



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No.

10-36293

54. TÍTULO: **"CIS IMIDAZOLINAS QUIRALES"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/04**

71. SOLICITANTE : **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO: **BASILEA, SUIZA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **25 MAR. 2010**

(FORMA P 10).

09-05-2010
V. E. R. L.

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036293- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:14:17 Dep: 2020 DIP: NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 416

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlloco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
--------------------	---	---

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-32 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlloco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
-----------------------------	--	---

4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BARTKOVITZ, David Joseph; CAI, Jianping; CHU, Xin-Jia; LI, Hongju; LOVEY, Allen John; VU, Binh Thanh y ZHAO, Chunlin. Dirección: 21 Povershon Road, Nutley, New Jersey 07110; 99 Park Street, West Caldwell, New Jersey 07006; 21 River Hill Road, Livingston, New Jersey 07039; 131 Christie Street, Edison, New Jersey 08820; 6 Hamilton Drive South, North Caldwell, New Jersey 07006; 1 Willow Lane, North Caldwell, New Jersey 07006 y 10 Oxford Drive, Livingston, New Jersey 07039. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.
---------------------	---

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/063053 Fecha: 30/09/08

Publicación Internacional No. WO 2009/047161 A1 Fecha: 16/04/09

6 Título (54) "CIS-IMIDAZOLINAS QUIRALES"

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/04 A61P 35/00, A61K 31/454

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	09/10/07	60/978,506
	US	29/09/08	61/092,759

9 Comprobante de Pago No. 10-17,739 y 10-20,440 Fecha: 09/03/10 y 15/03/10

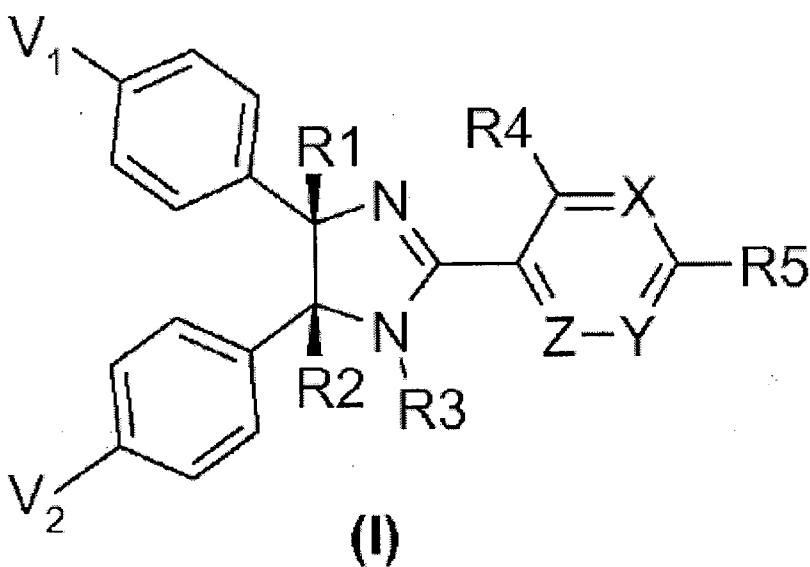
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, traducción de los anexos del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad, anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones presentadas en Fase Internacional (indicadas en el reporte preliminar internacional sobre patentabilidad) y capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 17,739

FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 10-036293- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:14:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 416

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52817590	08/03/2010	19,100,880.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	340,000.00
TOTAL :			\$ 340,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 20,440
FECHA : MARZO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036293- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:14:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 416

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	082754387	52817660	15/03/2010	29,624,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	14,000.00
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	14,000.00
		TOTAL :	\$ 14,000.00

SON: CATORCE MIL PESOS

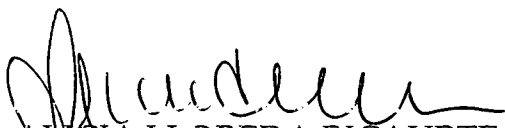
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster**3. Actuando en calidad de notario público****4. Lleva el sello del mencionado notario**

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt**8. bajo el No 8835/13376****9. Sello**

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

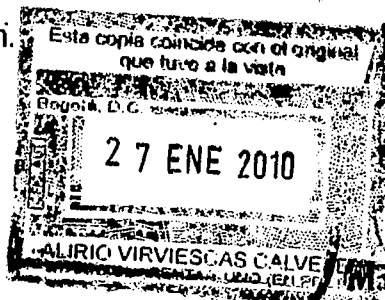
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



María Mercedes Uribeochea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

...and it was found that the ...

1. El presente documento es confidencial y no debe ser divulgado al público. Toda violación de esta política será considerada una falta grave y será sancionada de acuerdo a las políticas de la empresa.

Il nostro è un lavoro che non si ferma mai.

SET-3 P 12 12

**LINE DE LEGALIZACIONES
GUBERNAL.**

2509 2509 2509

children's literature and

Telefonat: 0201 70 01 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 104

CONFIDENTIAL - SECURITY INFORMATION

CONFIDENTIAL

Observed:

continued leads to a

~~CONFIDENTIAL~~

INTERMEDIATE 64.15 (cont.)

1442-69

Journal of Management Education 30(6)p.789-804

100-443887-100

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

25851

Wang Uncoochee

**CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS**

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista

Bogotá, D.C., 27 de Enero de 2010

27 ENE 2010

ALIRIO VIRVIESCAS CALVE

27 ENE 2010

ALIRIO VIRVIESCAS CALVE



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá, D.C.,

2020

Doctora

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apoderada y/o representante de

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Calle 72 5-83 piso 5

Bogotá, Colombia

ASUNTO:	Radicación N°	10 036293
	Solicitud Internacional	PCT/EP2008/063053
	Fecha de inicio fase nacional	09/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	330
	Folios	001

Distinguida Doctora Alicia

Concluido el examen de forma, y de acuerdo a la documentación remitida por usted mediante radicado del asunto de fecha 2010-06-09, en respuesta a nuestro requerimiento realizado mediante oficio N°06383, le informo que no es posible tener en cuenta la modificación presentada al capítulo reivindicatorio, en razón a que no aportaron el recibo de pago por concepto de modificaciones y correcciones a solicitudes en trámite, en cumplimiento de lo establecido en el capítulo III, artículo 26 ítem g) de la Decisión 486.

Por lo anteriormente expuesto, le informamos que tomarán como capítulo reivindicatorio las primeras treinta y tres (33) de las treinta y nueve (39) reivindicaciones presentadas mediante radicado del asunto de fecha 2010-03-26.

Atentamente;

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director de Nuevas Creaciones (c)

JLSL/mcp

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Radicación: NUMERADI - FECHRADI

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3,4,5,6 y 10 PBX: 5370000

Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel (57 1) 5830234

Conmutador: (57 1) 537 00 00 Fax: (57 1) 537 02 84

Call center: (571) 6513240 Línea gratuita nacional: 018000-910165

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Bogotá D.C. Colombia

Bogotá, D.C.,

2020

Doctora

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apoderada y/o representante de

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Calle 72 5-83 piso 5

Bogotá, Colombia

ASUNTO:	Radicación N°	10 036293
	Solicitud Internacional	PCT/EF2008/063053
	Fecha de inicio fase nacional	09/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	330
	Folios	001

Distinguida Doctora Alicia

Concluido el examen de forma, y de acuerdo a la documentación remitida por usted mediante radicado del asunto de fecha 2010-06-09, en respuesta a nuestro requerimiento realizado mediante oficio N°06383, le informo que no es posible tener en cuenta la modificación presentada al capítulo reivindicatorio, en razón a que no aportaron el recibo de pago por concepto de modificaciones y correcciones a solicitudes en trámite, en cumplimiento de lo establecido en el capítulo III, artículo 26 ítem g) de la Decisión 486.

Por lo anteriormente expuesto, le informamos que tomarán como capítulo reivindicatorio las primeras treinta y tres (33) de las treinta y nueve (39) reivindicaciones presentadas mediante radicado del asunto de fecha 2010-03-26.

Atentamente;



JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director de Nuevas Creaciones (c)

JLSL/mcp

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Radicación: NUMERADI - FECHRAI

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3,4,5,6 y 10 PBX: 5370000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26-55 int. 2 Tsl (57 1) 5360234
Conmutador: (57 1) 537 00 00 Fax: (57 1) 537 02 84
Call center: (571) 6513240 Línea gratuita nacional: 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Bogotá D.C. Colombia

Bogotá, D.C.,

2020

Doctora

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apoderada y/o representante de

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Calle 72 5-83 piso 5

Bogotá, Colombia

ASUNTO:	Radicación N°	10 036293
	Solicitud Internacional	PCT/EP2008/063053
	Fecha de inicio fase nacional	09/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	330
	Folios	001

Distinguida Doctora Alicia

Concluido el examen de forma, y de acuerdo a la documentación remitida por usted mediante radicado del asunto de fecha 2010-06-09, en respuesta a nuestro requerimiento realizado mediante oficio N°06383, le informo que no es posible tener en cuenta la modificación presentada al capítulo reivindicatorio, en razón a que no aportaron el recibo de pago por concepto de modificaciones y correcciones a solicitudes en trámite, en cumplimiento de lo establecido en el capítulo III, artículo 26 (ítem g) de la Decisión 486.

Por lo anteriormente expuesto, le informamos que tomarán como capítulo reivindicatorio las primeras treinta y tres (33) de las treinta y nueve (39) reivindicaciones presentadas mediante radicado del asunto de fecha 2010-03-26.

Atentamente;

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director de Nuevas Creaciones (c)

JLSL/mcp

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Radicación: NUMERADI - FECHRADI

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3,4,5,6 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel (57 1) 5880234
Conmutador: (57 1) 587 00 00 Fax: (57 1) 587 02 84
Call center: (571) 6513240 Línea gratuita nacional: 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Bogotá D.C. Colombia



abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

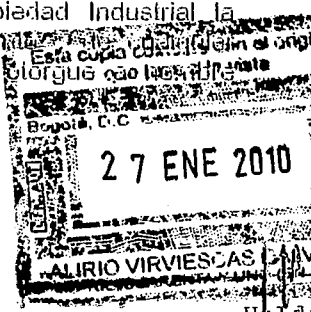
con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-33, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento. Esta copia con el original es original y puede ser utilizada para cualquier fin legal. poder que cualquiera de ellos otorgue como tales en nuestro.

Dado y firmado



Holder of procuration

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-33, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

And signed this 17th day of January 2010.

