G. (Rendimiento de 5 mg). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,38 - 7,48 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 1H, CHCl₃), 6,80 - 7,05 (m, 2H), 5,74 (dd, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,25 (ddd, 1H), 3,50 - 3,85 (m, 5H), 2,80 - 3,10 (m, 1H), 2,72 - 2,85 (m, 1H).

10 Ejemplo 8: 2-(5-Etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

Método de síntesis D

- 15 A una mezcla de 2-(5-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (100 mg), ácido etilborónico (56,2 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio (II), complejo con CH₂Cl₂ (1:1) (13 mg) y CsF (108 mg) se le añadieron dioxano (4 ml) y DMF (1 ml). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó en un horno microondas durante 30 min a 100 °C y durante 30 min a 150 °C. El compuesto del título se purificó por los métodos de separación J y G. (Rendimiento de 6,1 mg).

- 20 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 6,96 - 7,17 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 4,24 (ddd, 1H), 3,77 - 3,89 (m, 1H), 3,49 - 3,69 (m, 4H), 2,87 - 3,01 (m, 1H), 2,73 (dt, 1H), 2,63 (c, 2H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 8 sal HCl: Clorhidrato de 2-(5-Etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol Método de formación de sal A

- 25 Al compuesto del ejemplo 8 (1 g) en etanol (15 ml) se le añadió hidrogenocloruro 4 M en dioxano (160 mg) y la mezcla se calentó a reflujo, se dejó enfriar y se evaporó, produciendo el compuesto del título (1,1 g). Pueden usarse otros disolventes alternativos, temperaturas y fuentes de hidrogenocloruro, o el producto se puede filtrar de la solución o lavarse con otros disolventes orgánicos.

- 30 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 10,72 (s, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 3H), 5,91 (s, 1H), 4,16 - 4,21 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 5H), 2,89 - 2,96 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,60 (c, 2H), 1,51 (tr, 3H).

Ejemplo 8 Sal sulfato: Sulfato de 2-(5-Etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

Método de formación de sal B

- 35 Al compuesto del ejemplo 8 (1,5 g) en etanol (30 ml) se le añadió ácido sulfúrico (440 mg) en etanol (7,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo, se dejó enfriar, se evaporó y se lavó con acetona produciendo el compuesto del título (1,4 g). Pueden usarse otros disolventes y temperaturas alternativas, o el producto se puede filtrar de la solución o lavarse con otros disolventes orgánicos.

- 40 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 7,13 - 7,25 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,08 - 4,19 (m, 1H), 3,71 (s a, 4H), 3,78 - 3,93 (m, 1H), 2,78 - 2,90 (m, 1H), 2,68 - 2,78 (m, 1H), 2,59 (c, 2H), 1,07 - 1,21 (m, 3H).

Ejemplo 8 Sal fumarato: Fumarato de 2-(5-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

45 Método de formación de sal C

- Al compuesto del ejemplo 8 (2,3 g) en etanol (15 ml) se le añadió ácido fumárico (1,16 g) en etanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo, se dejó enfriar, se evaporó y se lavó con TBME produciendo el compuesto del título (3,0 g). Pueden usarse otros disolventes y temperaturas alternativas, o el producto se puede filtrar de la solución o lavarse con otros disolventes orgánicos.

- 50 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 7,15 - 7,20 (m, 2H), 7,05 - 7,09 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,14 - 4,19 (m, 1H), 3,80 - 3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 4 H), 2,83 - 2,91 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 1,15 (tr, 3H).

Ejemplo 9: 1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-ol

- 55 Una mezcla de 2-(5-bromoisocroman-1-y)-4,5-dihidro-1H-imidazol (720 mg), bis(pinacolato)diboro (715 mg) bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (39 mg), acetato de potasio (503 mg), dioxano (9 ml) y DMF (0,75 ml) se agitó en una atmósfera inerte en un reactor para microondas a 160 °C durante 30 minutos. Se añadió más cantidad de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (21 mg) y el calentamiento continuó durante 15 minutos. El intermedio 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (680 mg) se purificó con el método de separación A y se agitó con EtOAc (2 ml), agua (2 ml) y peróxido de hidrógeno (35 %, 0,07 ml) a una temperatura de baño de hielo durante 2 h. El compuesto del título se purificó con los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 45 mg). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 9,44 (s, 1H), 6,78 - 7,08 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 3,70 - 3,78 (m, 1H), 3,18 - 3,42 (m, 4H, H₂O), 2,53-2,69 (m, 2H).

65

Ejemplo 10: (1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-il)metanol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (50 mg) y (tributylestannil)metanol (86 mg) usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10,28 mg) como catalizador, y el procedimiento del método de síntesis C y los métodos de separación F y G. (Rendimiento de 6,2 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,31 (d, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,22 (td, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,54 - 3,69 (m, 4H), 2,93 - 3,05 (m, 1H), 2,75 - 2,86 (m, 1H).

Ejemplo 11: 2-(5-Bromo-1-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

La mezcla de NaH (0,024 g), 5-bromoisocroman-1-carboxilato de etilo (0,2 g, método de síntesis B) y THF (5 ml) se agitó durante 90 min a la temperatura del baño de hielo, se añadió yodometano (0,06 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El intermedio 5-bromo-1-metilisocroman-1-carboxilato de etilo (0,11 g) se purificó con el método de separación A, y el compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del método de síntesis A3 y el método de separación E (DCM/EtOAc/Et₃N). (Rendimiento 0,07 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,45 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,41 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 4,70 - 5,20 (s a, 1H), 3,94 - 4,05 (m, 2H), 3,22 - 3,87 (m, 2H), 2,83 - 2,87 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 12: 2-((3R)-5-cloro-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(2-clorofenil)butan-2-ol (400 mg) usando el procedimiento de métodos de síntesis B y A3. El Intermedio 5-cloro-3-etilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo se purificó con los métodos de separación B (EtOAc/Heptano) y E. (Rendimiento de 235 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,28 - 7,43 (m, 1H), 7,11 - 7,26 (m, 2H), 6,12 (s a, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,53 - 3,80 (m, 3H), 3,12 - 3,29 (m, 2H), 2,73 - 2,92 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

Ejemplo 13: 1-(1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-1-metilisocroman-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol, isómero de elución más lento

A una solución de 2-(5-bromo-1-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (Ejemplo 2, 0,075 g) en 2 ml de THF se le añadieron 0,33 ml de una solución de terc-butil litio en pentano (1,7 M) a -78 °C seguido de la adición de 1,2 ml de una solución 20,8 M de trimetilacetaldehído en THF. Después de agitar a -78 °C durante 15 min, la reacción se interrumpió con hielo. El compuesto del título se aisló con los métodos de separación A y G. (Rendimiento de 0,003 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,43 - 7,45 (m, 1H), 7,34 - 7,36 (m, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,88 - 4,05 (m, 2H), 3,61 (s a, 4H), 2,84 - 2,91 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Ejemplo 14: 1-(1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-1-metilisocroman-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol, isómero de elución más rápido

El compuesto del título se aisló en la síntesis del ejemplo 13 con los métodos de separación A y G. (Rendimiento de 0,007 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,46 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,18 - 7,35 (m, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,59 - 3,81 (m, 3H), 2,81 - 3,02 (m, 2H), 2,05 (d, 1H), 1,89 (s, 3H), 0,86 - 1,05 (m, 9H).

Ejemplo 15: 2-(5-Etinilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

A una solución desgasificada de 2-(5-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (300 mg) en Et₃N (10 ml) y etiniltrimetilsilano (210 mg) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina) -paladio (37 mg). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó en un horno microondas durante 60 min a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por el método de separación K. Se añadió K₂CO₃ a la reacción en bruto (en MeOH) y la mezcla se agitó durante 4 h a ta. El compuesto del título se aisló mediante un método de separación G. (Rendimiento de 6,2 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,00 - 3,73 (m, 4H), 3,08 - 2,93 (m, 2H).

Ejemplo 16: 2-((3R)-3-etil-5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**Etapas 1: (R)-1-(2-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol**

Se disolvió 2-yodobenzotrifluoruro (3 g) en THF (18 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 13,23 ml) a la mezcla de reacción. Después de 1 h, se añadió (R)-(+)-1,2-epoxibutano (1,4 ml) en THF (18 ml). La temperatura de reacción se aumentó lentamente a ta. La mezcla se vertió en hielo-agua (100 ml), y el producto se extrajo con heptano. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El compuesto del título se obtuvo por el método de separación E. (Rendimiento de 1,05 g).

Etapas 2: 2-((3*R*)-3-etil-5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-1-(2-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol (570 mg) usando el procedimiento de métodos de síntesis B y A3. El Intermedio 5-trifluorometil-3-etilisocroman-1-carboxilato de (3*R*)-etil se purificó con los métodos de separación B (EtOAc/Heptano) y E. (Rendimiento de 360 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,59 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,46 - 3,72 (m, 5H), 2,98 (d, 1H), 2,82 (dd, 1H), 1,59 - 1,84 (m, 2H), 0,97 - 1,18 (m, 3H).

Ejemplo 17: 2-(5-Metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**Método de síntesis E**

A una mezcla de 2-(5-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (200 mg), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (5,31 mg), acetato de paladio (II) (3,19 mg) y Cs₂CO₃ (348 mg) se le añadieron metanol (1 ml) y tolueno (2 ml). La mezcla se desgasificó con N₂ y después se calentó durante 40 min a 120 °C y 30 min a 130 °C. Como alternativa, pueden aplicarse otros complejos Pd-ligando y condiciones de reacción en la formación de C-O. El compuesto del título se purificó por usando los métodos de separación E y G. (Rendimiento de 5 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,14 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,34 (s, 0,3H), 4,16 - 4,31 (m, 1H), 3,74 - 3,89 (m, 4H), 3,50 - 3,68 (m, 4H), 2,61 - 2,90 (m, 2H).

Ejemplo 17 sal HCl: Clorhidrato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 17 (263 mg) como se ha descrito en el ejemplo 8 (Et₂O, rendimiento de 148 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,28 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,12 - 4,19 (m, 1H), 3,99 (s a, 4H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,78 - 2,84 (m, 2H).

Ejemplo 17 Sal sulfato: Sulfato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 17 (50 mg) como se ha descrito en el ejemplo 8 (EtOH, rendimiento de 41,5 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 9,37-10,57 (a, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,03 - 4,20 (m, 1H), 3,85-3,94 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 2,65 - 2,79 (m, 2H).

Ejemplo 17 Sal hemifumarato: Hemifumarato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 17 (50 mg) como se ha descrito en el ejemplo 8 (EtOH, rendimiento de 38 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,16 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,07 - 4,16 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 4H), 3,40-4,75 (s a, 4H), 2,58 - 2,75 (m, 2H).

Ejemplo 18: 2-(5-Yodoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-yodofenil)etanol (1,5 g) usando el procedimiento del método de síntesis B y el método de separación D. (Rendimiento de 510 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,72 - 7,84 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,21 (ddd, 1H), 3,83 (ddd, 1H), 3,46 - 3,68 (m, 4H), 2,80 - 2,95 (m, 1H), 2,56 - 2,74 (m, 1H).

Ejemplo 19: 2-((3*R*)-3-metil-5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-1-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-ol (570 mg) usando el procedimiento de métodos de síntesis B y A3. El material de partida (*R*)-1-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-ol (1,0 g) se preparó a partir de 2-yodobenzotrifluoruro y óxido de (*R*)-(+)-propileno de una manera similar a la descrita en el ejemplo 16. El Intermedio 5-trifluorometil-3-etilisocroman-1-carboxilato de (3*R*)-etil se purificó con los métodos de separación B (EtOAc/Heptano) y E. (Rendimiento de 340 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,59 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,83 - 3,97 (m, 1H), 3,49 - 3,72 (m, 4H), 2,99 (d, 1H), 2,82 (dd, 1H), 1,25 - 1,48 (m, 3H).

Ejemplo 20: 2-(5-Bromo-4-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-bromofenil)propan-1-ol (1,55 g) usando el procedimiento del método de síntesis B y el método de separación E. (Rendimiento de 70 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,43 - 7,55 (m, 1H), 7,27 (d, 0,6H), 7,04 - 7,15 (m, 1,4H), 5,34 (s, 0,5H), 3,98 - 4,10 (m, 1H), 3,75 - 3,92 (m, 1H), 3,53 - 3,67 (m, 4H), 2,94 - 3,06 (m, 1H), 1,45 (d, 1,9H), 1,33 (d, 1,1H).

Ejemplo 21: 2-(1,5-Dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, isómero de elución más rápido

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (Ejemplo 3, 70 mg) usando el procedimiento del método de separación H. (Rendimiento de 22 mg). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,19 - 7,40 (m, 1H, CHCl₃), 7,02 - 7,19 (m, 2H), 3,90 - 4,15 (m, 2H), 2,66 - 2,81 (m, 2H), 2,24 (m, 3H), 1,79 (s, 3H).