Hoffmann-La Roche AG

Deniss Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

En el día de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strebel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

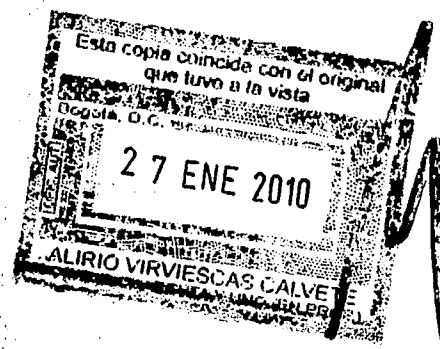
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



Allg. Prot. No. 20



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

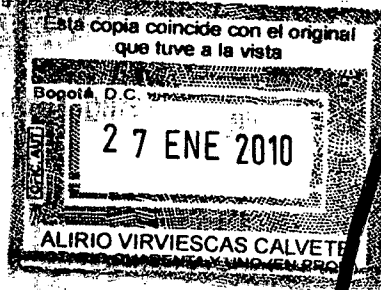
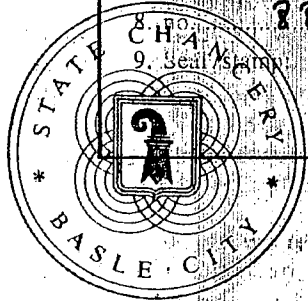
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document
2. is signed by P. Kuch
3. in his/her function as att. Moler
4. and certified by the seal of the Gmbs

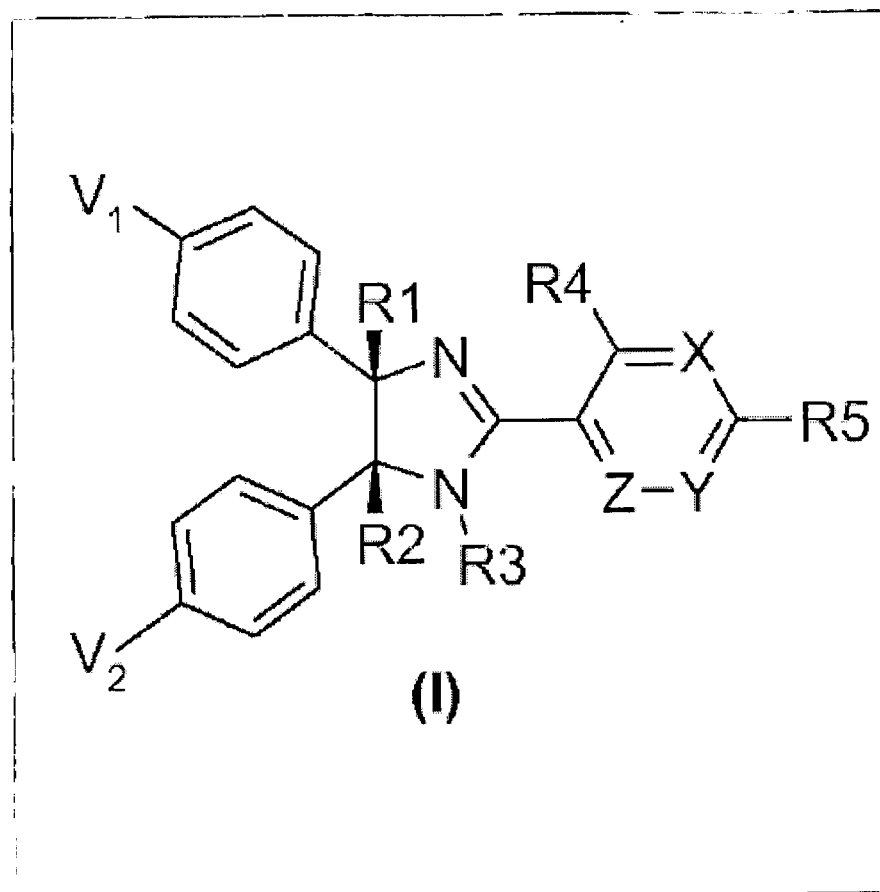
Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on 18. Aug. 2004
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 10 220

9. Seal / Stamp 10. Signature: Ruedi Eggs







Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT Y MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26-03-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/04

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): BARTHOVITZ, David Joseph; CAI, Jianping; CHU, Min-Jie; LI, Hongju; LOVEY, Allen John; VU, Binh Thanh y ZHAO, Chunlin.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/978,506	09-10-07	US
	61/092,759	29-08-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-05-10

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **16-04-09**

Fecha de presentación de la solicitud: 30-09-08

N° publicación: **WO 2009/047161 A1**

No. de solicitud: **PCT/EP2008/063053**

(54) Título: **CIS-IMIDAZOLINAS QUIRALES**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT Y MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-03-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/04

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): BARTHOVITZ, David Joseph; CAI, Jianping; CHU, Min-Jie; LI, Hongju; LOVEY, Allen John; VU, Binh Thanh y ZHAO, Chunlin.

(74) Apoderado: **ALICIA LLORED A RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	60/978,506	09-10-07	US
	61/092,759	29-08-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-05-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solici. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 30-09-08
No. de solicitud: **PCT/EP2008/063053**

(87) Publicación internacional:

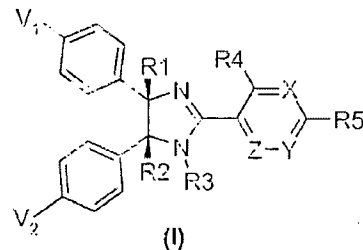
Fecha: **16-04-09**

No. Publicación : **WO 2009/047161 A1**

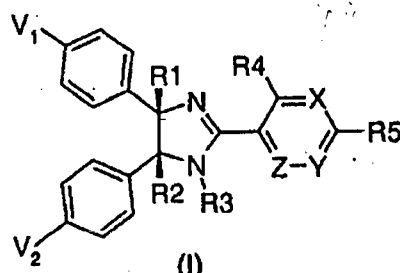
(54) Título:

CIS-IMIDAZOLINAS QUIRALES

(57) Resumen:



Un compuesto de fórmula



Donde X, Y y Z son carbono o nitrógeno,

con la condición de que al menos uno de X, Y y Z sea nitrógeno;

V₁ y V₂ se seleccionan del grupo conformado por halógeno, acetileno, ciano, trifluometilo y nitro;

R¹ y R² son -H o -CH₃,

con la condición de que R¹ y R² no sean ambos -H;

R³ es -H o -C(=O)-R⁶;

R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃, o -OCH(CH₃)₂;

R⁵ se selecciona del grupo conformado por:

i) -H

ii) -halógeno,

iii) -CH₃,

iv) -CF₃,

v) -OCH₃ o -COCH₂CH₃,

vi) -C(CH₃)₂,

vii) -ciano,

viii) -C(CH₃)₃,

ix) -C(CH₃)₂OR (donde R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),

x) -C(CH₃)₂CH-OP (donde P es -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃),

xi) -C(CH₃)₂CN,

xii) -C(CH₃)₂COR (donde R es -CH₃),

xiii) -C(CH₃)₂COOR (donde R es -H, -CH₃, o -CH₂CH₃),

xiv) -C(CH₃)₂CONR^aR^b (donde R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃),

xv) -SCH₃ o -SO₂CH₃,

xvi) -NR^aR^b (donde R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃), y

xvii) 4-morfolinilo; y

R⁶ se selecciona del grupo conformado por:

i) -alquilo inferior,

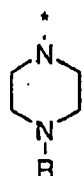
ii) -ciclopropilo o ciclobutilo,

iii) -fenilo o fenilo sustituido por cloro, -OCH₃ o ciano,

iv) 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido o 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),

v) -NR^c₂ (donde R^c es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH(OH)CH₂OH),

vi) -una piperazina sustituida de fórmula:



, en la que

R se selecciona del grupo conformado por:

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

c) -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH o 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido,

d) -CH₂CH₂F^d (donde F^d es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₃)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),

e) -CH₂CH₂CH₂F^e (donde F^e es -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CO-R^f (donde R^f es -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), -COCH₂-F^g (donde F^g es -H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o -N(CH₃)-(3-(1-metilpirrolidinilo))),

f) -CH₂-CO-R^h (donde R^h es alquilo inferior sustituido o no sustituido, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -(CH₂)_n heteroarilo sustituido o no sustituido, donde n es 0 ó 1, -NH-cicloalquilo, -N-(alquilo inferior)_n donde n es 1 ó 2, -NHCH₂C(OH)CH₂OH, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₃, -CH₂CH₂CH₂SO₂NH₂, -N(CH₂CH₃)-heteroarilo, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NH(CH₂)_n heteroarilo mono- o di-sustituido donde n es 0 ó 1, -NHCH₂CH₂ heteroarilo sustituido o no sustituido, -NH arilo mono- o di-sustituido, -NH(CH₂)_n heterociclo donde n es 0 ó 1, -NH(CH₂)_n-OH donde n es 2 ó 3,

-(CH₂)_n heterociclo sustituido o no sustituido donde n es 1 ó 2 o

-N(CH₂CH₃) heteroarilo mono- o di-sustituido,

g) -SO₂Fⁱ (donde Fⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, -CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

h) -COF^j (donde F^j es alquilo inferior que está sustituido o no sustituido, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y

i) heteroarilo o heterociclo sustituido o no sustituido;

vii) una piperidina sustituida de fórmula:



, en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH o 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido,

-CH₂CH₂F^d (donde F^d es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₃)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),

-CH₂CH₂CH₂F^e (donde F^e es -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CO-R^f (donde R^f es -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), -COCH₂-F^g (donde F^g es -H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o -N(CH₃)-(3-(1-metilpirrolidinilo))),

-CH₂-CO-R^h (donde R^h es alquilo inferior sustituido o no sustituido, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -(CH₂)_n heteroarilo, donde n es 0 ó 1, -NH-alquilo inferior, -NH-cicloalquilo, -N (alquilo inferior)_n donde n es 1 ó 2, -NHCH₂C(OH)CH₂OH, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₃, -CH₂CH₂CH₂SO₂NH₂, -N(CH₂CH₃) heteroarilo, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NH(CH₂)_n heteroarilo mono- o di-sustituido donde n es 0 ó 1, -NHCH₂CH₂ heteroarilo sustituido o no sustituido, -NH arilo mono- o di-sustituido, -NH(CH₂)_n heterociclo donde n es 0 ó 1, -NH(CH₂)_n-OH donde n es 2 ó 3, heterociclo sustituido o no sustituido o -N(CH₂CH₃) heteroarilo mono- o di-sustituido,

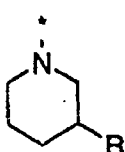
-SO₂Fⁱ (donde Fⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, -CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

-COF^j (donde F^j es alquilo inferior, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

heteroarilo o heterociclo sustituido o no sustituido,

-NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-NHCONHCH₃, -NHCOO alquilo inferior, -NHCHCH₃, -NHCO alquilo inferior, -NH(CH₂)_n-SO₂-CH₃ donde n es 0-2, -NH(CH₂)SO₂CH₃ (1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂ o -NHCH₂CH₂SO₂CH₃ y

viii) -una piperidina sustituida de fórmula:



donde R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂

donde alquilo inferior es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/063053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D401/04	C07D401/14	C07D403/04
C07D409/14	C07D417/14	A61K31/454
		A61P35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/063013 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DING QINGJIE [US]; GRAVES BRADFORD JAMES [US];) 7 June 2007 (2007-06-07) claims 1,38,40-43	1-37
Y	US 2007/167437 A1 (FOTOUHI NADER [US] ET AL) 19 July 2007 (2007-07-19) claims 1,11-13	1-37
A	US 6 617 346 B1 (KONG NORMAN [US] ET AL) 9 September 2003 (2003-09-09) cited in the application claim 1 column 5, lines 32-37 column 5, lines 17-20	1-37
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention ** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *%* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 January 2009		Date of mailing of the international search report 27/01/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentstr. 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2640, Fax: (+31-70) 340-2616		Authorized officer Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/063053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007063013 A	07-06-2007	AR 057990 A1	09-01-2008
		AU 2006319248 A1	07-06-2007
		CA 2630410 A1	07-06-2007
		EP 1960368 A1	27-08-2008
		KR 20050072894 A	07-08-2008
		NO 20082389 E	18-08-2008
US 2007167437 A1	19-07-2007	NONE	
US 6617346 B1	09-09-2003	NONE	

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/047161 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/04 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

Street, Edison, New Jersey 08820 (US). LOVEY, Allen John [US/US]; 6 Hamilton Drive South, North Caldwell, New Jersey 07006 (US). VU, Binh Thanh [US/US]; 1 Willow Lane, North Caldwell, New Jersey 07006 (US). ZHAO, Chunlin [CN/US]; 10 Oxford Drive, Livingston, New Jersey 07039 (US).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/063053

(74) Agent: KLEIN, Thomas; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(22) International Filing Date:

30 September 2008 (30.09.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/978,506 9 October 2007 (09.10.2007) US
61/092,759 29 August 2008 (29.08.2008) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SE, SG, SI, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

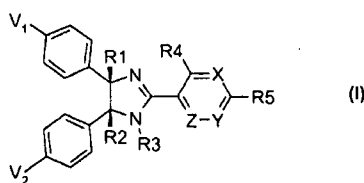
(75) Inventors/Applicants (for US only): BARTKOVITZ, David Joseph [US/US]; 21 Poverchon Road, Hurdley, New Jersey 07110 (US). CAI, Jianping [US/US]; 99 Park Street, West Caldwell, New Jersey 07006 (US). CHU, Xin-Jie [US/US]; 21 Piker Hill Road, Livingston, New Jersey 07039 (US). LI, Hongju [US/US]; 131 Christie

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AFIPO (BW, GH, GM, HE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MP, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: CHIRAL CIS-IMIDAZOLINES



(57) Abstract: There are provided compounds of Formula (I), or the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein X, Y, Z, V₁, V₂, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as herein described, processes for obtaining said compounds and pharmaceutical preparations containing them. These compounds are useful as anticancer agents, in particular as agents in the treatment of solid tumors.

WO 2009/047161 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 24294		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/EP2008/063053		International filing date (day/month/year) 30.09.2008		Priority date (day/month/year) 09.10.2007
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/04				
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>1-31</u> sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.10 and Section C07 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 302 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 2009-04-29		Date of completion of this report 07.10.2009		
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-30258 Munich Tel. +49 89 2369-0 Fax: +49 89 2369-4485		Authorized officer Guthe, Hans-Jürgen Telephone No. +49 89 2369-5033 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/063053

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☐ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-175 as originally filed

Claims, Numbers

1-41 received on 03.03.2003 with letter of 30.06.2009

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/063053

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 41

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 41 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/063053

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (IJ)	Yes: Claims	<u>1-40</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-40</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-40</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the International application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

1 Amendments

The amendments received on 3.08.2009 consist of a new set of claims 1-41 to replace the original claims 1-37. In present claim 1 the term "lower alkyl" has been clarified by the definition as an alkyl group with 1-6 carbon atoms. This addition is supported by the description cf. page 30, lines 28-29). In addition new claims 35-39, directed to medical use, have been drafted. These claims are based on original claim 34, from which the indications following the term "particular" have been removed and made subject of said new claims. The amendments comply with Article 34(2)(b) PCT.

Re Item III

- 2 Claim 41 relies on references to the description in respect to all their technical features (a so-called omnibus claim) and does not meet the requirements of Article 6 in combination with Rule 6.2(a) PCT. In addition it is not clear if said claim relates to intermediates as well (and their uses). The term "substantially" adds to the unclarity, so that said claim is rendered completely unclear. Hence, no search can be conducted on the subject-matter of claim 37 and consequently no opinion will be given for said claim.

Re Item V

- 3 Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2007/063013 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DING QINGJIE [US]; GRAVES BRADFORD JAMES [US]); 7 June 2007 (2007-06-07)
D2: US 2007/167437 A1 (FOTOUHI NADER [US] ET AL) 19 July 2007 (2007-07-19)
D3: US-B1-6 617 346 (KONG NORMAN [US] ET AL) 9 September 2003 (2003-09-09) cited in the application

4 Novelty

- 4.1 The present application relates to imidazolines (cf. claims 1-31), their pharmaceutical composition (cf. claim 32), their medical use e.g. in the treatment of cancer (cf. claims 33-39) and the process to prepare them (cf. claim 40).
- 4.2 D1 relates to imidazolines (cf. D1, claim 1), their pharmaceutical composition (cf. D1, claim 33), their medical use (cf. D1, claims 40-42) e.g. in the treatment of cancer and the process to prepare them (cf. D1, claim 43). The compounds of D1 differ from the present compounds by the aromatic ring at the 2-position, which contains always at least one nitrogen in the present compounds and is always phenyl in the compounds of D1. Therefore the present compounds according to claims 1-31 are novel vis à vis D1. Consequently, present claims 32 (pharmaceutical composition), 33-39 (medical use) and 40 (process of preparation) are also novel.
- 4.3 D2 relates to imidazolines (cf. D2, claim 2), their pharmaceutical composition (cf. D2, claim 13) and their medical use in the treatment of e.g. cancer (cf. D2, claims 11-12). The compounds of D2 differ from the present compounds by the absence of the methyl substituent(s) at the 4- and 5-position of the imidazoline. Thus the present compounds according to claims 1-31 are novel vis à vis D2. Consequently, present claims 32 (pharmaceutical composition), 33-39 (medical use) and 40 (process of preparation) are also novel.
- 4.4 D3 relates to imidazolines (cf. D3, claim 1), their pharmaceutical composition (cf. D3, column 5, lines 32-37) and their medical use in the treatment of e.g. cancer (cf. D3, column 5, lines 17-20). The compounds of D3 differ from the present compounds by the absence of the methyl substituents at the 4- and 5-position of the imidazoline, as well as by the nature of the aromatic ring at the 2-position, which contains always at least one nitrogen in the present compounds and is always phenyl in the compounds of D3. Thus the present compounds according to claims 1-31 are novel vis à vis D3. Consequently, present claims 32 (pharmaceutical composition), 33-39 (medical use) and 40 (process of preparation) are also novel.

5 Inventive step

- 5.1 D1 is regarded as closest prior art since this document describes imidazolines for the same therapeutic application as the present compounds (cancer). The objective problem is seen in the provision of further compounds for the treatment of cancer.
- 5.2 The applicant provides compounds according to present claims 1-31. For a number of specific compounds inhibitory activity in a p53/MDM2 protein interaction assay is described. Thus the problem appears to have been solved. It is contemplated that the teaching of D1 alone would not have induced the skilled person to try out the present solution, namely to replace the phenyl ring with a six-membered hetero aromatic ring. However, it is considered that based on the **additional** teaching of D2 (namely that a six-membered hetero aromatic ring at this specific position would be tolerated by the receptor) the skilled person would have expected that the exchange of the phenyl group with a six-membered heteroaromatic ring would yield compounds with the same qualitative activity as the compounds of D1 (and D2). Therefore this qualitative activity alone cannot substantiate inventive step for the subject-matter of the present application. However, the applicant has provided comparative data (cf. letter of 3.08.2009) that a specific compound where the ring at the 2-position of the imidazoline ring is pyridin-3-yl retains its inhibitory activity on MDM2, but possesses a significantly reduced affinity to a variant of cytochrome P450 (CYP3A4) when compared with an otherwise identically substituted 2-phenyl imidazoline from the prior art (cf. D1, page 85-86, example 71). Such an effect (which may result in reduced side effects of an administered drug) is unexpected in the light of D1 and D2 and is also not predictable by the skilled person. The requirements of inventive step appear to be met.

Re Item VIII

- 6 The claims encompass a large number of compounds which are defined only by reference to a desired functional activity (compound being a "pharmaceutically acceptable ester"). This functional term does not give a specific technical guidance for the selection of the suitable derivatives, without proven general

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/063053

knowledge, to show which derivatives are suitable "pharmaceutically acceptable ester" in the particular case of the current problem and thus could be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants. In such a situation, the invention cannot be carried out over the whole claimed area without imposing an undue burden, even when simple in vivo or in vitro tests are available to determine whether or not a particular compound is covered by the claims.

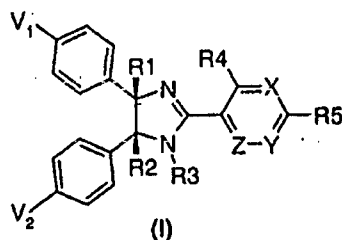
International Application No.: PCT/EP2008/063053

Applicant: F. Hoffmann-La Roche AG

Applicant's file reference: Case 24294 WO

Claims:

1. A compound of the formula



wherein X, Y and Z are carbon or nitrogen,

with the proviso that at least one of X, Y and Z is nitrogen;

V₁ and V₂ are selected from the group consisting of halogen, acetylene, cyano, trifluoromethyl and nitro;

R¹ and R² are -H or -CH₃,

with the proviso that R¹ and R² are not both -H;

R³ is -H or -C(=O)-R⁶;

R⁴ is -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃, or -OCH(CH₃)₂;

R⁵ is selected from the group consisting of:

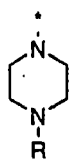
- i) -H
- ii) -halogen,
- iii) -CH₃,

- iv) $-\text{CF}_3$,
- v) $-\text{OCH}_3$ or $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$,
- vi) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
- vii) -cyano,
- viii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
- ix) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}$ (where R is -H, $-\text{CH}_3$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
- x) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHOR}$ (where R is -H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$),
- xi) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$,
- xii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COR}$ (where R is $-\text{CH}_3$),
- xiii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}$ (where R is -H, $-\text{CH}_3$, or $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
- xiv) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONR}^a\text{R}^b$ (where R^a is -H or $-\text{CH}_3$ and R^b is -H or $-\text{CH}_3$),
- xv) $-\text{SCH}_3$ or $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
- xvi) $-\text{NR}^a\text{R}^b$ (where R^a is -H or $-\text{CH}_3$ and R^b is -H or $-\text{CH}_3$), and
- xvii) 4-morpholinyl; and

R^b is selected from the group consisting of:

- i) -lower alkyl,
- ii) -cyclopropyl or cyclobutyl,
- iii) -phenyl or phenyl substituted by chloro, $-\text{OCH}_3$ or cyano,
- iv) 4-morpholinyl, 1-(3-oxopiperazinyl), 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, 4-thiomorphollinyl-1,1-dioxide or 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo),
- v) $-\text{NR}^c_2$ (wherein R^c is hydrogen, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ or $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$),

vi) -a substituted piperazine of the formula:



, wherein

R is selected from the group consisting of:

- a) hydrogen,
- b) lower alkyl,

c) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ or 4-tetrahydro-2H-thiopyran-1,1-dioxide,

d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (wherein R^d is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 4-morpholinyl),

e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (wherein R^e is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{R}^f$ (wherein R^f is $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, cyclopropyl, phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl or 3-furanyl), $-\text{COCH}_2-\text{R}^g$ (wherein R^g is $-\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 4-morpholinyl or $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-methylpyrrolidinyl}))$),

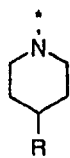
f) $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (wherein R^h is substituted or unsubstituted lower alkyl, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n$ substituted or unsubstituted heteroaryl where n is 0 or 1, $-\text{NH}$ cycloalkyl, $-\text{N}$ (lower alkyl) $_n$ where n is 1 or 2, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{heteroaryl}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ mono- or di- substituted heteroaryl where n is 0 or 1, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ substituted or unsubstituted heteroaryl, $-\text{NH}$ mono- or di- substituted aryl, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ heterocycle where n is 0 or 1, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ where n is 2 or 3, $-(\text{CH}_2)_n$ substituted or unsubstituted heterocycle where n is 1 or 2 or $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ mono- or di- substituted heteroaryl),

g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (wherein R^i is $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, phenyl, 4-methylphenyl, 4-propylphenyl, $-\text{CF}_3$, 2-thienyl, 3-thienyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazyl-4-ethanol, 1-(4-acetyl-piperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),

h) $-\text{COR}^l$ (wherein R^l is lower alkyl which is substituted or unsubstituted, cycloalkyl, 2-tetrahydrofuranyl, 2-thienyl, 3-thienyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazinyl-4-ethanol, 1-(4-acetypiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)), and

i) substituted or unsubstituted heteroaryl or heterocycle;

vii) a substituted piperidine of the formula:



, wherein

R is hydrogen, lower alkyl, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ or 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxide,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (wherein R^d is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 4-morpholinyl),

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (wherein R^e is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO-R}^f$ (wherein R^f is $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, cyclopropyl, phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl or 3-furanyl), $-\text{COCH}_2\text{R}^g$ (wherein R^g is H , $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 4-morpholinyl or $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-methylpyrrolidinyl}))$),

$-\text{CH}_2\text{CO-R}^h$ (wherein R^h is substituted or unsubstituted lower alkyl, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl where n is 0 or 1 $-\text{NH}$ lower alkyl, $-\text{NH}$ cycloalkyl, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_n$ where n is 1 or 2, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$,