Ejemplo 22: 2-(1,5-Dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, isómero de elución más lento

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (Ejemplo 3, 70 mg) usando el procedimiento del método de separación H. (Rendimiento de 9 mg). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,21 - 7,36 (m, 1H, CHCl₃), 7,01 - 7,18 (m, 2H), 3,91 - 4,15 (m, 2H), 2,60 - 2,83 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

Ejemplo 23: 2-((3R)-1,3,5-trimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 3,5-dimetilisocroman-1-carboxilato de (3R)-metilo (454 mg, intermedio del ejemplo 33) usando el procedimiento del ejemplo 11 y el método de separación E (DCM/EtOAc/Et₃N). (Rendimiento 232 mg).
¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,12 - 7,23 (m, 1H), 6,93 - 7,12 (m, 2H), 6,15 (s, 0,5H), 5,83 (s, 0,5H), 3,87 - 4,02 (m, 0,5H), 3,61 - 3,86 (m, 1H), 3,40 - 3,61 (m, 1,5H), 3,04 - 3,29 (m, 2H), 2,53 - 2,71 (m, 1H), 2,27 - 2,48 (m, 1H), 2,18 (s, 1,5H), 2,16 (s, 1,5H), 1,64 (s, 1,5H), 1,56 (s, 1,5H), 1,23 - 1,38 (m, 3H).

Ejemplo 24: 2-(5-Ciclopropilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

La mezcla de 2-(5-bromo-1-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (Ejemplo 11, 0,15 g), carbonato sódico (0,27 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g), ácido ciclopropilborónico (0,09 g), agua (1 ml), y acetonitrilo (2 ml) se calentó en un horno microondas a 120 °C durante 15 min. El compuesto del título se purificó con los métodos de separación A y G. (Rendimiento de 8 mg).
¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,26 - 7,28 (d, 1H), 7,11 - 7,15 (tr, 1H), 6,92 - 6,94 (d, 1H), 4,03 - 4,06 (m, 2H), 3,62 (s a, 4H), 2,95 - 2,98 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 0,87 - 0,96 (m a, 2H), 0,58 - 0,69 (m a, 2H).

Ejemplo 25: 2-(3,5-Dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 1-o-tolilpropan-2-ol (800 mg) usando el procedimiento del método de síntesis B y los métodos de separación E y D. (Rendimiento de 19,2 mg).
¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 6,98 - 7,11 (m, 3H), 5,43 (s, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,49 - 3,67 (m, 4H), 2,64 - 2,76 (m, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,39 (d, 3H).

Ejemplo 26: 2-(5-Cloro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-clorofenil)propan-2-ol (1,0 g) usando el procedimiento del método de síntesis A y los métodos de separación A y D (Et₂O, heptano). (Rendimiento 0,077 g).
¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,14 - 7,23 (m, 2H), 6,23 (s a, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,83 - 3,91 (m a, 1H), 3,43 (s a, 4H), 2,82 - 2,89 (m, 1H), 2,46 - 2,53 (m, 1H), 1,29 - 1,34 (dd, 3H).

Ejemplo 27: 2-(3-Etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 1-o-tolilbutan-2-ol (1 g) usando el procedimiento del método de síntesis B y los métodos de separación E y D. (Rendimiento de 16,4 mg).
¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 6,93 - 7,11 (m, 3H), 5,41 (s, 1H), 3,45 - 3,72 (m, 6H), 2,71 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,17 - 2,26 (m, 3H), 1,62 - 1,78 (m, 2H), 0,98 - 1,14 (m, 3H).

Ejemplo 28: 2-(5-Cloro-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

La mezcla de NaH (0,36 g), 5-cloro-3-metilisocroman-1-carboxilato de metilo (1,1 g, método de síntesis A) y THF (20 ml) se agitó 60 min a la temperatura del baño de hielo, se añadió yodometano (0,9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El intermedio 5-cloro-1,3-dimetilisocroman-1-carboxilato de metilo (0,95 g) se purificó con el método de separación A y el compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del método de síntesis A y el método de separación A. (Rendimiento de 0,1 g).
¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,16 - 7,33 (m, 3H), 6,14 (s a, 1H), 3,72 - 4,02 (m a, 1H), 3,40 - 3,47 (s a, 2H), 2,76 - 2,86 (s a, 1H), 2,35 - 2,54 (m a, 1H), 1,60 - 1,66 (d, 3H), 1,30 - 1,32 (dd, 3H).

Ejemplo 29: 2-(5-Bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-bromofenil)propan-2-ol (2,5 g) usando el procedimiento del método de síntesis A (se usó el 43 % de 5-bromo-3-metil-isocroman-1-carboxilato de metilo preparado en la última etapa) y el método de separación D. (Rendimiento de 447 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,42 - 7,55 (m, 1H), 7,24 (d, 0,8H), 7,02 - 7,17 (m, 1,2H), 5,41 (s, 0,7H), 4,08 (s, 0,2H), 3,81 - 3,95 (m, 0,8H), 3,50 - 3,70 (m, 4H), 2,82 - 2,93 (m, 1H), 2,40 - 2,64 (m, 1H), 1,38 - 1,44 (m, 2,3H), 1,34 (d, 0,7H).

Ejemplo 30: 2-(1,3,5-Trimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

5 El compuesto del título se preparó a partir de 1-*o*-tolilpropan-2-ol (0,9 g) usando la metodología que se ha descrito en el ejemplo 12 con la excepción del uso de los métodos de separación A y D (Et₂O y heptanos) en la etapa de síntesis final. (Rendimiento 0,012 g). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,27 - 7,29 (d, 1H), 7,13 - 7,17 (tr, 1H), 7,05 - 7,07 (d, 1H), 4,85 (s a, 1H), 3,82 - 3,90 (m, 1H), 3,64 (s a, 4H), 2,59 - 2,64 (m, 1H), 2,44 - 2,51 (m, 1H), 2,21 - 2,23 (m, 10 3H), 1,72 (s, 3H), 1,37 - 1,38 (d, 3H).

Ejemplo 31: 2-(5-Bromo-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

15 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-bromofenil)propan-2-ol (2,5 g) usando el procedimiento del método de síntesis A. Después de las primeras dos etapas, el 43 % (500 mg) del 5-bromo-3-metil-isocroman-1-carboxilato de metilo preparado se disolvió en THF (5 ml). Se añadió NaH (140 mg) a la solución y después la mezcla se agitó a la temperatura del baño de hielo. Después de 60 min, se añadió yodometano (0,325 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El intermedio 5-bromo-1,3-dimetilisocroman-1-carboxilato de metilo se purificó con los métodos de separación A y E (168 mg) y el compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del método de síntesis A (etapa 3) y el método de separación D. (Rendimiento de 24 mg).

20 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,41 - 7,54 (m, 1H), 7,25 - 7,37 (m, 1H), 7,03 - 7,17 (m, 1H), 4,04 (ddd, 0,2H), 3,76 - 3,90 (m, 0,8H), 3,44 - 3,64 (m, 4H), 2,78 - 2,95 (m, 1H), 2,37 - 2,62 (m, 1H), 1,74 (s, 0,6H), 1,68 (s, 2,4H), 1,32 - 1,41 (m, 3H).

Ejemplo 32: 2-((3*R*)-5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

25 El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-1-(2-bromofenil)propan-2-ol (400 mg) usando el procedimiento del método de síntesis A y el método de separación D (heptano). (Rendimiento 75 mg).

30 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,49 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,02 - 7,18 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,76 - 3,97 (m, 1H), 3,51 - 3,72 (m, 5H), 2,75 - 2,96 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 1,22 - 1,51 (m, 3H).

Ejemplo 33: 2-((3*R*)-5-cloro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

35 El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-1-(2-clorofenil)propan-2-ol (0,3 g) usando el procedimiento del método de síntesis A y los métodos de separación A y D (Et₂O y heptano). (Rendimiento 0,03 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,35 - 7,37 (d, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 6,14 (s a, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,83 - 3,91 (m, 1H), 3,6 (m a, 2H), 3,10 - 3,30 (s a, 2H), 2,82 - 2,86 (d, 1H), 2,46 - 2,53 (d, 1H), 1,33 - 1,34 (d, 3H).

Ejemplo 34: 2-((3*S*)-5-cloro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

40 El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-1-(2-clorofenil)propan-2-ol (0,3 g) usando el procedimiento del método de síntesis A y los métodos de separación A y E (Et₂O y heptano). (Rendimiento 0,03 g).

45 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,34 - 7,36 (d, 1H), 7,28 - 7,30 (d, 1H), 7,11 - 7,15 (tr, 1H), 5,54 (s a, 1H), 3,86 - 3,94 (m, 1H), 3,56 - 3,76 (m a, 4H), 2,89 - 2,94 (dd, 1H), 2,54 - 2,61 (m, 1H), 1,37 - 1,43 (m, 3H).

Ejemplo 35: 2-((3*S*)-5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

50 El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-1-(2-bromofenil)propan-2-ol (200 mg) usando el procedimiento del método de síntesis A y los métodos de separación D (Et₂O) y G. (Rendimiento de 23 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,38 - 7,60 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,03 - 7,18 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,03-4,13 (m, 0,3H), 3,79 - 3,98 (m, 0,7H), 3,43 - 3,71 (m, 4H), 2,81 - 2,97 (m, 1H), 2,58 (dd, 0,7H), 2,46 (dd, 0,3H), 1,34 - 1,40 (m, 3H).

Ejemplo 36: 2-((3*R*)-3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

55 El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-*o*-tolilpropan-2-ol (400 mg) usando el procedimiento del método de síntesis A y el método de separación E. (Rendimiento de 40 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 6,99 - 7,11 (m, 3H), 5,43 (s, 1H), 3,88 (ddd, 1H), 3,53 - 3,66 (m, 4H), 2,72 (dd, 1H), 2,47 - 2,61 (m, 1H), 1,39 (d, 3H).

Ejemplo 37: 2-((3*S*)-3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

60 El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-*o*-tolilpropan-2-ol (400 mg) usando el procedimiento del método de síntesis A y los métodos de separación E y D. (Rendimiento de 40 mg).

65 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 6,99 - 7,13 (m, 3H), 5,43 (s, 1H), 3,82 - 3,93 (m, 1H), 3,53 - 3,66 (m, 4H), 2,66 - 2,79 (m, 1H), 2,48 - 2,62 (m, 1H), 1,39 (d, 3H).

Ejemplo 38: 2-(5-Metoxi-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (200 mg) usando el procedimiento del método de síntesis E y los métodos de separación K y G. (Rendimiento de 5,8 mg).

- 5 ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7,07 - 7,18 (m, 1H), 6,76 - 6,87 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 3,76 - 3,87 (m, 4H), 3,55 - 3,67 (m, 4H), 2,83 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 1,31 - 1,41 (m, 3H).

Ejemplo 39: 2-(5-Etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (200 mg) usando el procedimiento del método de síntesis D y los métodos de separación J y G. (Rendimiento de 18,4 mg).

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7,04 - 7,14 (m, 2,6H), 6,96 - 7,01 (m, 0,4H), 5,45 (s, 0,7H), 4,11 (s, 0,2H), 3,87 (ddd, 0,8H), 3,51 - 3,66 (m, 4H), 2,75 - 2,89 (m, 1H), 2,54 - 2,70 (m, 3H), 1,37 - 1,43 (m, 2,3H), 1,33 (d, 0,7H), 1,20 (t, 3H).

15 Ejemplo 40: 2-(5-Bromo-3-propilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-bromofenil)pentan-2-ol (solamente se usó el 50 % del éster preparado en la última etapa) usando el procedimiento del método de síntesis B (catalizador de ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). (Rendimiento 400 mg).

- 20 ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7,41 - 7,54 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,74 (td, 1H), 3,50 - 3,68 (m, 4H), 2,85 (d, 1H), 2,58 (dd, 1H), 1,45 - 1,75 (m, 4H), 0,92 - 1,04 (m, 3H).

Ejemplo 41: 2-(5-Isopropilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

25 A una solución de 2-(5-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (0,25 g, método de síntesis A), acetato de paladio (II) (0,01 g), tri-terc-butilfosfina (0,044 ml) y tolueno (3 ml) a una temperatura de baño de hielo se le añadieron 6,22 ml de cinc bromuro de isopropilo 0,5 M en THF, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico diluido, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se hizo alcalina con NaOH 1 M, y se purificó con los métodos de separación A y G para producir el compuesto del título.

- 30 (Rendimiento 2 mg). ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,20 (s a, 3H), 5,48 (s, 1H), 4,22 - 4,27 (m, 1H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,63 (s a, 4H), 3,05 - 3,12 (m, 1H), 2,91 - 2,99 (m, 1H), 2,75 - 2,80 (m, 1H), 1,21 - 1,23 (m, 6H).

Ejemplo 42: 2-(5-Fluoroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-fluorofenil)etanol (0,4 g) usando el procedimiento del método de síntesis B. El producto final se purificó por lavado del residuo de evaporación con agua fría. (Rendimiento 0,09 g).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,17 - 7,23 (m, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 2H), 6,31 (s a, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,10 - 4,15 (m, 1H), 3,79 - 3,85 (m, 1H), 3,43 - 3,75 (s a, 2H), 3,09 - 3,30 (s a, 2H), 2,67 - 2,83 (m, 2H).

40

Ejemplo 43: 2-(5-Bromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-bromofenil)butan-2-ol (600 mg) usando el procedimiento del método de síntesis B (se usó dietileterato de trifluoruro de boro en lugar de cloruro de titanio (IV)) y el método de separación D. (Rendimiento de 480 mg). ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7,40 - 7,53 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (c, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,52 - 3,70 (m, 5H), 2,80 - 2,92 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 1,56 - 1,80 (m, 2H), 0,99 - 1,10 (m, 3H).

45

Ejemplo 44: 2-((3R)-5-metoxi-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

50 El compuesto del título se preparó a partir de 2-((3R)-5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (200 mg) usando el procedimiento del método de síntesis E (con 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo) y los métodos de separación J y G. (Rendimiento de 31,4 mg).

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7,08 - 7,20 (m, 1H), 6,79 - 6,85 (m, 1,7H), 6,73 - 6,75 (d, 0,3H), 5,40 (s, 0,7H), 4,07 - 4,10 (m, 0,2H), 3,80 - 3,92 (m, 3,8H), 3,46 - 3,68 (m, 4H), 2,74 - 2,90 (m, 1H), 2,28 - 2,47 (m, 1H), 1,35 - 1,41 (m, 2,3H), 1,31 (d, 0,7H).

55

Ejemplo 45: 2-((3R)-5-etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

60 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(2-etilfenil)propan-2-ol (2,2 g) usando el procedimiento del método de síntesis A. El intermedio 5-etil-3-metilisocroman-1-carboxilato de (3R)-metilo se purificó con el método de separación E. (Rendimiento de 146 mg).

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 7,01 - 7,21 (m, 3H), 5,44 (s, 1H), 4,06-4,17 (m, 0,15H), 3,77 - 3,96 (m, 0,85H), 3,49 - 3,69 (m, 4H), 2,75-2,91 (m, 1H), 2,54 - 2,69 (m, 3H), 1,26 - 1,46 (m, 3H), 1,19 (t, 3H).

65

Ejemplo 45 sal HCl: Clorhidrato de 2-((3R)-5-etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 45 (100 mg) como se ha descrito en el ejemplo 8 (IPA, rendimiento de 71 mg).

- 5 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 10,63 (s a, 2H), 7,13 - 7,38 (m, 2H), 6,94 - 7,13 (m, 1H), 5,87 (s a, 1H), 3,88 (s a, 4H), 3,61 - 3,74 (m, 1H), 2,66-2,82 (m, 1H), 2,42-2,65 (m, 1H), 2,14-2,32 (m, 3H), 1,60 - 1,83 (m, 2H), 0,79 - 1,07 (m, 3H).

Ejemplo 45 Sal hemifumarato: Hemifumarato de 2-((3R)-5-etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

- 10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 45 (940 mg) como se ha descrito en el ejemplo 8 (etanol, rendimiento de 1,16 g).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 6,97 - 7,20 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,59 (s, 0,7H), 5,49 (s, 0,3H), 4,04 - 4,08 (m, 0,3H), 3,80 - 3,92 (m, 0,7H), 3,59 (s a, 4H), 3,55 (s, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,56 - 2,63 (m, 1H), 1,26 - 1,37 (m, 3H), 1,15 (t, 3H).

15 Ejemplo 46: 2-(3-Etil-5-metoxisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-bromofenil)butan-2-ol (1,1 g) usando el procedimiento de métodos de síntesis B (se usó dietileterato de trifluoruro se usó en lugar de cloruro de titanio (IV)) y E (con 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo) (una reacción de acoplamiento de C-O se realizó para dar el intermedio 5-bromo-3-etilisocroman-1-carboxilato de etilo, solamente se usó el 60 % de la cantidad preparada en esta etapa). La reacción de acoplamiento de C-O produjo el ácido libre que se metiló adicionalmente (método de síntesis A) antes de la etapa de reacción final. El compuesto del título se obtuvo por concentración de la mezcla de reacción. (Rendimiento 186 mg).

- 20 ^1H RMN (CD $_3$ OD) δ ppm 7,12 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,48 - 3,69 (m, 5H), 2,73 - 2,90 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 1,70 (dt, 2H), 0,96 - 1,10 (m, 3H).

Ejemplo 47: 2-((3R)-3,5-dietilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**Etapa 1: (R)-1-(2-etilfenil)butan-1-ol**

- 30 El 1-bromo-2-etilbenceno (2,0 g) se disolvió en THF seco y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente n-BuLi 1,6 M (20,26 ml) a la mezcla de reacción y después la mezcla se agitó a -78 °C. Después de 1 h, se añadió (R)-(+)-1,2-epoxibutano (1,1 g) en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con hielo-agua y el producto se extrajo en heptanos, y finalmente se purificó usando el método de separación E produciendo el compuesto del título (1,1 g).

Etapa 2: 2-((3R)-3,5-dietilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(2-etilfenil)butan-1-ol (1,1 g) usando el procedimiento del método de síntesis A y el método de separación D. (Rendimiento de 660 mg).

- 40 ^1H RMN (CD $_3$ OD) δ ppm 6,99 - 7,19 (m, 3H), 5,43 (s, 1H), 3,49 - 3,68 (m, 5H), 2,74 - 2,86 (m, 1H), 2,55 - 2,66 (m, 3H), 1,54 - 1,79 (m, 2H), 1,19 (t, 3H), 0,95 - 1,11 (m, 3H).

Ejemplo 48: 2-((3R)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(o-tolil)butan-2-ol (463 mg) usando el procedimiento del método de síntesis B. Se usó dietileterato de trifluoruro de boro en lugar de cloruro de titanio (IV) y el intermedio 3-etil-5-metilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo se purificó usando el método de separación E. El compuesto del título se aisló usando el método de separación D con MTBE-Heptano como disolvente. (Rendimiento 287 mg).

- 50 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 6,95 - 7,12 (m, 3H), 5,98 (s a, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,49 - 3,81 (m, 3H), 3,20 (s a, 2H), 2,66 (d, 1H), 2,40 - 2,47 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,54 - 1,76 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

Ejemplo 48 sal HCl: Clorhidrato de 2-((3R)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

- 55 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 48 (100 mg) como se ha descrito en el ejemplo 8 (IPA, rendimiento de 72 mg).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 10,60 (s a, 2H), 7,15 - 7,28 (m, 2H), 7,03 - 7,14 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,90 (s a, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,55 - 2,70 (m, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,15 (t, 3H).

60 Ejemplo 48 Sal sulfato: Sulfato de 2-((3R)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 48 (1,5 g) como se ha descrito en el ejemplo 8 (etanol, rendimiento de 2,0g).

- 65 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 10,32 (s, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 7,00 - 7,02 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,87 - 3,93 (m, 5H), 2,74 (dd, 1H), 2,50-2,59 (m, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 2H), 1,10 (t, 3H), 1,01 (t, 3H).

Ejemplo 48 Sal hemifumarato: Hemifumarato de 2-((3R)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 48 (100 mg) como se ha descrito en el ejemplo 8 (etanol, rendimiento de 102,3 mg).

5 ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,09 - 7,19 (m, 2H), 6,99 - 7,07 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,60 (s, 0,7H), 5,50 (s, 0,3H), 4,05 - 4,08 (m, 0,3H), 3,81 - 3,92 (m, 0,7H), 3,60 (s, 4H), 2,77 (dd, 1H), 2,56 - 2,64 (m, 1H), 2,44 - 2,53 (m, 2H), 1,25 - 1,37 (m, 3H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 49: 2-((3R)-3-metil-5-(trifluorometoxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

10

Etapa 1: (R)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-ol

A una solución de trifluorometoxibenceno (5,29 ml) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (5,96 ml) en tetrahidrofurano (80 ml) a -78 °C se le añadió sec-butil litio (32 ml, solución 1,4 M) durante 50 minutos. Después de 2 horas, se añadió una solución enfriada (-78 °C) de óxido de (R)-(+)-propileno (4,20 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 15 minutos, seguido de dietileterato de trifluoruro de boro (1,89 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, después de lo cual se añadió una solución acuosa de H₂SO₄ (0,3 M, 50 ml) y agua (10 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después de lo cual se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo de evaporación se purificó por el método de separación E (acetato de etilo - heptano). (Rendimiento 1,40 g).

20 ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,24-7,44 (m, 4H), 4,67 (d, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 1,04 (d, 3H).

Etapa 2: 2-((3R)-3-metil-5-(trifluorometoxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

25

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-ol (110 mg) usando el procedimiento del método de síntesis B. Se usó dietileterato de trifluoruro de boro en lugar de cloruro de titanio (IV). (Rendimiento 36 mg). ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,31 - 7,16 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 0,25H), 4,94 - 4,83 (m, 0,75H), 3,70 - 3,54 (m, 4H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,59 (dd, 0,8H), 2,48 (dd, 0,3H), 1,40 (d, 2,4H), 1,34 (d, 0,9H).

30

Ejemplo 50: 2-((3R)-5-fluoro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(2-fluorofenil)propan-2-ol (170 mg) usando el procedimiento del método de síntesis B. Se usó dietileterato de trifluoruro de boro en lugar de cloruro de titanio (IV). El compuesto del título se purificó por trituración del producto en bruto con heptanos. (Rendimiento 67 mg).

35

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,22-7,14 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 0,1H), 3,93 - 3,83 (m, 0,9H), 3,70 - 3,52 (m, 4H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,56 (dd, 0,9H), 2,46 (dd, 0,1H), 1,40 (d, 2,6H), 1,33 (d, 0,5H).

40

Ejemplo 51: 2-(5-Etoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**Etapa 1: Ácido 5-etoxiisocroman-1-carboxílico**

La mezcla de 5-bromoisocroman-1-carboxilato de etilo (1,0 g, métodos de síntesis A1 y A2), carbonato de cesio (4,57 g), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (332 mg), yoduro de cobre (I) (134 mg) y etanol (10 ml) se calentó en un reactor para microondas a 160 °C. El metanol se evaporó y el compuesto del título se aisló y se purificó con el método de separación B. (Rendimiento de 400 mg).

45

Etapa 2: 2-(5-Etoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

50

El compuesto del título se preparó a partir de usando el procedimiento de métodos de síntesis A2 y A3 y se purificó con el método de separación D (heptano). (Rendimiento 150 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,11 (t, 1H), 6,80 (t, 2H), 4,11 - 4,26 (m, 1H), 4,05 (cd, 2H), 3,79 (td, 1H), 3,51 - 3,66 (m, 4H), 2,62 - 2,91 (m, 2H), 1,40 (t, 3H).

55

Ejemplo 52: 2-(5-Metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**Etapa 1: 4,4,4-Trifluoro-1-(o-tolil)butan-2-ol**

A una mezcla de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (0,271 g) en diclorometano/agua (15/0,5 ml) a 0 °C se le añadió nitrito sódico (0,166 g) y la solución de color amarillo resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió 2-o-tolilacetaldehído (0,134 g) seguido de tetracloruro de circonio (IV). Después de agitar durante 2 h a -78 °C, el enfriamiento se detuvo y se añadieron metanol (3 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos se secaron y se concentraron.

60

65 El residuo de evaporación (194 mg) se disolvió en metanol (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (44 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos. Se añadió una solución de K₂CO₃

(2 M, 5 ml) a la mezcla de reacción seguido de agua (5 ml) después de 5 min, y la solución resultante se extrajo con EtOAc: Los extractos se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por el método de separación E (EtOAc/heptano). (Rendimiento 121 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,23 - 7,12 (m, 4H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,45 - 2,27 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,86 (d, 1H).

Etapa 2: 2-(5-Metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 4,4,4-trifluoro-1-(o-tolil)butan-2-ol (121 mg) usando el procedimiento del método de síntesis B. Se usó dietileterato de trifluoruro de boro en lugar de cloruro de titanio (IV). El compuesto del título se purificó por el método de separación E (diclorometano-MeOH-NH₄OH). (Rendimiento 11 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,13 - 7,04 (m, 2,6H), 6,99 - 6,93 (m, 0,3H), 5,47 (s, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 0,3H), 4,15 - 4,07 (m, 0,7H), 3,63 - 3,51 (m, 4H), 2,87 - 2,46 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 53: 2-((3S)-5-metoxi-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-((3S)-5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (200 mg) usando el procedimiento del método de síntesis E (con 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triosopropil-1, 1'-fenilo) y el método de separación G. (Rendimiento de 16,3 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,10 - 7,24 (m, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 1,6H), 6,78 (d, 0,4H), 5,44 (s, 0,7H), 4,05 - 4,15 (m, 0,3H), 3,80 - 3,93 (m, 3,7H), 3,53 - 3,70 (m, 4H), 2,80 - 2,92 (m, 1H), 2,31 - 2,50 (m, 1H), 1,41 (d, 2,1H), 1,34 (d, 0,9H).