-N(CH₃)CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₃,
 -CH₂CH₂CH₂SO₂NH₂, -N(CH₂CH₃)heteroaryl, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃,
 -NHCH₂CH₂OCH₃, -NH(CH₂)_n mono- or di- substituted heteroaryl where n is 0 or 1, -
 NHCH₂CH₂ substituted or unsubstituted heteroaryl, -NH mono- or di- substituted aryl,
 -NH(CH₂)_n heterocycle where n is 0 or 1, -NH(CH₂)_n-OH where n is 2 or 3,
 substituted or unsubstituted heterocycle or -N(CH₂CH₃) mono- or di- substituted
 heteroaryl,

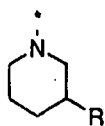
-SO₂R¹ (wherein R¹ is -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, phenyl, 4-methylphenyl, 4-
 propylphenyl, -CF₃, 2-thienyl, 3-thienyl, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
 -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-
 piperazyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),

-COR¹ (wherein R¹ is lower alkyl, cycloalkyl, 2-tetrahydrofuranyl, 2-thienyl, 3-thienyl, -
 NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazinyl-4-
 ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),

substituted or unsubstituted heteroaryl or heterocycle,

-NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂,
 -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂,
 -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetylpiperazinyl)), -NHCOCH₂-(1-(3-
 oxopiperazinyl)), -NHCOCH₂-NHCONHCH₃, -NHCOO lower alkyl,
 -NHCHCH₃, -NHCO lower alkyl, -NH(CH₂)_n-SO₂-CH₃ where n is 0-2,
 -NH(CH₃)SO₂CH₃, (1-piperidinecarboxamide), -NHCOCH₂-(N,N-diethyl-1-
 piperidinylcarboxamide), -NHCOCH₂-(1-(3-hydroxypiperidinyl)), -NHCOCH₂-(1-
 (piperidinyl-4-methanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh,
 -NHCH₂CONH₂ or -NHCH₂CH₂SO₂CH₃ and

viii) -a substituted piperidine of the formula:



wherein R is -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, or -C(O)NH₂

wherein lower alkyl is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms;

and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

2. A compound of formula (I), according to claim 1, wherein

X, Y and Z are carbon or nitrogen,

with the proviso that at least one of X, Y and Z is nitrogen;

V₁ and V₂ are selected from the group consisting of halogen, acetylene, cyano, trifluoromethyl and nitro;

R¹ and R² are H or CH₃,

with the proviso that R¹ and R² are not both H;

R³ is -H or -C(=O)-R⁶;

R⁴ is -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃, or -OCH(CH₃)₂;

R⁵ is selected from the group consisting of:

-H

-halogen,

-CH₃,

-CF₃,

-OCH₃ or -COCH₂CH₃,

-C(CH₃)₂,

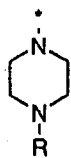
-CN,

- C(CH₃)₃,
- C(CH₃)₂OR (where R is -H, -CH₃ or -CH₂CH₃),
- C(CH₃)₂CH-OR (where R is -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH or -CH₂CH₂OCH₃),
- C(CH₃)₂CN,
- C(CH₃)₂COR (where R is -CH₃),
- C(CH₃)₂COOR (where R is -H, -CH₂, or -CH₂CH₃),
- C(CH₃)₂CONR^aR^b (where R^a is -H or -CH₃ and R^b is -H or -CH₃),
- SCH₃ or -SO₂CH₃,
- NR^aR^b (where R^a is -H or -CH₃ and R^b is -H or -CH₃), and
- 4-morpholinyl;

and R^b is selected from the group consisting of:

- i) -lower alkyl,
- ii) -cyclopropyl or cyclobutyl,
- iii) -phenyl or phenyl substituted by chloro, OCH₃ or cyano,
- iv) -4-morpholinyl, 1-(3-oxopiperazinyl), 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, 4-thiomorpholinyl-1,1-dioxide or 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo),
- v) -NR^c₂ (wherein R^c is hydrogen, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃ or -CH₂CH(OH)CH₂OH),

vi) a substituted piperazine of the formula:



wherein R is selected from the group consisting of:

- a) hydrogen,
- b) lower alkyl,
- c) -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH or 4-tetrahydro-2H-thiopyran-1,1-dioxide,
- d) -CH₂CH₂R^d (wherein R^d is -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃,

-CN, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₃)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NH₂,
-NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃, -N(CH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 4-morpholinyl),

e) -CH₂CH₂CH₂R^g (wherein R^g is -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃,
-SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl,
-COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CO-Rⁱ (wherein Rⁱ is -CH₃,
CH₂CH₃, cyclopropyl, phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl or 3-furanyl), -COCH₂-R^g
(wherein R^g is -H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃,
-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 4-morpholinyl or -
N(CH₃)-(3-(1-methylpyrrolidinyl))),

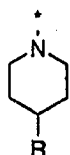
f) -CH₂-CO-R^h (wherein R^h is -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₂CH(CH₃)₂,
-NHCH₂CF₃, -NH-cyclopropyl, -NH-*tert*-butyl, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂,
-N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH,
-N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-
4-methanol), 1-(piperidinyl-3-carboxamide), 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl, 4-
thiomorpholinyl-1,1-dioxide, 1-piperazinyl, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-
oxopiperazinyl),

g) -SO₂Rⁱ (wherein Rⁱ is -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, phenyl, 4-methylphenyl, 4-
propylphenyl, CF₃, 2-thienyl, 3-thienyl, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
-NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-
piperazyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),

h) -COR^j (wherein R^j is -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 2-tetrahydrofuranyl, 2-thienyl, 3-
thienyl, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-
piperazinyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)), and

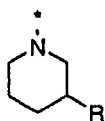
i) 4-tetrahydro-2H-thiopyran-1,1-dioxide, 4-piperidinyl-1-acetyl, 4-piperidinyl-1-
dimethylcarboxamide or 3-tetrahydro-thiophenyl-1,1-dioxide;

vii) a substituted piperidine of the formula:



wherein R is -H, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-(1-piperazinyl), CH₂-(1-(3-oxopiperazinyl)), -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetyl piperazinyl)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinyl)), -NHCOCH₂-(1-piperidinecarboxamide), -NHCOCH₂-(N,N-diethyl-1-piperidinylicarboxamide), -NHCOCH₂-(1-(3-hydroxypiperidinyll)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinyll-4-methanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂, 1-pyrrolidinyll, 1-piperidinyll, 1-(4-methylpiperazinyl), 4-morpholinyl, 1-(1,4-diazepinyll-5-oxo) or 4-hydroxypiperidine, and

viii) a substituted piperidine of the formula:



wherein R is -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH or -C(O)NH₂

wherein lower alkyl is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms;

and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

3. The compound of claim 1 or 2 wherein V₁ and V₂ are chloro.

4. The compound of claim of claim 3 wherein R³ is -C(=O)- R⁶ and R⁶ is selected from the group consisting of

i) -lower alkyl,

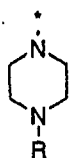
ii)-cyclopropyl, cyclobutyl,

iii)-phenyl or phenyl substituted by chloro, OCH_3 or cyano,

iv)-4-morpholinyl, 1-(3-oxopiperazinyl), 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, or 4-thiomorpholinyl-1,1-dioxide, 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo),

v)- NR^0_2 (wherein R^0 is hydrogen, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, or $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$),

vi)-a substituted piperazine of the formula:



wherein R is selected from the group consisting of:

a) hydrogen,

b) lower alkyl,

c) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ or 4-tetrahydro-2H-thiopyran-1,1-dioxide,

d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (wherein R^d is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, or 4-morpholinyl),

e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (wherein R^e is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{R}^f$ (wherein R^f is CH_3 , CH_2CH_3 , cyclopropyl, phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl, 3-furanyl), $-\text{COCH}_2-\text{R}^g$ (wherein R^g is H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 4-morpholinyl or $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-methylpyrrolidinyl}))$),

f) $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (wherein R^h is $-\text{OCH}_3$, OCH_2CH_3 , $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH-cyclopropyl}$, $-\text{NH-tert-butyl}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, -

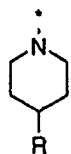
$N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 1-(piperidinyl-3-carboxamide), 4-morpholinyl, 4-thiomorphollinyl, 4-thiomorpholinyl-1,1-dioxide, 1-piperazinyl, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl),

g) $-SO_2R^1$ (wherein R^1 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, phenyl, 4-methylphenyl, 4-propylphenyl, CF_3 , 2-thienyl, 3-thienyl, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),

h) $-COR^1$ (wherein R^1 is $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 2-tetrahydrofuranyl, 2-thienyl, 3-thienyl, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazinyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)), and

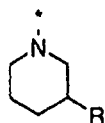
i) 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxide, 4-piperidinyl-1-acetyl, 4-piperidinyl-1-dimethylcarboxamide, or 3-tetrahydro-thiophenyl-1,1-dioxide;

vii)-a substituted piperidine of the formula:



wherein R is H , $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $CONH_2$, $-OH$, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2-(1-piperazinyl)$, $CH_2-(1-(3-oxopiperazinyl))$, NH_2 , $NHCOCH_3$, $NHCOCH_2NH_2$, $NHCOCH_2NHCH_3$, $NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $NHCOCH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $NHCOCH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $NHCOCH_2NHCH_2CH_2OH$, $NHCOCH_2-(1-(4-acetylpiperazinyl))$, $NHCOCH_2-(1-(3-oxopiperazinyl))$, $NHCOCH_2-(1-piperidinecarboxamide)$, $NHCOCH_2-(N,N-diethyl-1-piperidinylcarboxamide)$, $NHCOCH_2-(1-(3-hydroxypiperidinyl))$, $NHCOCH_2-(1-(piperidinyl-4-methanol))$, $NHCON(CH_3)_2$, $NHCSNHCH_3$, $NHCSNHPh$, $NHCH_2CONH_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-(4-methylpiperazinyl), 4-morpholinyl, 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo) or 4-hydroxypiperidine, and

viii)-a substituted piperidine of the formula:

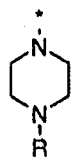


wherein R is -OH, CH₂OH, CH₃CH₂OH, or C(O)NH₂

and wherein lower alkyl is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms.

5. The compound of claim 4 wherein R⁴ is -OCH₃, -OCH₂CH₃, or -OCH(CH₃)₂ and R^E is -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂ or (where R is H or CH₃), -C(CH₃)₂CH-OR (where R is H or CH₃), -C(CH₃)₂CN or -C(CH₃)₂COCH₃.

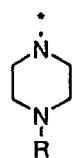
6. The compound of claim 5 wherein R⁶ is a substituted piperazine of the formula:



wherein R is -CH₂COR^h.

7. The compound of claim 6 wherein R^h is 4-morpholinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, NH₂ or N(CH₃)₂.

8. The compound of claim 5 wherein R⁶ is a substituted piperazine of the formula:

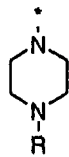


wherein R is -CH₂CH₂R^d.

9. The compound of claim 8 wherein R^d is -SO₂CH₃, -NHSO₂CH₃, -NHCOCH₃ or CF₃.

10. The compound of claim 5 wherein R⁶ is a substituted piperazine of the formula:

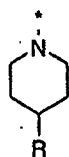
13



wherein R is $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9$.

11. The compound of claim 9 wherein R^9 is $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ or $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

12. The compound of claim 5 wherein R^6 is a substituted piperidine of the formula



wherein R is 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxide, 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo) or $-\text{CH}_2\text{COR}^h$ where R^h is NH_2 ,

13. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 2-{4-[(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetamide,
 [(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1,1-dioxo-hexahydro-thiopyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-[(4S*,5R*)-2-(6-*tert*-Butyl-2-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-ethoxy-2-pyridin-3-yl-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2,6-dimethoxypyridin-3-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonylpropyl)-piperazin-1-yl]-methanone and
 4-[(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one.

14. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone,
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 4-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid dimethylamide,
N-(2-[4-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-ethyl)-acetamide,
 1-[4-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-ethanone,
 [(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-piperazin-1-yl]-methanone,
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 2-[4-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-*N,N*-dimethyl-acetamide and

[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-[2-(2-*tert*-butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-methanone.

15. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-hydroxy-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl)-methanone,
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxy-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl)-methanone,
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxymethyl-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl)-methanone,
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-methanone,
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone,
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-methanone,
 1-[1-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-[1,4]diazepan-5-one,
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone,
 1-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid amide and
 1-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-3-carboxylic acid amide.

16. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 [(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

rac-[(4S*,5R*)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-N-*tert*-Butyl-2-[4-[(4S*,5R*)-2-(2-*tert*-butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-acetamide,
rac-2-[4-[(4S*,5R*)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-1-morpholin-4-yl-ethanone,
rac-4-[4-[(4S*,5R*)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-butyronitrile,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-ethoxy-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-ethoxy-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one,
rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-ethoxy-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-on
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-diethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-methoxy-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
2-[4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-acetamide,
rac-[(4S*,5R*)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
1-[(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-5-one
and
1-[1-[(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-[1,4]diazepan-5-one.

17. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(methanesulfonylmethyl-piperidin-1-yl)-methanone,

[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperidin-1-yl]-methanone,

[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ ⁶-thiopyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,

3-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-propane-1-sulfonic acid amide,

[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

4-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-butyronitrile,

[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3,3,3-trifluoro-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-ethanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone

-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-acetamide and

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2-(thiazol-2-ylamino)-ethanone.

18. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-propan-1-one,

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2,2-dimethyl-propan-1-one ,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-methoxy-ethyl)-acetamide,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-cyclopropyl-acetamide,
 (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid dimethylamide,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2-tetrazol-1-yl-ethanone,
 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-propionamide,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-cyclopropyl-propionamide
 and
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-acetamide.

19. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2-(4-methyl-thiazol-2-yl)-ethanone,
 9-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-3,9-diaza-spiro[5.5]undecane-3-carboxylic acid tert-butyl ester,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3,9-diaza-spiro[5.5]undec-3-yl)-methanone,

2-{9-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-3,9-diaza-spiro[5.5]undec-3-yl}-acetamide, [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 3-{4-[(4S,5R)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-propane-1-sulfonic acid amide,
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperidin-1-yl-methanone,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-acetamide and
 [(4S,5R)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperidin-1-yl]-methanone.

20. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1,2-dihydroxy-ethyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(methanesulfonylmethyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(3,6-dimethoxy-pyridazin-4-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-ethanesulfonyl-piperazin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl]-methanone,

[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-methanone and
[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-methanone.

21. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanone,
[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-methanone,
[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-acetic acid hydrochloride,
[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(tetrahydro-furan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
4-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid dimethylamide,
[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methoxy-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-ethanone,
4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetyl)-piperazin-2-one,
1-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetyl)-[1,4]diazepan-5-one,
[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone and
[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone.

22. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-methanone,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-pyrrolidin-1-yl-ethanone,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-5-one,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-((R)-3-methyl-piperazin-1-yl)-methanone,
 -{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-acetamide,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-isopropyl-N-methyl-acetamide,
 N-tert-Butyl-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetamide,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-{4-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-piperazin-1-yl}-methanone,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethanone and
 4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazin-1-yl)-methanone.

23. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 4-{4-[2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetyl]-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl-ethyl)-acetamide,
 4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-piperazin-2-one,
 4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-1-methyl-piperazin-2-one,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3,4-dihydroxy-butyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-methanone,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-piperidin-1-yl-ethanone,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide and
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-[1,4]dioxan-2-ylmethyl-acetamide.

24. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methanone,
 {(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-pyrrolidin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-thiazol-5-yl-acetamide,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-pyridin-3-yl-acetamide,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-phenyl-acetamide,

2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl)-N-pyridin-4-yl-acetamide,
 (3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-methanone,
 N-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-pyrrolidin-3-yl)-oxalamide,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-methanone
 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl)-1-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethanone and
 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acetamide.

25. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid ethyl ester,
 2-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl)-N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-acetamide,
 1-Azetidin-1-yl-2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl)-ethanone,
 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl)-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide,
 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl)-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-acetamide,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-acetamide,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(7,8-dimethoxy-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-yl)-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-1-yl)-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[(1S,5R)-6-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone,
 (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide and
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[(1S,5R)-6-(3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone.

26. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-methanone,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-1-yl}-acetamide,
 4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-1-yl}-acetyl)-piperazin-2-one,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(6-methoxy-2-methyl-pyridin-3-yl)-acetamide,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-methyl-pyridin-3-yl)-acetamide,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-ethyl-N-pyridin-3-yl-acetamide,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2,6-dimethyl-pyridin-3-yl)-acetamide,

(S)-4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazine-2-carboxylic acid tert-butylamide,

[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-methanone,

[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-methanone and

N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-acetamide.

27. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-methyl-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[1-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-methanone,
 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-N-methyl-methanesulfonamide,
 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-methanesulfonamide,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-methanone,
 {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-acetic acid methyl ester,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-1-pyrrolidin-1-yl-ethanone,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-N,N-dimethyl-acetamide,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-diethylamino-piperidin-1-yl)-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-[(2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl)-methanone and
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide.

28. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-3-methyl-urea,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(piperazine-1-carbonyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-3-methylsulfanyl-propan-1-one,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-3-methanesulfonyl-propan-1-one,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid (2-methanesulfonyl-ethyl)-amide,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid (2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amide,

1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide, [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholine-4-carbonyl)-piperidin-1-yl]-methanone, [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethoxy)-piperidin-1-yl]-methanone and *rac*-4-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one.

29. A compound of claim 1 selected from the group consisting of *rac*-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(morpholine-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-methanone, 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one, 2-[1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-acetamide, *rac*-1-[1-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-[1,4]diazepan-5-one, 1-[1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-[1,4]diazepan-5-one, 2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-N-pyridin-2-yl-acetamide, [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone, (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amide, [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-methanone, [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3,4-dihydroxy-piperidin-1-yl)-methanone,

(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid methyl-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amide and

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-pyridin-2-ylmethyl-acetamide.

30. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamide,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-pyridin-4-ylmethyl-acetamide,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-furan-2-ylmethyl-acetamide,

{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-acetic acid,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-N-pyridin-2-ylmethyl-acetamide,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-N-pyridin-3-yl-acetamide,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethanone,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-acetamide,

4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazine-1-sulfonic acid dimethylamide,

(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide and
 (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide.

31. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid bis-(2-methoxy-ethyl)-amide,
 (1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester,
 (4-Amino-piperidin-1-yl)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-methanone,
 4-[[[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester,
 (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid (1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-amide,
 4-[[[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid ethylamide,
 (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid (1-carbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-amide,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-one,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid methyl ester,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid,
 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-propionamide,
 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-propionitrile,
 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-3-isopropyl-urea,

1-([1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl)-3-pyridin-3-yl-urea and 2-([1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-ylamino)-acetamide.

32. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 31, together with a pharmaceutically acceptable excipient.

33. A compound according to claims 1 to 31 for use as a medicament.

34. A compound according to claims 1 to 31 for use as a medicament in the treatment of cancer.

35. A compound according to claims 1 to 31 for use as a medicament in the treatment of solid tumors.

36. A compound according to claims 1 to 31 for use as a medicament in the treatment of breast, colon, lung and prostate tumors.

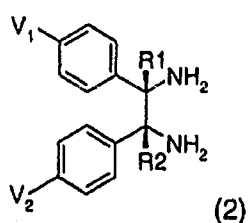
* 37. The use of a compound according to claims 1 to 31 for the manufacture of medicaments for the treatment of cancer.

* 38. The use of a compound according to claims 1 to 31 for the manufacture of medicaments for the treatment of solid tumors.

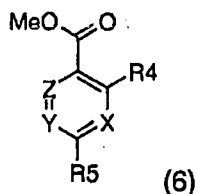
* 39. The use of a compound according to claims 1 to 31 for the manufacture of medicaments for the treatment of breast, colon, lung and prostate tumors.

40. The process for the manufacture of the compounds of formula (I) according to claim 1, wherein a compound of the formula (2)

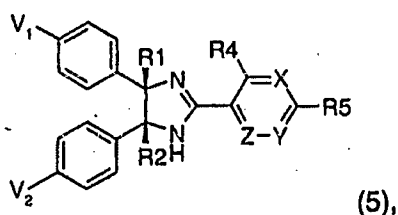
31



is reacted with a compound of the formula (6)



to give a compound of the formula (5)



and said compound of formula (5) is further reacted with phosgene in the presence of a base followed by the further reaction with an appropriate R^3 -amine group, to give the compounds of the formula (I), and wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , V_1 , V_2 , X , Y and Z have the significances given in claim 1.

41. The novel compounds, processes, formulations and uses substantially as described herein before.

**TRADUCCIÓN DE LOS ANEXOS
AL REPORTE PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

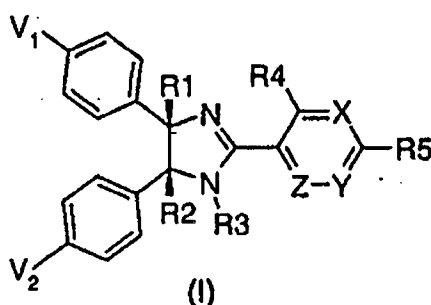
Solicitud Internacional No.: PCT/EP2008/063053

Solicitante: F. Hoffmann-La Roche AG

Referencia de la solicitud: Caso 24294 WO

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula



Donde X, Y y Z son carbono o nitrógeno,
con la condición de que al menos uno de X, Y y Z sea nitrógeno;

V₁ y V₂ se seleccionan del grupo conformado por halógeno, acetileno,
ciano, trifluormetilo y nitro;

R¹ y R² son -H o -CH₃,

con la condición de que R¹ y R² no sean ambos -H;

R³ es -H o -C(=O)-R⁶;

R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃, o -OCH(CH₃)₂;

R⁵ se selecciona del grupo conformado por:

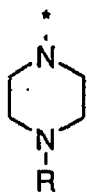
- i) -H
- ii) -halógeno,
- iii) -CH₃,
- iv) -CF₃,
- v) -OCH₃ o -COCH₂CH₃,

- vi) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
- vii) $-\text{ciano}$,
- viii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
- ix) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-OR}$ (donde R es $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
- x) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH-OR}$ (donde R es $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OCH}_3$),
- xi) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$,
- xii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COR}$ (donde R es $-\text{CH}_3$),
- xiii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}$ (donde R es $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
- xiv) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONR}^a\text{R}^b$ (donde R^a es $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$ y R^b es $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$),
- xv) $-\text{SCH}_3$ o $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
- xvi) $-\text{NR}^a\text{R}^b$ (donde R^a es $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$ y R^b es $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$), y
- xvii) 4-morfolinilo; y

R^6 se selecciona del grupo conformado por:

- i) $-\text{alquilo inferior}$,
- ii) $-\text{ciclopropilo}$ o $-\text{ciclobutilo}$,
- iii) $-\text{fenilo}$ o $-\text{fenilo sustituido por cloro}$, $-\text{OCH}_3$ o $-\text{ciano}$,
- iv) 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido o 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),
- v) $-\text{NR}^c_2$ (donde R^c es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$),

- vi) $-\text{una piperazina sustituida de fórmula:}$



, en la que

R se selecciona del grupo conformado por:

- a) hidrógeno,
- b) alquilo inferior,
- c) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o 4-tetrahidro-2H-tio-piranilo-1,1-dióxido,

d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (donde R^d es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),

e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (donde R^e es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO-R}^f$ (donde R^f es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), $-\text{COCH}_2\text{-R}^g$ (donde R^g es $-\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-(3-(1-metilpirrolidinilo))}$),

f) $-\text{CH}_2\text{-CO-R}^h$ (donde R^h es alquilo inferior sustituido o no sustituido, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo sustituido o no sustituido, donde n es 0 ó 1, $-\text{NH-cicloalquilo}$, $-\text{N-(alquilo inferior)}_n$ donde n es 1 ó 2; $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-heteroarilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo mono- o di-sustituido donde n es 0 ó 1, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ heteroarilo sustituido o no sustituido, $-\text{NH arilo mono- o di-sustituido}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ heterociclo donde n es 0 ó 1, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ donde n es 2 ó 3, $-(\text{CH}_2)_n$ heterociclo sustituido o no sustituido donde n es 1 ó 2 o $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ heteroarilo mono- o di-sustituido,

g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (donde R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-\text{CF}_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

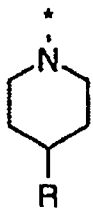
h) $-\text{COR}^j$ (donde R^j es alquilo inferior que está sustituido o no sustituido, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, -

4

$N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y

i) heteroarilo o heterociclo sustituido o no sustituido;

vii) una piperidina sustituida de fórmula:



, en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$ o 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido,

$-CH_2CH_2R^d$ (donde R^d es $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),

$-CH_2CH_2CH_2R^e$ (donde R^e es $-OH$, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CN$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (donde R^f es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), $-COCH_2-R^g$ (donde R^g es H , $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-N(CH_3)-(3-(1-metilpirrolidinilo))$),

$-CH_2CO-R^h$ (donde R^h es alquilo inferior sustituido o no sustituido, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, donde n es 0 ó 1; $-NH$ -alquilo inferior, $-NH$ -cicloalquilo, $-N$ (alquilo inferior) $_n$ donde n es 1 ó 2, $-NHCH_2C(OH)CH_2OH$, $-NHCH_2CF_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NH(CH_2OH)(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NH(CH_2OH)(CH_3)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SO_2NH_2$, $-N(CH_2CH_3)$ -heteroarilo, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NH(CH_2)_n$ heteroarilo mono- o di-sustituido donde n es 0 ó 1, $-NHCH_2CH_2$ heteroarilo sustituido o no

5

sustituido, -NH arilo mono- o di-sustituido, -NH(CH₂)_n heterociclo donde n es 0 ó 1, -NH(CH₂)_n-OH donde n es 2 ó 3, heterociclo sustituido o no sustituido o -N(CH₂CH₃) heteroarilo mono- o di-sustituido,

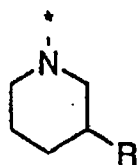
-SO₂Rⁱ (donde Rⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, -CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

-COR^j (donde R^j es alquilo inferior, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

heteroarilo o heterociclo sustituido o no sustituido,

-NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-NHCONHCH₃, -NHCOO alquilo inferior, -NHCHCH₃, -NHCO alquilo inferior, -NH(CH₂)_n-SO₂-CH₃ donde n es 0-2, -NH(CH₃)SO₂CH₃, (1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂ o -NHCH₂CH₂SO₂CH₃ y

viii) -una piperidina sustituida de fórmula:



donde R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂

donde alquilo inferior es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo a la reivindicación 1, donde

X, Y y Z son carbono o nitrógeno,

con la condición de que al menos uno de X, Y y Z es nitrógeno;

V₁ y V₂ se seleccionan del grupo conformado por halógeno, acetileno, ciano, trifluormetilo y nitro;

R¹ y R² son H o CH₃,

con la condición de que R¹ y R² no sean ambos H;

R³ es -H o -C(=O)-R⁶;

R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃ o -OCH(CH₃)₂;

R⁵ se selecciona del grupo conformado por:

-H

-halógeno,

-CH₃,

-CF₃,

-OCH₃ o -COCH₂CH₃,

-C(CH₃)₂,

-CN,

-C(CH₃)₃,

-C(CH₃)₂OR (donde R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),

-C(CH₃)₂CH-OR (donde R es -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃),

-C(CH₃)₂CN,

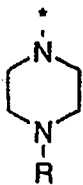
-C(CH₃)₂COR (donde R es -CH₃),

-C(CH₃)₂COOR (donde R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),

-C(CH₃)₂CONR^aR^b (donde R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃),
 -SCH₃ o -SO₂CH₃,
 -NR^aR^b (donde R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃) y
 4-morfolinilo;

y R⁶ se selecciona del grupo conformado por:

- i) -alquilo inferior,
- ii) -ciclopropilo o ciclobutilo,
- iii) -fenilo o fenilo sustituido por cloro, OCH₃ o ciano,
- iv) 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1, 1-dióxido o 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),
- v) -NR^c₂ (donde R^c es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH(OH)CH₂OH),
- vi) una piperazina sustituida de fórmula:



donde R se selecciona del grupo conformado por:

- a) hidrógeno,
- b) alquilo inferior,
- c) -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH o 4-tetrahidro-2H-tiopiranilo-1,1-dióxido,
- d) -CH₂CH₂R^d (donde R^d es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₃)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),
- e) -CH₂CH₂CH₂R^e (donde R^e es -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CO-R^f (donde R^f es -CH₃, CH₂CH₃, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), -COCH₂-R^g (donde R^g es -H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -

NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o -N(CH₃)-(3-(1-metilpirrolidinilo)),

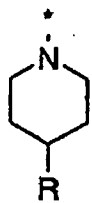
f) -CH₂-CO-R^h (donde R^h es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCH₂CF₃, -NH-ciclopropilo, -NH-*ter*-butilo, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),

g) -SO₂Rⁱ (donde Rⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

h) -COR^j (donde R^j es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y

i) 4-tetrahidro-2H-tiopianilo-1,1-dióxido, 4-piperidinil-1-acetilo, 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida o 3-tetrahidro-tiofenilo-1,1-dióxido;

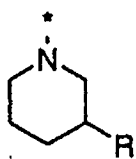
vii) una piperidina sustituida de fórmula:



donde R es -H, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-(1-piperazinilo), CH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N-

(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-dietyl-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o 4-hidroxipiperidina y

viii) una piperidina sustituida de fórmula:

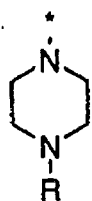


donde R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂

donde alquilo inferior es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

3. Los compuestos de las reivindicaciones 1 o 2 donde V₁ y V₂ son cloro.
4. Los compuestos de la reivindicación 3 donde R³ es -C(=O)-R⁶ y R⁶ es seleccionado del grupo conformado por
 - i) -alquilo inferior
 - ii) -ciclopropilo, ciclobutilo,
 - iii) -fenilo o fenilo sustituido por cloro, OCH₃ o ciano,
 - iv) -4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, o 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),
 - v) -NR^c₂ (donde R^c es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH(OH)CH₂OH),
 - vi) -una piperazina sustituida de fórmula:



donde R se selecciona del grupo conformado por:

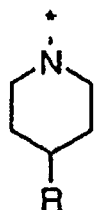
- a) hidrógeno,
- b) alquilo inferior,
- c) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o 4-tetrahidro-2H-tiopirani-1,1-dióxido,
- d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (donde R^d es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),
- e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (en el que R^e es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO-R}^f$ (donde R^f es $-\text{CH}_3$, CH_2CH_3 , ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo), $-\text{COCH}_2\text{-R}^g$ (donde R^g es $-\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-(3-(1-metilpirrolidinilo))}$),
- f) $-\text{CH}_2\text{-CO-R}^h$ (donde R^h es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH-ciclopropilo}$, $-\text{NH-ter-butilo}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),
- g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (donde R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, CF_3 , 2-tienilo, 3-tienilo, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

11

h) $-\text{COR}^J$ (donde R^J es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y

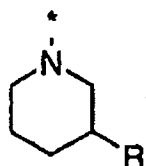
i) 4-tetrahidro-2H-tiopianilo-1,1-dióxido, 4-piperidinil-1-acetilo, 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida, o 3-tetrahidro-tiofenilo-1,1-dióxido;

vii) -una piperidina sustituida de fórmula:



Donde R es H, COOCH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, CONH_2 , $-\text{OH}$, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-(1\text{-piperazinilo})$, $\text{CH}_2-(1-(3\text{-oxopiperazinilo}))$, NH_2 , NHCOCH_3 , $\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$, $\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$, $\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCOCH}_2-(1-(4\text{-acetilpiperazinilo}))$, $\text{NHCOCH}_2-(1-(3\text{-oxopiperazinilo}))$, $\text{NHCOCH}_2-(1\text{-piperidinacarboxamida})$, $\text{NHCOCH}_2-(\text{N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida})$, $\text{NHCOCH}_2-(1-(3\text{-hidroxipiperidinilo}))$, $\text{NHCOCH}_2-(1-(\text{piperidinil-4-metanol}))$, $\text{NHCON}(\text{CH}_3)_2$, NHCSNHCH_3 , NHCSNHPh , $\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o 4-hidroxipiperidina y

viii) -una piperidina sustituida de fórmula:



Donde R es $-\text{OH}$, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$

y donde alquilo inferior es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

5. El compuesto de la reivindicación 4 donde R^4 es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, o

-OCH(CH₃)₂ y R⁵ es -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂ o (donde R es H o CH₃), -C(CH₃)₂ CH-OR (donde R es H o CH₃), -C(CH₃)₂CN o -C(CH₃)₂CO CH₃.

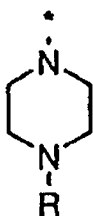
6. El compuesto de la reivindicación 5 donde R⁶ es una piperazina sustituida de fórmula:



donde R es -CH₂COR^h.

7. El compuesto de la reivindicación 6 donde R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, NH₂ o N(CH₃)₂.

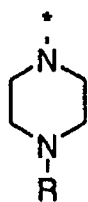
8. El compuesto de la reivindicación 5 donde R⁶ es una piperazina sustituida de fórmula:



donde R es -CH₂CH₂R^d.

9. El compuesto de la reivindicación 8 donde R^d es -SO₂CH₃, -NHSO₂CH₃, -NHCOCH₃ o CF₃.

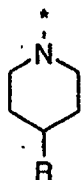
10. El compuesto de la reivindicación 5 donde R⁶ es una piperazina sustituida de fórmula:



donde R es -CH₂CH₂CH₂R^e.

11. El compuesto de la reivindicación 9 donde R^e es -SO₂CH₃ o -SO₂CH₂CH₃.

12. El compuesto de la reivindicación 5 donde R^6 es una piperidina sustituida de fórmula



Donde R es 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o $-CH_2COR^h$ donde R^h es NH_2 ,

13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

2-{4-[(4S,5R)-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
 [(4S,5R)-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-2-(6-*ter*-butil-2-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona y
 4-{[(4S,5R)-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por:

rac-[(4S*,5R*)-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,
[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona,
ácido 4-[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico dimetilamida,
N-(2-{4-[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida,
1-{4-[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,
[(4S,5R)-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-metanona,
[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
2-{4-[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida y
[1,4']bipiperidinil-1'-il-[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,

15. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,

[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,

1-{1-[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,

[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,

amida de ácido 1-[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico y

amida de ácido 1-[2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-3-carboxílico.

16 Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

[(4*S*,5*R*)-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-*N-ter*-butil-2-{4-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

rac-2-{4-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona,

rac-4-{4-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-

butironitrilo,

rac-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-4-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

rac-4-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

rac-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dietoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
rac-[(4S*,5R*)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
1-[(4S,5R)-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona,
y
1-{1-[(4S,5R)-2-(2-*ter*-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona.

17. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

[(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
amida de ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico,
[(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
4-{4-[(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,
[(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-*ter*-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida y

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(tiazol-2-ilamino)-etanona.

18. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ona,

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-acetamida,

dimetilamida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-tetrazol-1-il-etanona,

3-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionamida,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-propionamida

y

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-acetamida.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(4-metil-tiazol-2-il)-etanona,

ter-butil éster de ácido 9-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxílico,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-metanona,

2-{9-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il}-acetamida,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,

amida de ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico,

rac-[(4S*,5R*)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperidin-1-il-metanona,

2-{1-[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida y

[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona.

20. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

rac-[(4S*,5R*)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,

[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona y

[1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona.

21. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona,

clorhidrato de ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furano-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,

dimetilamida de ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-etanona,

4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona,

1-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-[1,4]diazepan-5-ona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona y

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona.

22. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,
1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona,
-4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,3-dihidroxi-propil)-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida,
N-ter-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-metanona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona y
4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona.

23. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

4-[4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-acetamida,

4-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-piperazin-2-ona,
 4-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-metil-piperazin-2-ona,
 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,4-dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-piperidin-1-il-etanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida y
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[1,4]dioxan-2-ilmetil-acetamida.

24. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
 terbutil éster de ácido {(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-carbámico,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-tiazol-5-il-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-fenil-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida,
 (3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,
 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-oxalamida,
 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-metanona

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona y
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida.

25. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

Etil éster de ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,

1-azetidin-1-il-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona,

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico y

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona.

26. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-acetamida,
4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metil-piridin-3-il)-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-etil-N-piridin-3-il-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-acetamida,
ter-butilamida de ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-2-carboxílico,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona y
N-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida.

27. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,

N-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-metil-metanosulfonamida,
N-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etilamino)-piperidin-1-il]-metanona,
Metil éster de ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético,
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(di-etilamino-piperidin-1-il)-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-piperidin-1-il]-metanona y
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida

28. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

1-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-metil-urea,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(piperazina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metilsulfanil-propan-1-ona,
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metanosulfonil-propan-1-ona,
(2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

(2-metanosulfonil-etil)-metil-amida de ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etoxi)-piperidin-1-il]-metanona y
rac-4-[(4S*,5R*)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona.

29. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionada del grupo conformado por

rac-[(4S*,5R*)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida,

rac-1-{1-[(4S*,5R*)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,

1-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-acetamida,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,

((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-metanona,

metil-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico y

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida.

30. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-ilmetil-acetamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-furan-2-ilmetil-acetamida,

ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-3-il-acetamida,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,

dimetilamida de ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-sulfónico,

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico y

(2-hidroxi-etil)-metil-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico.

31. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

bis-(2-metoxi-etil)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

ter-butil éster de ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbamilo, (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,

Ter-butil éster de ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxílico,

(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

etilamida de ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxílico,

(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona,

Metil éster de ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

3-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionamida,

3-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionitrilo,

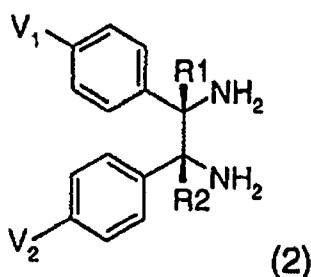
1-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-isopropil-urea,

1-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-piridin-3-il-urea y

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ilamino}-acetamida.

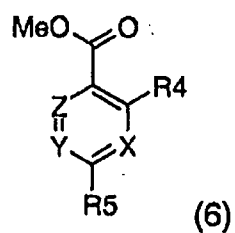
32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

33. Un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para el uso como medicamento.
34. Un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para el uso como medicamento en el tratamiento del cáncer.
35. Un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para el uso como medicamento en el tratamiento de tumores sólidos.
36. Un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para el uso como medicamento en el tratamiento de tumores de seno, pulmón y próstata.
37. El uso de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento del cáncer.
38. El uso de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de tumores sólidos.
39. El uso de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de tumores de seno, colon, pulmón y próstata.
40. El proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, donde un compuesto de fórmula (2)

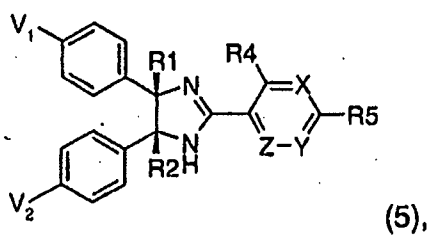


Reacciona con un compuesto de fórmula (6)

29



para producir un compuesto de fórmula (5)



Y dicho compuesto de fórmula (5) reacciona a continuación con fosgeno en la presencia de una base seguida de la reacción subsiguiente con un grupo R³-amino apropiado, para producir los compuestos de fórmula (I), y donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V₁, V₂, X, Y y Z tienen los significados dados en la reivindicación 1.

41. Los compuestos novedosos, procesos, formulaciones y usos sustancialmente como están descritos previamente acá mismo.

**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL (REPORTE
PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD)**

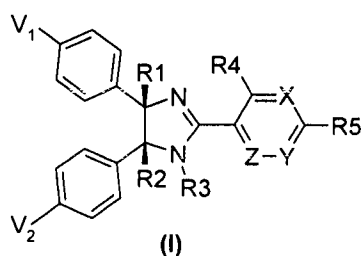
Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia con base en el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

CIS-IMIDAZOLINAS QUIRALES

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

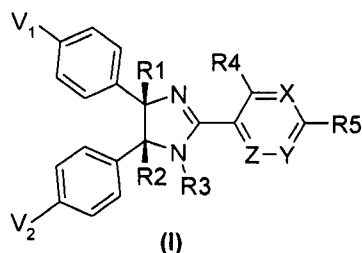
Se proporcionan compuestos de la fórmula (I)



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que X, Y, Z, V₁, V₂, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados aquí descritos, procesos para obtener dichos compuestos y preparaciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son útiles como agentes anticancerosos, en particular como agentes para el tratamiento de tumores sólidos.

CIS-IMIDAZOLINAS QUIRALES

Esta invención se refiere por lo menos a un compuesto elegido entre los compuestos de la fórmula I



5

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que X, Y, Z, V₁, V₂, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados que se describen en esta solicitud. Se cree que estos compuestos inhiben la interacción de la proteína MDM2 con un péptido de tipo p-53 y tienen actividad antiproliferante.

10

La p53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel central en la protección contra el desarrollo del cáncer. Preserva la integridad celular y previene la propagación de clones dañados de forma irreparable de las células mediante la inducción del paro del crecimiento o apoptosis. A nivel celular, la p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor del ciclo celular, que está estrechamente regulado por el MDM2 a nivel celular. El MDM2 y la p53 forman un bucle de control de realimentación. El MDM2 puede fijar la p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por el p53. Además, el MDM2 media en la

20

degradación de la p53 dependiente de la ubiquitina. La p53 puede activar la expresión de los genes MDM2, incrementando de este modo el nivel celular del MDM2. El bucle de control de realimentación asegura que tanto el MDM2 y como la p53 se mantengan en un nivel bajo en las células de proliferación normal. El MDM2 es además un cofactor del E2F, que desempeña un papel central en la regulación del ciclo celular.

La proporción entre MDM2 y p53 (E2F) se desregula en muchos tipos de cáncer. Los defectos moleculares que aparecen a menudo en el lugar p16INK4/p19ARF, por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que afectan la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción MDM2-p53 en las células tumorales con el tipo salvaje de p53 debería conducir a la acumulación de la p53, interrupción del ciclo celular y/o apoptosis. Por lo tanto, los antagonistas del MDM2 pueden brindar una nueva estrategia para la terapia del cáncer en forma de agentes individuales o en combinación con un amplio espectro de otras terapias antitumorales. La viabilidad de esta estrategia se ha puesto de manifiesto en el uso de diferentes herramientas macromoleculares para inhibir la interacción de MDM2-p53 (p.ej. anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). El MDM2 fija además el E2F a través de un región de fijación conservada en forma de p53 y activa la transcripción dependiente de E2F de la ciclina A, sugiriendo que los antagonistas de MDM2 puede tener efectos en las células mutantes de la p53.

Wells y col., J. Org. Chem. 37, 2158-2161, 1972, describen síntesis de imidazolinas. Hunter y col., Can. J. Chem., vol. 50, pp. 669-77, 1972, describen la obtención de compuestos amarina e isoamarina que se han estudiado previamente por quimioluminiscencia (McCapra y col., Photochem. and Photobiol. 4, 1111-1121, 1965). Zupanc y col., Bull. Soc. Chem. & Tech. (Yugoslavia) 27/28, 71-80, 1980-81, describen el uso de triaril-imidazolinas como materiales de partida para la obtención de derivados de EDTA.

10

En el documento EP 363 061, de Matsumoto, se describen derivados de imidazolina que son útiles como inmunomoduladores. Se indica que estos compuestos tienen una toxicidad baja. Pueden destinarse al tratamiento y/o prevención de la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus sistémico, eritematodes y fiebre reumática. En el documento WO 00/78725 de Choueiry y col. se describe un método para la obtención de compuestos amidina sustituidos y se indica que los compuestos de tipo imidazolina pueden ser útiles para el tratamiento de la diabetes y de enfermedades afines que implican un desequilibrio en la disposición de la glucosa.

En el documento US-6,617,346 B1, publicado el 9 de setiembre de 2003 y en US-6,734,302 B2, publicado el 11 de mayo de 2004, se describen cis-imidazolinas racémicas afines.

La presente invención proporciona cis-imidazolinas quirales que son inhibidores de molécula pequeña de la interacción MDM2-p53. En los ensayos sin células y en los

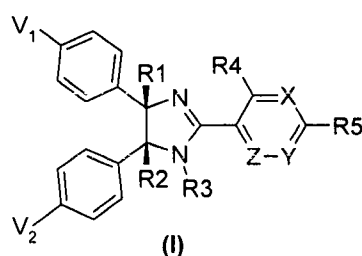
basados en células se constata que los compuestos de la presente invención inhiben la interacción de la proteína MDM2 con los péptidos similares al p53 con una potencia que es aproximadamente 100 veces mayor que la de un péptido derivado de p53. En los ensayos basados en células, estos compuestos demuestran tener actividad mecanística. La incubación de células cancerosas con p53 de tipo salvaje conduce a la acumulación de la proteína p53, la inducción del gen p21 regulado por la p53 y la interrupción del ciclo celular en la fase G1 y G2, traduciéndose en una potente actividad anti-proliferante contra las células de p53 de tipo salvaje "in vitro". A diferencia de ello, estas actividades no se observan en células cancerosas con la p53 mutante en concentraciones similares de compuesto.

15

Por consiguiente, la actividad de los antagonistas de MDM2 está asociada probablemente con su mecanismo de acción. Estos compuestos pueden ser agentes anticancerosos potentes y selectivos.