Ejemplo 54: 2-(5-(Furan-3-il)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

A una mezcla de 2-(2-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (100 mg), bis(tri-t-butilfosfina)paladio (9 mg), ácido furan-3-borónico (80 mg) y carbonato de cesio (202 mg) se le añadieron etilenglicol dimetil éter (4 ml), etanol (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y se calentó en un horno microondas durante 30 min a 100 °C. El compuesto del título se purificó aplicando los métodos J y G. (Rendimiento de 19 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,67 (m, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 1H), 7,10 - 7,33 (m, 3H), 6,49 - 6,70 (m, 1H), 4,18 (ddd, 1H), 3,71 - 3,84 (m, 1H), 3,55 - 3,67 (m, 4H), 2,97 - 3,19 (m, 1H), 2,64 - 2,81 (m, 1H).

Ejemplo 55: 2-(5-(Prop-1-in-1-il)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (100 mg) usando el procedimiento del método de síntesis C y los métodos de separación F y G. (Rendimiento de 3,7 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,27 (dd, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,34 (s, 0,2H), 4,22 (ddd, 1H), 3,83 (ddd, 1H), 3,59 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 56: 1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-carboxamida

La mezcla de 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-carbonitrilo (ejemplo 5, 75 mg), acetamida (39 mg), cloruro de cinc (45 mg), THF (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un reactor de microondas durante 50 segundos a 320 W. El compuesto del título se purificó aplicando el método A. (Rendimiento de 15 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 8,06 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,16 - 4,41 (m, 1H), 3,75 - 4,03 (m, 1H), 2,93 - 3,44 (m, 4H), 2,77 - 2,93 (m, 2H).

Ejemplo 57: 2-(3,7,8,9,10,10a-Hexahidro-1H-ciclohepta[de]isocromen-3-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il)metanol (300 mg) usando el procedimiento del método de síntesis A y los métodos de separación F y G. (Rendimiento de 3 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 6,96 - 7,24 (m, 3H), 5,32-5,48 (m, 1H), 3,74 - 4,03 (m, 3H), 3,39 - 3,60 (m, 4H), 2,65 - 2,98 (m, 2H), 1,84 - 2,11 (m, 2H), 1,52 - 1,82 (m, 2H), 1,19 - 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 58: 1-(1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-il)etanol, isómero de elución lenta

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (300 mg) usando el procedimiento del Ejemplo 13 y se purificó aplicando el método de separación G. (Rendimiento de 2 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,48 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 5,06 (c, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,74 (s, 4H), 2,96 (dt, 1H), 2,84 (dt, 1H), 1,78 (d, 3H).

Ejemplo 59: 2-(5,7-Dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2,4-dimetilfenil)etanol (0,5 g) usando el procedimiento del método de síntesis A. El intermedio ácido 5,7-dimetilisocroman-1-carboxílico se aisló usando el método de separación I y el intermedio 5,7-dimetilisocroman-1-carboxilato de metilo se purificó por el método de separación E. El compuesto del

título se aisló usando el método de separación G. (Rendimiento de 27 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 8,45 (s a, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,11 - 4,19 (m, 1H), 3,87 - 4,02 (m, 5H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 2,64 - 2,76 (m, 1H), 2,20 - 2,35 (m, 6H).

5 **Ejemplo 60: 2-(7-Bromo-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromo-2-metilfenil)etanol (4,5 g) usando el procedimiento del método de síntesis A (se usó 4-metilbencenosulfónico en metanol en la etapa A2), y se aisló usando el método de separación D con MTBE-heptano como disolvente. (Rendimiento 242 mg).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,32 (s a, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,09 (dt, 1H), 3,82 (ddd, 1H), 3,63 (dt, 2H), 3,18 - 3,27 (m, 2H), 2,57 - 2,72 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 61: 2-(7-Metoxi-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

15 El compuesto del título se preparó a partir de 7-metoxi-5-metilisocroman-1-carboxilato de metilo (0,25 g) usando el procedimiento del método de síntesis A3 y se aisló usando el método de separación G. (Rendimiento de 113 mg).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 6,65 - 6,75 (m, 1H), 6,54 - 6,65 (m, 1H), 6,18 (s a, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,98 - 4,25 (m, 1H), 3,71 - 3,86 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,20 - 3,30 (m, 4H, H₂O), 2,52 - 2,72 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).

20 **Ejemplo 62: 2-(3,5-Dimetilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**

El compuesto del título se preparó a partir de 3,5-dimetilisotiocroman-1-carboxilato de metilo (0,44 g) usando el procedimiento del método de síntesis A3 y se aisló usando el método de separación G. (Rendimiento de 10 mg).

25 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 6,93 - 7,23 (m, 3H), 3,38 - 3,68 (m, 5H), 2,98 - 3,19 (m, 1H), 2,48 (dd, 1H), 2,19 - 2,37 (m, 3H).

Ejemplo 63: 2-(5-Bromo-3-metilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

30 El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-3-metilisotiocroman-1-carboxilato de metilo (0,5 g, métodos de síntesis A1 y A2) usando el procedimiento del método de síntesis A3 y se aisló usando el método de separación E. (Rendimiento de 72 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,53 (d, 1H), 7,03 - 7,25 (m, 2H), 3,47 - 3,69 (m, 5H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H), 1,17 - 1,46 (m, 3H).

35 **Ejemplo 64: 2-(5-Metilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-metil-isotiocroman-1-carboxilato de metilo (1,3 g, método de síntesis F) usando el procedimiento del método de síntesis A3 y se aisló usando el método de separación D con EtOAc/EtOH como disolventes. (Rendimiento 110 mg).

40 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 6,90 - 7,17 (m, 3H), 4,63 (s, 1H), 3,52 - 3,75 (m, 4H), 3,08 - 3,25 (m, 1H), 2,80 - 3,02 (m, 3H).

Ejemplo 65: 2-(5-Bromoisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

Método de síntesis F

45

Método de síntesis F1: 2-((2-bromofenil)tio)acetato de metilo

50 Una mezcla de 2-mercaptoacetato de metilo (2,2 g), metanosulfonato de 2-bromofenilo (5,7 g), 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (3,7 g) y THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y el método de separación A y E produjeron el compuesto del título (4,4 g).

Método de síntesis F2: 2-((2-bromofenil)tio)-2-cloroacetato de metilo

55 Una mezcla de 2-((2-bromofenil)tio)acetato de metilo (4,4 g), 1-cloropirrolidina-2,5-diona (2 g) y tetracloruro de carbono (2,4 g) se agitó en un baño de hielo durante 2,5 h, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (4,7 g).

Método de síntesis F3: 5-bromoisotiocroman-1-carboxilato de metilo

60 Una mezcla de 2-((2-bromofenil)tio)-2-cloroacetato de metilo (4,7 g), tricloruro de aluminio (2 g) y DCM (15 ml) se agitó en un baño de hielo y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. El método de separación B y E produjo el compuesto del título (2,9 g).

Método de síntesis F4: 2-(5-Bromoisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

65

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-isotiocroman-1-carboxilato de metilo (0,5 g) usando el

procedimiento del método de síntesis A3 y se aisló usando los métodos de separación E y D (2-propanol, Rendimiento de 21 mg).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 7,52 (dd, 1H), 7,02 - 7,19 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,77 (td, 1H), 3,17 - 3,60 (s a, 4H), 2,96 - 3,09 (m, 1H), 2,75 - 2,95 (m, 2H).

5

Ejemplo 66: 2-(5-Bromo-1-metilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromoisotiocroman-1-carboxilato de metilo (1,6 g) usando los procedimientos del método de síntesis del ejemplo 11 y A3 y se aisló con el método de separación E. (Rendimiento de 30 mg).

10

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,46-7,56 (m, 1H), 7,21-7,39 (m, 1H, CHCl_3), 7,02-7,16 (m, 1H), 3,17-4,0 (m, 4H), 2,70-3,10 (m, 3H), 1,48-2,01 (m, 4H).

Ejemplo 67: 2-(5,7-Dibromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

15

Etapas 1: 5,7-dibromo-3-etilisocroman-1-carboxilato de etilo

Un vial para microondas seco se cargó con di- μ -metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (5,0 mg), 4,4'-dimetoxi-2,2'-dipiridilo (3,2 mg), bis(pinacolato)diboro (93 mg) y 2-(5-bromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (157 mg, ejemplo 43) y el vial se lavó abundantemente usando un ciclo de vacío/ N_2 varias veces. Se añadió tetrahidrofurano (1 ml) y la solución se calentó a 80 °C en un recipiente cerrado herméticamente. Después de 4 horas, el calentamiento se detuvo y la mezcla de reacción se concentró. El residuo de evaporación se disolvió en metanol (6 ml) y se añadió una solución de CuBr_2 en agua (6 ml). La mezcla heterogénea resultante se calentó a 80 °C en un recipiente cerrado herméticamente. Después de 8 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánica combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo de evaporación se purificó por el método de separación E (acetato de etilo - heptano). (Rendimiento 94 mg).

20

25

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,63 - 7,67 (m, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 0,33H), 7,38 - 7,44 (m, 0,63H), 5,31-5,36 (m, 0,11H), 5,28-5,31 (d, 0,89H), 4,19 - 4,38 (m, 2H), 4,00 - 4,09 (m, 0,37H), 3,50 - 3,60 (m, 0,63H), 2,72 - 2,83 (m, 1H), 2,56 (ddd, 0,64H), 2,39 (dd, 0,36H), 1,66 - 1,90 (m, 2H), 1,30 - 1,36 (m, 3H), 1,02-1,13 (m, 3H).

30

Etapas 2: 2-(5,7-Dibromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato,

El compuesto del título se sintetizó usando el método de síntesis A3 y se convirtió en la sal HCl usando el método de formación de sal A. (Rendimiento de 60 mg).

35

^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 10,59 (s, 1,57H), 10,08 (s, 0,36H), 7,93-7,96 (m, 1H), 7,59 (d, 0,19H), 7,48 - 7,51 (m, 0,77H), 5,92 (s a, 0,19H), 5,90 (s a, 0,78H), 3,84 - 4,00 (m, 4H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 1,61 - 1,77 (m, 2H), 0,94 - 1,02 (m, 3H).

40

Ejemplo 68: Enantiómero de 2-5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

Etapas 1: 1-(2-Bromofenil)-4,4,4-trifluorobutan-2-ona

A una solución de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (27,1 g, 200 mmol) en DCM (400 ml) y agua (50 ml) se le añadió NaNO_2 (15,43 g, 241 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h. Después, se enfrió a 78 °C, después se añadió 2-(2-bromofenil)acetaldehído (20 g, 100 mmol) y ZrCl_4 (30,4 g, 130 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (30 ml). El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 13,0 g).

45

50

Etapas 2: Enantiómero de (1-(2-bromofenil)-4,4,4-trifluorobutan-2-ol

A una solución de 1-(2-bromofenil)-4,4,4-trifluorobutan-2-ona (7,0 g, 24,9 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió NaBH_4 (1,23 g, 32,3 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h a TA. Después, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A, E y H. (Rendimiento de 1,6 g del Enantiómero-1 y 1,4 g -Enantiómero-2). El enantiómero-1 mostró hasta $t_r = 5,67$ min y el enantiómero-2 mostró hasta $t_r = 9,57$ min con Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm) 5μ , hexano: 2-PrOH: TFA (90:10:0,1), 1 ml/min.

55

Etapas 3: Enantiómero de 2-5-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

60

El compuesto del título se preparó a partir de enantiómero-1 de etil 1-(2-bromofenil)-4,4,4-trifluorobutan-2-ol (500 mg) por el método de síntesis B y se aisló con el método de separación E. La base obtenida se convirtió en la sal HCl usando el método de formación de sal A (HCl en Et_2O y DCM como disolvente) (Rendimiento de 192 mg).

65

^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm 10,73 (s a, 1,95H), 10,26 (s a, 2,05H), 7,70 (solapamiento dd, 2H), 7,20 - 7,42 (solapamiento m, 4H), 5,99 (s a, 1,02H), 5,98 (s a, 0,98H), 4,16 - 4,33 (solapamiento m, 2H), 3,81 - 3,96 (m, 8H), 2,59 - 3,09 (m, 8H).

Ejemplo 69: 2-(5-Metoxi-1-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

La solución de fluoxato de etilo (50 % tolueno sol, 11,66 ml) y 2-metoxibencenoetano (12,73 ml) se agitó durante 1 h para producir 2-hidroxi-2-(2-metoxifenetoxi)acetato de etilo. La formación de 2-hidroxi-2-(2-metoxifenetoxi)acetato de etilo se detectó por ¹H RMN y la mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se trató con piridina (48,4 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,44 g), y cloruro de acetilo (12,85 ml). Después de agitar por debajo de +7 °C durante 1 h, se añadió heptano (50 ml), y el enfriamiento en baño de hielo se retiró para dejar que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente seguido de filtración. El filtrado se lavó con MTBE (3 x 50 ml), y los disolventes combinados se lavaron con NaHCO₃ (sol. ac. sat.), agua y NaCl (sol. ac. sat.), se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. Los productos orgánicos se evaporaron, se añadió tolueno y se evaporó. Los subproductos y los disolventes residuales se eliminaron por destilación (0 mbar-1 mbar/72 °C-105 °C), y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se añadieron gel de Sílice y carbono activo, la solución se agitó durante 10 min, y se filtró. Los productos orgánicos se evaporaron para producir 2-acetoxi-2-(2-metoxifenetoxi)acetato de etilo (12,3 g) que se usó en la siguiente etapa.

La solución de 2-acetoxi-2-(2-metoxifenetoxi)acetato de etilo (12,3 g) en diclorometano (415 ml) a -20 °C se trató con AlCl₃ (5,5 g), y se agitó durante 1 h. Se añadió AlCl₃ (5,5 g) a la solución y se agitó durante 3,5 h, se vertió en hielo-agua (400 ml). Se aplicó el método de separación A seguido de destilación (1-2 mbar/120-130 °C) del producto en bruto para producir 5-metoxiisocroman-1-carboxilato de etilo (5,1 g).

La mezcla de NaH (0,68 g), 5-metoxiisocroman-1-carboxilato de etilo (1 g) y DMF (10 ml) se agitó durante 2 h a la temperatura del baño de hielo. Se añadió yodometano (2,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El intermedio 5-metoxi-1-metilisocroman-1-carboxilato de etilo (0,7 g) se purificó con el método de separación A y el compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del método de síntesis A etapa 3 y el método de separación D (éter dietílico). (Rendimiento 0,1 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 7,10 (tr, 1H), 6,83 (dd, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44 - 3,70 (m a, 2H), 3,07 - 3,28 (s a, 2H), 2,62 (tr, 2H), 1,60 (s, 3H).

Ejemplo 70: 2-(5-Metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de metanosulfonato de 2-metoxifenetilo (3,58 g) usando el procedimiento del método de síntesis F. El compuesto del título se purificó por usando el método de separación E. (Rendimiento de 60 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,11 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,46 - 3,66 (m, 4H), 3,03 - 3,17 (m, 2H), 2,75 - 2,87 (m, 2H).

Ejemplo 71: 2-((3R)-5-metoxi-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

La mezcla de NaH (0,17 g), 5-metoxi-3-metilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo (0,3 g) y DMF (7 ml) se agitó durante 2 h a la temperatura del baño de hielo. Se añadió yodometano (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El intermedio 5-metoxi-1,3-dimetilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo (0,4 g) se purificó con el método de separación A y el compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del método de síntesis A etapa 3 y el método de separación E (10/20/1 de EtOAc/DCM/trietilamina). (Rendimiento 0,3 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,01 - 7,24 (m, 2H), 6,71 - 6,76 (m, 1H), 3,97 - 4,24 (m, 1H), 3,80 - 3,84 (m, 3H), 3,37 - 3,77 (a, 3H), 2,77 - 2,90 (m, 1H), 2,32 - 2,42 (m, 1H), 1,77 (d, 3H), 1,35 - 1,41 (m, 3H), 1,24 - 1,29 (m, 1H).

Ejemplo 72: 2-(5-(2,2,2-Trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**Etapas 1: 2-(2-(2,2,2-Trifluoroetil)fenil)oxirano**

Se disolvió bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)benceno (0,5 g) en tolueno desgasificado y tributil(vinil)estaño (0,67 ml), Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,096 g) y tri-*tert*-butilfosfina (0,25 ml, solución 1 M). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 4 horas, el calentamiento se detuvo y se añadió una solución 1:1 de éter dietílico y pentano (10 ml) seguido de fluoruro potásico (1,0 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se filtró a través de una capa de gel de sílice y el filtrado se concentró cuidadosamente a 500 mbar de vacío. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía en columna (éter dietílico - pentano) y las fracciones que contenían el producto se concentraron por destilación al vacío. El residuo de evaporación (0,389 g) que contenía tolueno y el producto de estireno deseado se disolvió en diclorometano (12 ml) y se añadió ácido 3-cloroperóxibenzoico (0,70 g). Después de agitar la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (20 ml) y se añadió una solución de Na₂SO₃ (10 ml, 1 M). La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron (presión de 300 mbar). El residuo de evaporación se purificó por el método de separación E (éter dietílico - pentano). (Rendimiento 220 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,26 - 7,38 (m, 4H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 3,42-3,69 (m, 2H), 3,17 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H).

65

Etapa 2: 2-(2-(2,2,2-Trifluoroetil)fenil)etanol

El matraz se cargó con Pd(0) EnCat 30 NP (0,136 g, se lavó con etanol y acetato de etilo antes de su uso) y se añadió una solución de 2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)oxirano (0,110 g) en acetato de etilo (1,5 ml) seguido de trietilamina (0,33 ml) y ácido fórmico (90 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas, después de lo cual se filtró. El precipitado se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró. El residuo de evaporación se purificó por el método de separación E (acetato de etilo - heptano). (Rendimiento 70 mg).
¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,19 - 7,34 (m, 4H), 3,87 (td, 2H), 3,50 (c, 2H), 2,96 (t, 2H).

10 Etapa 3: 2-(5-(2,2,2-Trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)etanol (70 mg) usando el procedimiento del método de síntesis B. Se usó dietileterato de trifluoruro de boro en lugar de cloruro de titanio (IV). (Rendimiento 53 mg).
¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,16 - 7,28 (m, 3H), 5,40 (s, 0,1H, protón intercambiable), 4,23 (ddd, 1H), 3,84 (ddd, 1H), 3,46-3,66 (m, 5H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 2,99 (ddd, 1H), 2,80 (dt, 1H).

Ejemplo 73: 2-((3R)-5-etil-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**20 Método de síntesis G**

La mezcla de NaH (0,39 g), 5-etil-3-metilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo (0,6 g) y DMF (7 ml) se agitó durante 2 h a la temperatura del baño de hielo. Se añadió yodometano (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El intermedio 5-etil-1,3-dimetilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo (0,5 g) se purificó con el método de separación A y el compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del método de síntesis A etapa 3 y el método de separación E (10/20/1 de EtOAc/DCM/trietilamina). (Rendimiento 0,06 g).
¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,30 - 7,07 (m, 3H), 4,89 (a, 1H), 3,81-4,10 (M, 1H), 2,47 - 2,77 (m, 4H), 1,73 - 1,83 (d, 3H), 1,38 (tr, 3H), 1,21 (td 3H).

30 Ejemplo 74: 2-(5-Metil-3-(metoximetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(metoximetil)-5-metilisocroman-1-carboxilato de etilo (200 mg) por el método de síntesis A y se aisló con el método de separación D. (Rendimiento de 134 mg).
¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,00 - 7,14 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,50 - 3,67 (m, 6H), 3,40 - 3,46 (m, 3H), 2,63 - 2,74 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 75: 1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-metilisocroman-7-ol, bromhidrato

Se disolvió 2-(7-Metoxi-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 61, 100 mg) en ácido bromhídrico (1,5 ml, 47 % en peso en agua) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 5,5 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo de evaporación se trituró con etanol para proporcionar el compuesto del título. (Rendimiento 27 mg).
¹H RMN (D₂O) δ ppm 6,84 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,00 (s, 4H), 2,74 (t, 2H), 2,23 (s, 3H).

45 Ejemplo 76: 1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etilisocroman-5-ol, clorhidrato**Etapa 1: 3-etil-5-hidroxiisocroman-1-carboxilato de metilo**

A una mezcla de 5-bromo-3-etilisocroman-1-carboxilato de etilo (500 mg) y KOH (358 mg) se le añadieron dioxano (4,5 ml) y agua (1,5 ml). Se añadieron d-Di-terc-butil-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'.triiisopropil-1',1'-bifenilo (38 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y Pd₂(dba)₃ (73 mg), y después la mezcla se calentó durante 2,5 h a 100 °C. Después de la reacción la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se usó directamente en la siguiente etapa.

El producto de reacción en bruto se disolvió en MeOH (15 ml). Se añadió clorotrimetilsilano (5,9 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla se evaporó a sequedad. El compuesto del título se purificó por el método de separación E. (Rendimiento de 90 mg).

Etapa 2: 1-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etilisocroman-5-ol, clorhidrato

Se disolvió 3-etil-5-hidroxiisocroman-1-carboxilato de metilo (90 mg) en diclorometano (1 ml) y se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (52 µl) y p-toluenosulfonato de piridinio (9,6 mg). Después de 28 horas, se añadió más cantidad de 3,4-dihidro-2H-pirano (102 µl) y p-toluenosulfonato de piridinio (10 mg) y la mezcla se agitó durante 24 horas más. Después, se añadió 3,4-Dihidro-2H-pirano (200 µl) y la mezcla se agitó durante una noche después de lo cual se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del residuo de evaporación por cromatografía en columna (acetato de etilo -

heptano) proporcionó 37 mg de aceite que se convirtió en 2-(3-etil-5-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (13 mg) usando el método de síntesis A3. El producto en bruto de este procedimiento se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió una solución de HCl en éter dietílico (2 M, 39 µl). Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua (10 ml). La solución se lavó con acetato de etilo y la capa de agua se concentró en un liofilizador para proporcionar el compuesto del título. (Rendimiento 6 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,43 (s, 1,3H), 9,92 (s, 0,45H) 9,80 (s, 0,9H), 7,03 - 7,14 (m, 1H), 6,78 - 6,88 (m, 1H), 6,58 - 6,70 (m, 1H), 5,78 (s, 0,11H), 5,75 (s, 0,61H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,61 - 3,74 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,28 - 2,44 (m, 1H), 1,53-1,76 (m, 2H), 0,92 - 1,03 (m, 3H).

10 **Ejemplo 77: Enantiómero-2 de 2-(5-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)metil-isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**

Etapas 1: (R)-4,4,4-trifluoro-1-(2-metoxifenil)butan-2-ol

A una solución de 4,4,4-trifluoro-1-(2-metoxifenil)butan-2-ona (6 g, 25,8 mmol, sintetizada como en el ejemplo 52, etapa 1) en MeOH (100 ml) se le añadió NaBH₄ (1,47 g, 38,7 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h a TA. Después, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A, E y H. Rendimiento (1,7 g). El enantiómero mostró hasta *t*_r = 12,8 min con Chiralpak 1A (4,6 x 250 mm) 5µ, hexano: 2-PrOH: TFA (90:10:0,1), 1 ml/min.

Etapas 2: Enantiómero-2 de 2-(5-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir del enantiómero-2 de 4,4,4-trifluoro-1-(2-metoxifenil)butan-2-ol (900 mg) por el método de síntesis G y se aisló con el método de separación E. (Rendimiento de 30 mg). ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,14 - 7,26 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,81 - 3,88 (m, 3H), 3,48 - 3,69 (m, 4H), 2,93 (dd, 1H), 2,45 - 2,70 (m, 2H).

Ejemplo 78: 2-(1,5-Dimetilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se sintetizó usando 1,5-dimetilisotiocroman-1-carboxilato de etilo y el procedimiento del método de síntesis A etapa 3 y los métodos de separación D (éter dietílico), E (EtOAc/DCM/trietil amina, 10/18/1) y D (éter dietílico/heptanos), respectivamente. (Rendimiento 0,06 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,04 (m, 3H), 5,91 (s, 1H), 3,45 - 3,70 (a, 2H), 3,18 - 3,30 (a, 2H), 3,03 - 3,12 (m, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 79: 2-(5-(Trifluorometoxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(2-(trifluorometoxi)fenil)etanol (2,2 g) usando el procedimiento del método de síntesis B (se usó dietileterato de trifluoruro de boro en lugar de cloruro de titanio (IV) y solamente se usó 1/3 del intermedio 5-(trifluorometoxi)isocroman-1-carboxilato de etilo en la última etapa). La base obtenida se convirtió en sal HCl usando el método de formación de sal A (HCl en Et₂O y DCM como disolvente) (Rendimiento de 192 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,64 (s, 2H), 7,27 - 7,56 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 4,17 (dt, 1H), 3,83 - 3,96 (m, 1H), 3,90 (s, a, 4H), 2,75 - 2,99 (m, 2H).

Ejemplo 80: Enantiómero-1 de 2-(3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

El compuesto del título, el enantiómero de elución más rápido, (138 mg) se preparó a partir del compuesto del ejemplo 8 (500 mg) con el método de separación L.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,26 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,14 - 4,25 (m, 1H), 3,89 - 4,02 (m, 5H), 2,79 - 3,02 (m, 2H), 2,68 (c, 2H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 81: 2-(3-(2-Fluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

Etapas 1: 1-(2-(Benciloxi)pent-4-enil)-2-metilbenceno

A una suspensión de NaH (4,9 g, 127,8 mmol) en THF (150 ml) se le añadió 1-o-tolilpent-4-en-2-ol (15 g en THF, 85,22 mmol) a 0 °C agitado durante 30 min. Después, se añadió bromuro de bencilo (17,85 g, 102,2 mmol) a 0 °C y después la mezcla de reacción se agitó durante temperatura ambiente durante 16 h. Después, se inactivó con H₂O enfriado con hielo y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto del título se separó por el método de separación A y E. (Rendimiento de 13,0 g).

Etapas 2: 3-(Benciloxi)-4-o-tolilbutanal

A una solución de 1-(2-(benciloxi)pent-4-enil)-2-metilbenceno (5,0 g, 18,72 mmol) en DCM (100 ml) se le pasó gas O₃ a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con TEA (5 ml) a -78 °C, y se agitó durante temperatura

ambiente durante 5 h. El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 2,0 g).

Etapa 3: 3-(Benciloxi)-4-o-tolilbutan-1-ol

A una solución de 3-(benciloxi)-4-o-tolilbutanal (4,0 g, 14,81 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NaBH₄ (1,13 g, 29,62 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 3,0 g).

Etapa 4: 1-(2-(Benciloxi)-4-fluorobutil)-2-metilbenceno

A una solución de 3-(benciloxi)-4-o-tolilbutan-1-ol (3,0 g, 11,11 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DAST (2,9 ml, 22,22 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se enfrió a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl (10 ml). El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 1,5 g).

Etapa 5: 4-Fluoro-1-o-tolilbutan-2-ol

A una solución de 1-(2-(benciloxi)-4-fluorobutil)-2-metilbenceno (3,0 g, 11,03 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0,3 g) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 40 psi durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto del título se purificó por el método de separación E. (Rendimiento de 1,5 g).

Etapa 6: 3-(2-fluoroetil)-5-metilisocroman-1-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por el método de síntesis A a partir de 4-fluoro-1-o-tolilbutan-2-ol (3,0 g, 16,48 mmol) y se purificó por los métodos de separación A y E (Rendimiento de 1,0 g).

Etapa 7: 2-(3-(2-Fluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-fluoroetil)-5-metilisocroman-1-carboxilato (200 mg) por el método de síntesis A y el método de formación de sal A y se aisló con el método de separación D. (Rendimiento de 50 mg).
¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,15 - 7,34 (m, 2H), 7,01 - 7,12 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,53 - 4,81 (m, 2H), 3,94 - 4,10 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,79 - 2,94 (m, 1H), 2,59 - 2,79 (m, 1H), 1,98 - 2,27 (m, 2H).

Ejemplo 82: Enantiómero de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título, el enantiómero de elución más rápido, (77 mg) se preparó a partir del compuesto del ejemplo 17 (160 mg) con el método de separación L.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 10,54 (s a, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,83 (s a, 1H), 4,10 - 4,17 (m, 1H), 3,87 (s a, 4H) 3,82 - 3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,65 - 2,81 (m, 2H).

Ejemplo 83: Enantiómero-2 de 2-5-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

El compuesto del título se preparó a partir de enantiómero-2 de etil 1-(2-bromofenil)-4,4,4-trifluorobutan-2-ol (500 mg, ejemplo 68, etapa 2) por el método de síntesis B y se aisló con el método de separación E. La base obtenida se convirtió en la sal HCl usando el método de formación de sal A (HCl en Et₂O y DCM como disolvente) (Rendimiento de 290 mg).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 10,61 (s a, 1,24H), 10,50 (s a, 0,76H), 7,61 - 7,79 (solapamiento m, 1H), 7,21 - 7,39 (solapamiento m, 2H), 5,98 (s a, 0,62H), 5,97 (s a, 0,38H), 4,24 (dd, 1H), 3,83 - 3,95 (m, 4H), 2,60 - 3,08 (m, 4H).

Ejemplo 84: 2-(3-(2,2-Difluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

Etapa 1: 1-(2-(Benciloxi)-4,4-difluorobutil)-2-metilbenceno

A una solución de 3-(benciloxi)-4-o-tolilbutan-1-ol (10 g, 37,04 mmol, Ejemplo 81, Etapa 3) en DCM (100 ml) se le añadió DAST (10 ml, P/V) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se enfrió a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl (50 ml). El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 7,0 g).

Etapa 2: 4,4-Difluoro-1-o-tolilbutan-2-ol

A una solución de 1-(2-(benciloxi)-4,4-difluorobutil)-2-metilbenceno (10 g, 34,48 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (1,0 g) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 40 psi durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto del título se purificó por el método de separación E. (Rendimiento de 6,0 g).

Etapa 3: 3-(2,2-Difluoroetil)-5-metilisocroman-1-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por el método de síntesis A a partir de 4,4-difluoro-1-o-tolilbutan-2-ol (5,0 g, 25,0 mmol) y se purificó por los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 1,5 g).

Etapa 4: 2-(3-(2,2-Difluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2,2-difluoroetil)-5-metilisocroman-1-carboxilato de etilo (200 mg) por el método de síntesis A y el método de formación de sal A, y se aisló con el método de separación D. (Rendimiento de 130 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,15 - 7,31 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,03 - 6,30 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,09 (ddd, 1H), 3,96 - 4,04 (m, 4H), 2,86 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,19 - 2,40 (m, 5H).

Ejemplo 85: 2-(7-Metoxi-3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

La mezcla de 2-bromo-5-metoxitolueno (2 g) y THF (10 ml) a -78 °C se trató con n-butil litio (sol. 2,5 M de heptano, 8,8 ml), y se agitó durante 15 min seguido de la adición de óxido de propileno (0,9 ml) en THF (5 ml). Después de agitar durante 30 min a -78 °C, la mezcla de reacción se dejó reaccionar hasta alcanzar la temperatura ambiente, y el intermedio 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propan-2-ol se purificó con los métodos de separación A y E (EtOAc/heptanos), respectivamente. La mezcla de 2,2-dietoxiacetato de etilo (0,6 ml), 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propan-2-ol (0,5 g) y DCE (4 ml) se agitó a la temperatura del baño de hielo, y se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (0,7 ml) seguido de calentamiento a reflujo durante 4 h. El intermedio 7-metoxi-3,5-dimetilisocroman-1-carboxilato de etilo (0,05 g) se purificó con los métodos de separación B y E (acetato de etilo/heptanos), respectivamente. El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del método de síntesis A etapa 3 y el método de separación D (éter dietílico/heptanos). (Rendimiento 0,01 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 6,74 (dd, 2H), 5,45 (d, 1H), 3,83 - 3,92 (m, 1H), 3,75 (d, 3H), 3,40 - 3,71 (a, 3H), 2,368-2,68 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,37 (dd, 3H).

Ejemplo 86: Enantiómero-2 de 2-((3)-5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato**Etapa 1: Enantiómero de (4,4,4-Trifluoro-1-o-tolilbutan-2-ol)**

A una solución de 4,4,4-trifluoro-1-o-tolilbutan-2-ona (7,0 g, 32,4 mmol, Ejemplo 52 etapa 1) en MeOH (150 ml) se le añadió NaBH₄ (1,84 g, 48,6 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A, E y H. Rendimiento (1,4 g). El enantiómero mostró hasta *t*_r = 7,0 min con Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm) 5μ, hexano: 2-PrOH: TFA (90:10:0,1), 1 ml/min.

Etapa 2: Enantiómero-2 de 2-((3)-5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

El compuesto del título se sintetizó como en el ejemplo 52 a partir del enantiómero-2 de 4,4,4-trifluoro-1-o-tolilbutan-2-ol (1,19 g) y se convirtió en la sal HCl de acuerdo con el método de formación de sal A. (Rendimiento de 74 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,52 (s a, 1,5H), 10,13 (s a, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 5,93 (s, 0,75H), 5,89 (s, 0,22H), 4,14 - 4,28 (m, 1H), 3,83 - 3,93 (m, 4H), 2,61 - 2,91 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 87: 2-(5-(Metiltio)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol**Etapa 1: 3,4-dihidro-5-(metiltio)-1H-isocromeno-1-carboxilato de etilo**

A una solución de 5-bromo isocroman-1-carboxilato de etilo (Método de síntesis A1 y A2, 0,5 g, 1,75 mmol), NaSMe (0,18, 3,3 mmol) y CuBr (0,435 g, 1,8 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 90 °C en irradiación por microondas durante 15 min. El compuesto del título se purificó por los métodos de separación D y E. (Rendimiento de 100 mg).

Etapa 2: 2-(5-(Metiltio)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(metiltio)isocroman-1-carboxilato de etilo (490 mg) por el método de síntesis A y se aisló con el método de separación G. (Rendimiento de 380 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,17 - 7,22 (m, 2H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,24 (ddd, 1H), 3,89 (ddd, 1H), 3,45 - 3,82 (m, 4H), 2,70 - 2,93 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 88: Enantiómero-2 de 2-((3)-5-bromo-3-propilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato**Etapa 1: Enantiómero-2 de 1-(2-bromofenil)pentan-2-ol**

A una solución de 2-(2-bromofenil)acetaldehído (16 g, 80,8 mmol) en THF (100 ml) se le añadió bromuro de propil magnesio (48 ml (2,0 M) en THF), 97 mmol) a 0 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio y después el compuesto del título se purificó por los métodos de separación A, E y H. (Rendimiento de 740 mg). El enantiómero-2 mostró hasta $t_r = 5,70$ min con Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm) 5 μ , hexano: 2-PrOH: TFA (90:5:0,1), 1 ml/min.

Etapas 2: Enantiómero de 2-((3R)-5-bromo-3-propilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

El compuesto del título se sintetizó a partir del enantiómero-2 de 1-(2-bromofenil)pentan-2-ol (1,0 g) usando el procedimiento del método de síntesis B y el método de formación de sal A. (Rendimiento de 510 mg). Se usó dietileterato de trifluoruro de boro en lugar de cloruro de titanio (IV).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,73 (s a, 1,8H), 10,16 (s a, 0,1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,21 - 7,34 (m, 2H), 5,92 (s a, 1H), 3,78 - 3,94 (m, 5H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,61 (dd, 1H), 1,59 - 1,72 (m, 2H), 1,35 - 1,57 (m, 2H), 0,93 (m, 3H).

Ejemplo 89: Enantiómero-2 de clorhidrato de 2-((3R)-2,2-difluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

Etapas 1: Enantiómero de 1-(2-(benciloxi)-4,4-difluorobutil)-2-metilbenceno

El 1-(2-(benciloxi)-4,4-difluorobutil)-2-metilbenceno racémico (Ejemplo 84, Etapa 2) se separó en enantiómeros con el método de separación H (tiempo de retención 8,6 min, 1 ml/min, Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 90:10:0,1 de Hexano:iPrOH:TFA) (Rendimiento de 4,0 g).

Etapas 2: Enantiómero-2 de 2-((3R)-2,2-difluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

El compuesto del título se sintetizó a partir del enantiómero-2 de 3-(2,2-difluoroetil)-5-metilisocroman-1-carboxilato de (S)-etilo (250 mg) usando el procedimiento del método de síntesis A3 y el método de formación de sal A. (Rendimiento de 100 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,67 (s, 2H), 7,09 - 7,23 (m, 3H), 6,14-6,45 (tt, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,97 - 4,08 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 4H), 2,81 (dd, 1H), 2,63-2,74 (m, 1H), 2,24 - 2,37 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 90: 2-((5R)-difluorometoxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-(difluorometoxi)isocroman-1-carboxilato de etilo (220 mg) usando el procedimiento del método de síntesis A3 y el método de formación de sal A. (Rendimiento de 180 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,41 (s, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,14 (td, 1H), 3,83 - 3,95 (m, 5H), 2,72 - 2,90 (m, 2H).

Ejemplo 91: 2-((3R)-3-etil-5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-3-etilisocroman-1-carboxilato de (R)-etilo (700 mg) mediante los métodos de síntesis E (con 2-di-terc-butilfosfina-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, reflujo) y A. La reacción de acoplamiento de C-O (E) produjo el ácido libre que se metiló adicionalmente antes de la etapa de reacción final (método de síntesis A). El compuesto del título se obtuvo por concentración de la mezcla de reacción. (Rendimiento 169 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,00 - 7,22 (m, 1H), 6,76 - 6,85 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,45 - 3,71 (m, 4H), 2,82 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H), 1,53 - 1,81 (m, 2H), 0,95 - 1,12 (m, 3H).

Ejemplo 92: Enantiómero-1 de 2-((5R)-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

El compuesto del título, el enantiómero de elución más rápido, (43 mg) se preparó a partir del compuesto del ejemplo 8 (500 mg) con el método de separación L.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,50 (s a, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,86 (s a, 1H), 4,13 - 4,22 (m, 1H), 3,83 - 3,99 (m, 5H), 2,78 - 2,96 (m, 2H).

Ejemplo 93: 2-((3R)-5-(difluorometoxi)-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

Etapas 1: (R)-1-(2-bromofenil)propano-2-ol

A una solución de 1-(2-bromofenil) propano-2-ona (30 g, 140 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió NaBH₄ (6,09 g, 210 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A, E y M (Rendimiento de 28,0 g). El enantiómero-1 mostró hasta $t_r = 7,86$ min con Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm) 5 μ , hexano: 2-PrOH: TFA (90:5:0,1), 1 ml/min.

Etapa 2: 5-bromo-3-metilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo

El compuesto del título se preparó por el método de síntesis A1 y A2 a partir de R-2-(2-bromofenil) y se purificó por los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 2,0 g)

5

Etapa 3: 5-hidroxi-3-metilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo

A una solución de 5bromo-3-metilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo (2,0 g, 5,95 mmol) en dioxano (50 ml) y agua (10 ml) se le añadieron KOH (1,37 g, 35,7 mmol), tetrametil ditbutil XPhos (0,28 g, 0,06 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,06 g, 0,06 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se desgasificó tres veces con N₂ y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El producto en bruto se disolvió en EtOH (80 ml), se añadió H₂SO₄ (1,0 ml) y después se agitó a 80 °C durante 5 h. El disolvente se retiró por evaporación para obtener el compuesto en bruto. El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 100 mg).

10

15

Etapa 4: 5-(difluorometoxi)-3-metilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo

A una solución de 5bromo-3-metilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo (0,25 g, 1,05 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,184 g, 1,35 mmol). Después, se purgó gas difluoromonoclorometano a temperatura ambiente durante 2 h y se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua. El compuesto del título se purificó por los métodos de separación A y E. (Rendimiento de 40 mg). El enantiómero-1 (es decir, (R) mostró hasta $t_r = 4,71$ min con Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm) 5 μ , hexano: 2-PrOH: TFA (90:5:0,1), 1 ml/min.

20

Etapa 5: 2-((3R)-5-(difluorometoxi)-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

25

El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-(difluorometoxi)-3-metilisocroman-1-carboxilato de (3R)-etilo (250 mg) usando el procedimiento del método de síntesis A3 y el método de formación de sal A. (Rendimiento de 200 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,81 (s, 1,75H), 10,22 (s, 0,14H), 7,36 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 5,98 (s, 0,07 H), 5,96 (s, 0,88 H), 3,84-4,00 (m, 5H, se solapa con la señal H₂O), 2,81-2,92 (m, 1H), 2,57 (dd, 0,89H), 2,45 (dd, 0,09H), 1,36 (d, 2,65H), 1,33 (d, 0,29H).

30

Ejemplo 94: Enantiómero de 2-(5-bromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

35

Etapa 1: Enantiómero de 1-(2-bromofenil)butan-2-ol

A una solución de 2-(2-bromofenil) acetaldehído (15 g, 75,37 mmol) en THF (100 ml) se le añadió bromuro de propil magnesio (1,0 M en THF) (15,13 g, 113,6 mmol) a 0 °C y después se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio y después el compuesto del título se purificó por los métodos de separación A, E y M. (Rendimiento de 7,0 g). El enantiómero mostró hasta $t_r = 13,6$ min con Chiralcel OJH (4,6 x 250 mm) 5 μ , hexano: etanol (98:02), 1 ml/min.

40

Etapa 2: Enantiómero de 2-(5-bromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

45

El compuesto del título se preparó a partir del enantiómero de 3-(2,2-difluoroetil)-5-metilisocroman-1-carboxilato de etilo (500 mg) por el método de síntesis A y se aisló con el método de separación E. (Rendimiento de 470 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,44 - 7,58 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,00 - 7,16 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,49 - 3,73 (m, 5H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 2,42 - 2,64 (m, 1H), 1,54 - 1,82 (m, 2H), 0,92 - 1,12 (m, 3H).

50

Ejemplo 95: Enantiómero-1 de 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

El compuesto del título, el enantiómero de elución más rápido, (28 mg) se preparó a partir del Ejemplo 2 (130 mg) con el método de separación L.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,44 (s a, 2H), 7,61 - 7,77 (m, 1H), 7,17 - 7,34 (m, 2H), 5,85 (s a, 1H), 4,08 - 4,22 (m, 1H), 3,81 - 4,03 (m, 5H), 2,70 - 2,93 (m, 2H).

55

Ejemplo 96: Enantiómero-2 de 2-(3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título, enantiómero de elución más lento, (110 mg) se preparó a partir del compuesto del ejemplo 8 (500 mg) con el método de separación L.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 7,26 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,14 - 4,25 (m, 1H), 3,89 - 4,02 (m, 5H), 2,79 - 3,02 (m, 2H), 2,68 (c, 2H), 1,22 (t, 3H).

60

Ejemplo 97: Enantiómero-2 de 2-(5-metoxioisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

65

El compuesto del título, enantiómero de elución más lento, (77 mg) se preparó a partir del compuesto del ejemplo 17

(160 mg) con el método de separación L.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,45 (s a, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,81 (s a, 1H), 4,10 - 4,17 (m, 1H), 3,87 (s a, 4H) 3,82 - 3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,65 - 2,80 (m, 2H).

5 Ejemplo 98: 2-(1-Metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

La mezcla de NaH (0,18 g), 1,3-dihidrobenczo[de]isocromeno-1-carboxilato de metilo (0,5 g) y DMF (2 ml), tolueno (2 ml) y THF (6 ml) se agitó a la temperatura del baño de hielo. Se añadió yodometano (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El intermedio 1-metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromeno-1-carboxilato de metilo (0,3 g) se purificó con el método de separación A y E (EtOAc/heptanos), y el compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del método de síntesis A etapa 3 y el método de separación E (EtOAc/DCM/trietil amina, 10/20/1). (Rendimiento 0,1 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,77 (td, 2H), 7,41 - 7,53 (m, 3H), 7,21 (dd, 1H), 5,14 (c, 2H), 4,92 (a, 1H), 3,14 - 4,19 (a, 4H), 1,90 (s, 3H).

15 Ejemplo 99: 2-(5-(Difluorometil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

Etapa 1: 5-(difluorometil)isocroman-1-carboxilato de etilo

20 A una solución de 5-formilisocroman-1-carboxilato de etilo (200 mg) en diclorometano (1 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (275 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Los disolventes se evaporaron y el producto en bruto se purificó por el método de separación E (EtOAc-heptano). (Rendimiento 153 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,53 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 1H), 6,72 (t, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,21 - 4,38 (m, 3H), 4,01 - 4,11 (m, 1H), 2,90 - 3,06 (m, 2H), 1,32 (t, 3H).

Etapa 2: 2-(5-(Difluorometil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

30 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-(difluorometil)isocroman-1-carboxilato de etilo (153 mg) usando el procedimiento del método de síntesis A3 y el método de formación de sal A (Rendimiento de 87 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,51 (s a, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,11 - 4,20 (m, 1H), 3,82 - 3,94 (m, 5H), 2,87 - 3,11 (m, 2H).

35 Ejemplo 100: Enantiómero-2 de 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

El compuesto del título, enantiómero de elución más lento, (40 mg) se preparó a partir del compuesto del ejemplo 8 (500 mg) con el método de separación L.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,50 (s a, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,86 (s a, 1H), 4,13 - 4,22 (m, 1H), 3,83 - 3,99 (m, 5H), 2,78 - 2,96 (m, 2H).

40 Ejemplo 101: Enantiómero-2 de 2-(5-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sal HCl

El compuesto del título, enantiómero de elución más lento, (22 mg) se preparó a partir del compuesto del ejemplo 2 (130 mg) con el método de separación L.

45 ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,44 (s a, 2H), 7,61 - 7,77 (m, 1H), 7,17 - 7,34 (m, 2H), 5,85 (s a, 1H), 4,08 - 4,22 (m, 1H), 3,81 - 4,03 (m, 5H), 2,70 - 2,93 (m, 2H).

Ejemplo 102: 2-(1,3-Dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

50 A una solución de 1,3-Dihidrobenczo[de]isocromen-1-ol (100 mg) en acetonitrilo (3 ml) a 0 °C se le añadió yoduro de Zn (II) (86 mg) y la suspensión se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió cianuro de trimetilsililo (672 μl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. La evaporación de disolventes proporcionó 110 mg de 1,3-dihidrobenczo[de]isocromeno-1-carbonitrilo que se mezcló con la sal del ácido mono-p-toluenosulfónico de etilendiamina (157 mg) y la mezcla se calentó a 200 °C. Después de 3 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se llevó a una mezcla de diclorometano (10 ml) y NaHCO₃ acuoso (1:1 de solución saturada/agua). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo de evaporación se purificó por el método de separación E (NH₃ ac.-MeOH-diclorometano). El 2-(1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol obtenido se convirtió en el compuesto del título usando el método de formación de sal A.

60 ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,56 (s, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,22 (AB c, 2H), 3,90 - 4,05 (m, 4H).

65

Ejemplo 103: Enantiómero de 2-(1-metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título, enantiómero de elución más lento, (10 mg) se preparó a partir del compuesto del ejemplo 98 (1,2 g) con el método de separación H.

5 ^1H RMN (CDOD_3) δ ppm 7,81 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,41 - 7,53 (m, 3H), 7,24 (dd, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,76-4,84 (m, 4H, metanol), 1,85 (s, 3H).

Ejemplo 104: 2-(3-Metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

10 A una solución de 3-metilbenzo[de]isocromen-1(3H)-ona (1,38 g) en diclorometano (34 ml) a -78°C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (10,5 ml, solución al 20 % en tolueno) durante 25 minutos. Después de 2 horas, se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (20 ml) y la mezcla se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se le añadieron agua (20 ml) y diclorometano (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo de evaporación que solidificó en el refrigerador se purificó por trituración con heptano. El 3-metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-ol obtenido (0,92 g, mezcla de diastereómeros) se disolvió en diclorometano (16 ml) y se enfrió a 0°C . Se añadió cianuro de trimetilsililo (1,71 ml), seguido de trietileterato de trifluoruro de boro (1,14 ml). Después de 1,5 horas, se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del residuo de evaporación por la trituración con heptano proporcionó 0,68 g de 3-metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-carbonitrilo (mezcla de diastereómeros).

25 Se mezcló 3-metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-carbonitrilo (100 mg) con sal del ácido mono-p-toluenosulfónico de etilendiamina (111 mg) y la mezcla se calentó a 200°C . Después de 3 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La purificación de la mezcla por cromatografía en columna con neutral alúmina (acetato de etilo - heptano) proporcionó 11 mg de 2-(3-metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol que se convirtió en el compuesto del título usando el método de formación de sal A. (Rendimiento de 10 mg).

30 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,76 (s, 1H), 10,25 (s, 0,5H), 7,88-8,05 (m, 2H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,30-7,52 (m, 2H), 6,30 (s, 0,3H), 6,27 (s, 0,6H), 5,35 (c, 0,6H), 3,92 (c, 0,3H), 3,86-4,08 (m, 4H), 1,74 (d, 2H), 1,66 (d, 1H).

Ejemplo 105: 2-(3-Etil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato

35 A una solución de 3-etilbenzo[de]isocromen-1(3H)-ona (0,55 g) en diclorometano (7 ml) a -78°C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (2,19 ml, solución al 20 % en tolueno). Después de 3 horas, se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación del residuo de evaporación por cromatografía en columna (acetato de etilo - heptanos) proporcionó 3-etil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-ol (0,22 g, mezcla de diastereómeros) que se disolvió en diclorometano (5 ml). La solución se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (0,39 ml) seguido de trietileterato de trifluoruro de boro (0,26 ml). Después de 2,5 horas, se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo de evaporación que contenía la mezcla de diastereómeros de 3-etil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-carbonitrilo (170 mg) se mezcló con dioxano (2 ml) y se añadió una solución acuosa al 10 % de NaOH (1,6 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 13 horas, mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua (10 ml) y diclorometano (10 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 4 M y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo de evaporación que contenía el ácido 3-etil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-carboxílico (80 mg) se convirtió en el compuesto del título usando los métodos de síntesis A2 y A3 junto con el método de separación E en A3. El 2-(3-etil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol obtenido se convirtió en el compuesto del título usando el método de formación de sal A. (Rendimiento de 5,7 mg).

50 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,73 (s a, 0,9H), 10,42 (s a, 0,7H), 7,99 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,31-7,50 (m, 2H), 6,28 (s, 0,4H), 6,24 (s, 0,5H), 5,18-5,23 (m, 0,5H), 5,12 (t, 0,4H), 3,90-4,08 (m, 4H), 2,31-2,43 (m, 0,5H), 1,92-2,24 (m, 1,4H), 1,01-1,12 (m, 3H).

Ejemplo 106: Enantiómero de 2-(5-bromo-1-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol

El compuesto del título, el enantiómero de elución más rápido, (160 mg) se preparó a partir del compuesto del ejemplo 11 (400 mg) con el método de separación H.

60 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,49 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,24 (s, H), 3,79-3,98 (m, 2H), 3,41-3,71 (s a, 2H), 3,10-3,73 (s a, 2H), 1,62 (s, 3H).

65 Como ya se ha mencionado anteriormente en el presente documento, los compuestos de fórmula I muestran propiedades farmacológicas interesantes, concretamente presentan actividades agonistas en los receptores alfa 2 adrenérgicos, especialmente sobre el receptor alfa2A. Dicha actividad se demuestra con el ensayo farmacológico presentado a continuación. Los ejemplos ilustrativos de la presente invención se cribaron para determinar las

actividades de los receptores alfa2 adrenérgicos basándose en los procedimientos descritos en la bibliografía (Lehtimäki et al., Eur. J. Pharmacol. 2008, 599, 65-71). Los resultados se muestran en la tabla 1. La estabilidad metabólica se midió con hepatocitos crioconservados de acuerdo con el método bibliográfico (Di Et al, Int.J.Pharmaceutics, 2006, 317, 54-60).

5

Tabla 1. Actividad agonista de alfa2A *in vitro*.

Compuesto de ejemplo	pEC ₅₀ de agonista alfa2A	Actividad intrínseca de alfa2A	Compuesto de ejemplo	pEC ₅₀ de agonista alfa2A	Actividad intrínseca de alfa2A
1	8,4	0,89	54	6,0	0,16
2	7,8	0,85	55	6,9	0,80
3	7,2	0,95	56	5,5	0,11
4	8,1	0,85	57	5,7	0,11
5	5,9	0,59	58	5,4	0,47
6	7,4	0,53	59	7,4	0,81
7	7,4	0,81	60	6,9	0,66
8	7,4	0,77	61	5,4	0,81
9	6,7	0,73	62	5,4	0,77
10	7,7	0,90	63	5,5	0,85
11	7,0	0,83	64	7,1	0,59
12	5,8	0,94	65	7,1	0,56
13	5,9	0,66	66	5,8	0,43
14	5,5	0,43	67	6,0	0,42
15	7,8	0,88	68	5,4	0,25
16	7,3	0,51	69	5,4	0,19
17	7,6	0,81	70	5,7	0,07
18	8,7	0,81	71	5,7	0,33
19	8,3	0,81	72	5,8	0,09
20	7,2	0,87	73	5,8	0,19
21	7,3	0,73	74	6,1	0,35
22	6,0	0,33	75	6,2	0,64
23	6,5	0,68	76	6,2	0,15
24	6,1	0,20	77	6,3	0,16
25	8,5	0,82	78	6,3	0,62
26	8,4	0,82	79	6,4	0,30
27	7,6	0,69	80	6,6	0,58
28	6,0	0,64	81	6,8	0,54
29	8,7	0,99	82	6,8	0,52
30	6,1	0,60	83	6,9	0,41
31	5,9	0,43	84	7,0	0,45
32	9,0	0,92	85	6,0	0,22
33	8,8	0,93	86	7,0	0,28

Compuesto de ejemplo	pEC ₅₀ de agonista alfa2A	Actividad intrínseca de alfa2A	Compuesto de ejemplo	pEC ₅₀ de agonista alfa2A	Actividad intrínseca de alfa2A
34	7,2	0,78	87	7,2	0,75
35	7,8	0,80	88	7,3	0,50
36	8,8	0,90	89	7,4	0,33
37	6,5	0,63	90	7,4	0,66
38	7,9	0,92	91	7,4	0,51
39	7,8	0,67	92	7,5	0,78
40	6,5	0,31	93	7,5	0,64
41	6,6	0,27	94	7,6	0,55
42	7,4	0,62	95	7,7	0,80
43	7,3	0,58	96	7,7	0,66
44	8,1	0,83	97	7,8	0,69
45	8,2	0,73	98	7,9	0,58
46	7,1	0,45	99	7,9	0,73
47	5,7	0,22	100	8,4	0,91
48	7,6	0,58	101	8,5	0,89
49	6,9	0,35	102	8,6	0,82
50	7,6	0,90	103	8,2	0,74
51	6,2	0,26	104	8,5	0,95
52	7,0	0,41	105	7,4	0,66
53	6,5	0,72	106	6,8	0,64

Los compuestos de fórmula I presentan actividades agonistas en los receptores alfa2 adrenérgicos, especialmente sobre el receptor alfa2A. Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos para su uso como un medicamento. También se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de un trastorno, afección o enfermedad donde se indica que un agonista de alfa2, por ejemplo, un agonista de alfa2A es útil. Además, se describe un método para el tratamiento de un trastorno, afección o enfermedad donde se indica que un agonista de alfa2, por ejemplo, un agonista de alfa2A, es útil. En dicho método, se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I a un mamífero, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento. También se proporciona el uso de los compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, afección o enfermedad donde se indica que un agonista de alfa2, por ejemplo, agonista de alfa2A, es útil.

En una realización de la invención, el trastorno mencionado anteriormente, afección o enfermedad donde se indica que un agonista de alfa2, por ejemplo, agonista de alfa2A, es útil, delirio, delirio hiperactivo, insomnio, ADHD, abstinencia a las benzodiazepinas o alcohol o opioides o tabaco, eyaculación precoz, hipertensión, taquicardia, síndrome de piernas inquietas, espasticidad muscular, sofocos, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, dolor, síndrome de dolor pélvico crónico, dolor irruptivo por cáncer, o afección en la que se necesita sedación o analgesia; por ejemplo delirio o insomnio hiperactivo.

La invención también proporciona los compuestos de fórmula I para su uso como un agente sedante o analgésico.

Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía enteral, tópica o parenteral por medio de cualquier formulación farmacéutica útil para dicha administración y que comprende al menos un compuesto activo de fórmula I en cantidades farmacéuticamente aceptables y eficaces junto con diluyentes, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptable conocidos en la técnica. La fabricación de tales formulaciones farmacéuticas se conoce en la técnica.

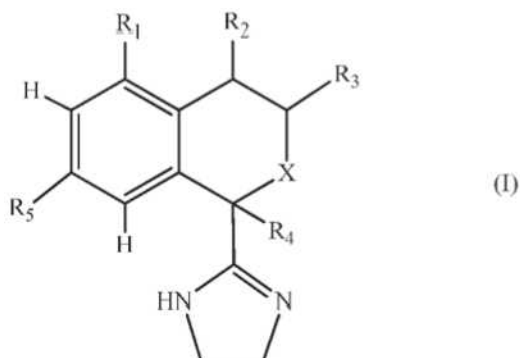
La dosis terapéutica que debe administrarse a un sujeto que necesita el tratamiento variará dependiendo del compuesto que se administra, la especie, la edad y el sexo del sujeto que se está tratando, la afección particular que se está tratando, así como la ruta y el método de administración, y se determina fácilmente por un experto en la

técnica. Por consiguiente, la dosificación típica para administración oral es de 10 ng/kg a 10 mg/kg al día y para administración parenteral de 1 ng/kg a 10 mg/kg para un mamífero adulto.

- 5 Los compuestos de la invención se administran al sujeto tal cual o junto con uno o más de otros principios activos, cada uno en su propia composición o algunos o todos los principios activos combinados en una única composición, y/o un excipiente farmacéutico adecuado. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen excipientes y auxiliares de formulación utilizados convencionalmente, tales como cargas, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, disolventes, agentes formadores de gel, emulsionantes, estabilizantes, colorantes, y/o conservantes.
- 10 Los compuestos de la invención se formulan en formas de dosificación usando métodos de fabricación farmacéutica comúnmente conocidos. Las formas de dosificación pueden ser, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Dependiendo de la vía de administración y la forma galénica, la cantidad del principio activo en una formulación puede variar típicamente entre el 0,01 % y el 100 % en peso.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es de Fórmula I,



5

en la que

X es O o S;

10 R₁ es hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), ciano, (R₆)₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-S-, o un grupo heteroarilo que es un sistema anular monocíclico aromático de 3 a 7 miembros, que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, cuyo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes siendo cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, oxo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), o haloalquilo (C₁-C₄);

15 R₂ es H o alquilo (C₁-C₆);

R₃ es H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆);

R₄ es H o alquilo (C₁-C₂);

R₅ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆);

20 R₆ es H; o

R₁ y R₂ forman, junto con los átomos de carbono en el anillo a los que están unidos, un anillo carbocíclico saturado o insaturado condensado de 6 o 7 miembros, en el que dicho anillo carbocíclico está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo cada uno independientemente hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), hidroxialquilo (C₁-C₂), o haloalquilo (C₁-C₂);

25 o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), o hidroxialquilo (C₁-C₃); y/o

R₂ es H o alquilo (C₁-C₂); y/o

30 R₃ es H, alquilo (C₁-C₃) o haloalquilo (C₁-C₃); y/o

R₄ es H o metilo; y/o

R₅ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₂); y/o

R₁ y R₂ forman, junto con los átomos de carbono en el anillo a los que están unidos, un anillo carbocíclico saturado o insaturado condensado de 6 o 7 miembros.

35

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R₁ es halógeno, alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), o haloalcoxi (C₁-C₂); y/o

R₂ es H; y/o

R₃ es H o alquilo (C₁-C₂); y/o

40 R₄ es H; y/o

R₅ es H.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es O.

45 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2-(5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(1,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-carbonitrilo, 2-(5-alilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-vinilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sulfato de 2-(5-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, fumarato de 2-(5-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-ol, (1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-il)metanol, 2-(5-bromo-1-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-5-cloro-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, isómero de elución más lento de 1-(1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1-metilisocroman-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol, isómero de elución más rápido de 1-(1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1-metilisocroman-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol, 2-(5-

50

etinilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-3-etil-5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sulfato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, hemifumarato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-yodoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-3-metil-5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-4-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, isómero de elución más rápido de 2-(1,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, isómero de elución más lento de 2-(1,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-1,3,5-trimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-ciclopropilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-cloro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-cloro-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(1,3,5-trimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-5-cloro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3S)-5-cloro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3S)-5-bromo-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3S)-3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metoxi-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-3-propilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-isopropilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-fluoroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-5-metoxi-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-5-etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-((3R)-5-etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, hemifumarato de 2-((3R)-5-etil-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(3-etil-5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-3,5-dietilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-((3R)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, sulfato de 2-((3R)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, hemifumarato de 2-((3R)-3-etil-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-3-metil-5-(trifluorometoxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-5-fluoro-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-etoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3S)-5-metoxi-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-(furan-3-il)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-(prop-1-in-1-il)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-carboxamida, 2-(3,7,8,9,10,10a-hexahidro-1H-ciclohepta[de]isocromen-3-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, isómero de elución más lento de 1-(1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)isocroman-5-il)etanol, 2-(5,7-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(7-bromo-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(7-metoxi-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(3,5-dimetilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromo-3-metilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-bromoisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5,7-dibromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero de clorhidrato de 2-5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metoxi-1-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metoxiisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-5-metoxi-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-5-etil-1,3-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-metil-3-(metoximetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, bromhidrato de 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-metilisocroman-7-ol, clorhidrato de 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etilisocroman-5-ol, enantiómero-2 de 2-(5-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(1,5-dimetilisotiocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5-(trifluorometoxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-1 de clorhidrato de 2-(3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(3-(2-fluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(3-(2,2-difluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(7-metoxi-3,5-dimetilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-((3)-5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(5-(metiltio)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-((3)-5-bromo-3-propilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-((3R)-3-(2,2-difluoroetil)-5-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5-(difluorometoxi)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-((3R)-3-etil-5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-1 de clorhidrato de 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-((3R)-5-(difluorometoxi)-3-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero de 2-(5-bromo-3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-1 de clorhidrato de 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de 2-(3-etilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-(5-metoxiisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(1-metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(5-(difluorometil)isocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-(5-cloroisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero-2 de clorhidrato de 2-(5-bromoisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, enantiómero de 2-(1-metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(3-metil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, clorhidrato de 2-(3-etil-1,3-dihidrobenczo[de]isocromen-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol, o enantiómero de 2-(5-bromo-1-metilisocroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como un medicamento.

65 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de un trastorno, afección o enfermedad donde se indica que un agonista de alfa2 es útil en el que el trastorno, afección o

enfermedad es delirio, delirio hiperactivo, insomnio, ADHD, abstinencia a las benzodiazepinas o alcohol o opioides o tabaco, eyaculación precoz, hipertensión, taquicardia, síndrome de piernas inquietas, espasticidad muscular, sofocos, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, dolor, síndrome de dolor pélvico crónico, dolor irruptivo por cáncer, o afección en la que se necesita sedación o analgesia.

5 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de un trastorno, afección o enfermedad donde se indica que un agonista de alfa2A es útil en el que el trastorno, afección o enfermedad es delirio, delirio hiperactivo, insomnio, ADHD, abstinencia a las benzodiazepinas o alcohol o opioides o tabaco, eyaculación precoz, hipertensión, taquicardia, síndrome de piernas inquietas, espasticidad muscular,
10 sofocos, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, dolor, síndrome de dolor pélvico crónico, dolor irruptivo por cáncer, o afección en la que se necesita sedación o analgesia.

15 9. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la composición comprende además al menos un principio activo diferente.