20

La presente invención proporciona por lo menos un compuesto de la fórmula (I)



en la que X, Y y Z son carbono o nitrógeno,

con la condición de que por lo menos uno de X, Y y Z sea nitrógeno;

V₁ y V₂ se eligen entre el grupo formado por halógeno, acetileno, ciano, trifluormetilo y nitro;

5 R¹ y R² son -H o -CH₃,

con la condición de que R¹ y R² no sean ambos -H;

R³ es -H o -C(=O)-R⁶;

R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃, o -OCH(CH₃)₂;

R⁵ se elige entre el grupo formado por:

10 i) -H

ii) -halógeno,

iii) -CH₃,

iv) -CF₃,

v) -OCH₃ o -COCH₂CH₃,

15 vi) -C(CH₃)₂,

vii) -ciano,

viii) -C(CH₃)₃,

ix) -C(CH₃)₂-OR (en el que R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),

x) -C(CH₃)₂-CH-OR (en el que R es -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₂-

20 CH₂OCH₃),

xi) -C(CH₃)₂CN,

xii) -C(CH₃)₂COR (en el que R es -CH₃),

xiii) -C(CH₃)₂COOR (en el que R es -H, -CH₃, o -CH₂CH₃),

xiv) -C(CH₃)₂CONR^aR^b (en el que R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o

25 -CH₃),

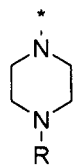
xv) -SCH₃ o -SO₂CH₃,

xvi) -NR^aR^b (en el que R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃), y

xvii) 4-morfolinilo; y

R⁶ se elige entre el grupo formado por:

- i) -alquilo inferior,
- ii) -ciclopropilo o ciclobutilo,
- iii) -fenilo o fenilo sustituido por cloro, -OCH₃ o ciano,
- 5 iv) 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido o 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),
- v) -NR^c₂ (en el que R^c es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH(OH)CH₂OH),
- 10 vi) -una piperazina sustituida de la fórmula:



, en la que

R se elige entre el grupo formado por:

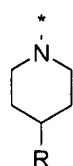
- a) hidrógeno,
- b) alquilo inferior,
- 15 c) -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH o 4-tetrahidro-2H-tio-
piranilo-1,1-dióxido,
- d) -CH₂CH₂R^d (en el que R^d es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂-
CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₃)₂, -CONH₂,
-CON(CH₃)₂, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirro-
20 lidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo)),
- e) -CH₂CH₂CH₂R^e (en el que R^e es -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂-
CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-pi-
peridinilo, 4-morfolinilo, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC-
(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CO-R^f (en el que R^f es -CH₃, -CH₂CH₃,
25 ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o
3-furanilo), -COCH₂-R^g (en el que R^g es -H, -NHCH₂CH₂OH,

- NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o -N(CH₃)-(3-(1-metilpirrolidinilo))),
- 5 f) -CH₂-CO-R^h (en el que R^h es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, heteroarilo sustituido por -(CH₂)_n o sin sustituir, en el que n es el número 0 ó 1, -NH-cicloalquilo, -N-(alquilo inferior)_n en el que n es el número 1 ó 2; -NHCH₂C(OH)CH₂OH, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂-
- 10 CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₃, -CH₂-CH₂CH₂SO₂NH₂, -N(CH₂CH₃)-heteroarilo, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, heteroarilo mono- o di-sustituido por -NH(CH₂)_n en el que n es el número 0 ó 1, heteroarilo sustituido por -NHCH₂CH₂ o sin sustituir, arilo mono- o
- 15 di-sustituido por -NH, -NH(CH₂)_n-heterociclo, en el que n es el número 0 ó 1, -NH(CH₂)_n-OH en el que n es el número 2 ó 3, heterociclo sustituido por -(CH₂)_n o sin sustituir, en el que n es el número 1 ó 2 o heteroarilo mono- o di-sustituido por -N(CH₂CH₃)
- 20 g) -SO₂Rⁱ (en el que Rⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, -CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),
- 25 h) -COR^j (en el que R^j es alquilo inferior que está sustituido o sin sustituir, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-

pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y

i) heteroarilo o heterociclo sustituido o sin sustituir;

5 vii) una piperidina sustituida de la fórmula:



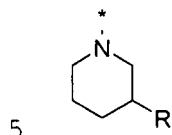
, en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o 4-tetrahidro-2H-tiopirani-1,1-dióxido, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (en el que R^d es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (en el que R^e es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{R}^f$ (en el que R^f es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), $-\text{COCH}_2-\text{R}^g$ (en el que R^g es H , $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-metilpirrolidinilo}))$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (en el que R^h es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, en el que n es el número 0 ó 1; $-\text{NH}$ -alquilo inferior, $-\text{NH}$ -cicloalquilo, $-\text{N}-(\text{alquilo inferior})_n$ en el que n es el número 1 ó 2, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$

CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃) CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₃,
-CH₂CH₂CH₂SO₂NH₂, -N(CH₂CH₃)heteroarilo, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃,
-NHCH₂CH₂OCH₃, heteroarilo mono- o di-sustituido por
-NH(CH₂)_n, en el que n es el número 0 ó 1, heteroarilo
5 sustituido por -NHCH₂CH₂ o sin sustituir, arilo mono- o
di-sustituido por -NH, -NH(CH₂)_n-heterociclo, en el que n
es el número 0 ó 1, heterociclo sustituido por -NH(CH₂)_n-
OH en el que n es el número 2 ó 3, o sin sustituir; o
heteroarilo mono- o di-sustituido por -N(CH₂CH₃); -SO₂Rⁱ
10 (en el que Rⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-
metilfenilo, 4-propilfenilo, -CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo,
-NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-
pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-pipe-
razil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopi-
perazinilo)); -COR^j (en el que R^j es alquilo inferior,
15 cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tie-
nilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperi-
dinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-
acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),
20 heteroarilo o heterociclo sustituido o sin sustituir,
-NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCO-
CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂,
-NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)),
-NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-NHCONHCH₃,
25 -NHCOO-alquilo inferior, -NHCHCH₃, -NHCO-alquilo infe-
rior, -NH(CH₂)_n-SO₂-CH₃ en el que n es un número 0-2,
-NH(CH₃)SO₂CH₃, (1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-
dietil-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxi-

piperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)),
 -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂ o
 -NHCH₂CH₂SO₂CH₃ y

viii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

En una forma preferida de ejecución de la presente in-
 vención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) ya
 10 descrita antes, en la que

X, Y y Z son carbono o nitrógeno,
 con la condición de que por lo menos uno de X, Y y Z sea
 nitrógeno;

V₁ y V₂ se eligen entre el grupo formado por halógeno,
 15 acetileno, ciano, trifluormetilo y nitro;

R¹ y R² son H o CH₃,

con la condición de que R¹ y R² no sean ambos H;

R³ es -H o -C(=O)-R⁶;

R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃ o -OCH(CH₃)₂;

20 R⁵ se elige entre el grupo formado por:

-H

-halógeno,

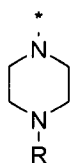
-CH₃,

-CF₃,

25 -OCH₃ o -COCH₂CH₃,

-C(CH₃)₂,

- CN,
- C(CH₃)₃,
- C(CH₃)₂OR (en el que R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),
- C(CH₃)₂CH-OR (en el que R es -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₂-
- 5 CH₂OCH₃),
- C(CH₃)₂CN,
- C(CH₃)₂COR (en el que R es -CH₃),
- C(CH₃)₂COOR (en el que R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),
- C(CH₃)₂CONR^aR^b (en el que R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃),
- 10 -SCH₃ o -SO₂CH₃,
- NR^aR^b (en el que R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃) y
- 4-morfolinilo;
- y R⁶ se elige entre el grupo formado por:
- i) alquilo inferior,
- 15 ii) ciclopropilo o ciclobutilo,
- iii) fenilo o fenilo sustituido por cloro, OCH₃ o ciano,
- iv) 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido o 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),
- 20 v) -NR^c₂ (en el que R^c es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH(OH)CH₂OH),
- vi) una piperazina sustituida de la fórmula:



en la que R se elige entre el grupo formado por:

- 25 a) hidrógeno,
- b) alquilo inferior,

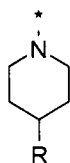
- c) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido,
- d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (en el que R^d es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),
- e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (en el que R^e es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{R}^f$ (en el que R^f es $-\text{CH}_3$, CH_2CH_3 , ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), $-\text{COCH}_2-\text{R}^g$ (en el que R^g es $-\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-metilpirrolidinilo}))$),
- f) $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (en el que R^h es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH}$ -ciclopropilo, $-\text{NH}$ -tert-butilo, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),
- g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (en el que R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, CF_3 , 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-

piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

h) $-COR^j$ (en el que R^j es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 2-tetra-
hidrofurano, 2-tienilo, 3-tienilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$,
5 $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo,
1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y

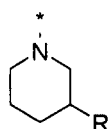
i) 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido, 4-piperidinil-1-
acetilo, 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida o 3-tetra-
10 hidro-tiofenilo-1,1-dióxido;

vii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es $-H$, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OH$, $-CH_2OH$,
 $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2-(1-piperazinilo)$, $CH_2-(1-$
15 $(3-oxopiperazinilo))$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2NH_2$, $-NHCO-$
 CH_2NHCH_3 , $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCOCH_2N-$
 $(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-NHCOCH_2NHCH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_2-(1-(4-acetilpi-$
 $-perazinilo))$, $-NHCOCH_2-(1-(3-oxopiperazinilo))$, $-NHCOCH_2-$
20 $(1-piperidinacarboxamida)$, $-NHCOCH_2-(N,N-diethyl-1-piperi-$
 $-dinilcarboxamida)$, $-NHCOCH_2-(1-(3-hidroxipiperidinilo))$,
 $-NHCOCH_2-(1-(piperidinil-4-metanol))$, $-NHCON(CH_3)_2$, $-NH-$
 $CSNHCH_3$, $-NHCSNHPh$, $-NHCH_2CONH_2$, 1-pirrolidinilo, 1-pi-
peridinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, 1-
(1,4-diazepinil-5-oxo) o 4-hidroxipiperidina y

25 viii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
y sus sales y ésteres sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos más preferidos son además aquellos, en
5 los que V_1 y V_2 son cloro.

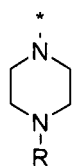
Los compuestos más preferidos son además aquellos, en
los que R^3 es $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$.

Los compuestos más preferidos son además aquellos, en
los que

10 R^4 es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, o $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ y

R^5 es $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}$ (en el que R es H o CH_3), $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$
 $\text{CH}-\text{OR}$ (en el que R es H o CH_3), $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COR}$
(en el que R es CH_3).

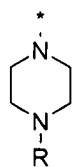
Son también más preferidos aquellos compuestos, en los
15 que R^6 es una piperazina sustituida de la fórmula:



en la que R es $-\text{CH}_2\text{COR}^h$.

Son todavía más preferidos aquellos compuestos, en los
que R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, NH_2
o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

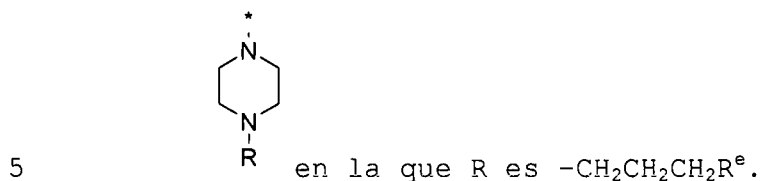
20 Son compuestos más preferidos aquellos, en los que R^6
es una piperazina sustituida de la fórmula:



en la que R es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$.

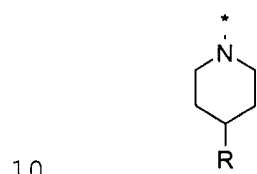
Son todavía más preferidos aquellos compuestos, en los que R^d es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$ o CF_3 .

Son compuestos más preferidos aquellos, en los que R^6 es una piperazina sustituida de la fórmula:



Son todavía más preferidos aquellos compuestos, en los que R^e es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ o $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Son compuestos más preferidos aquellos, en los que R^6 es una piperidina sustituida de la fórmula



en la que R es $-\text{CH}_2\text{COR}^h$ en el que R^h tiene el significado definido antes, es 4-tetrahidro-2H-tiopiraniolo-1,1-dióxido o 1-(1,4-diazepinil-5-oxo).

15 Son también preferidos los compuestos en los que R^h es NH_2 .

Son también preferidos los compuestos, en los que R^1 y R^2 del anillo imidazolina ocupan una configuración cis, uno con respecto al otro. Los compuestos pueden estar en forma racémica y pueden ser ópticamente activos. La estereoquímica absoluta preferida de las posiciones 4 y 5 del anillo imidazolina es S y R, respectivamente.

20

Son compuestos especialmente preferidos por ejemplo:

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-2-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
15 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
20 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
25 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

- 4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
- rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,
- 10 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona,
- dimetilamida del ácido 4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,
- 15 N-(2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida,
- 1-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,
- 20 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-metanona,
- 25 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

- 2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pipe-razin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida,
- [1,4']bipiperidinil-1'-il-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,
- [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
- 10 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
- [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
- 15 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
- [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- 20 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,
- 25 1-{1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,

- [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
amida del ácido 1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
5 amida del ácido 1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-3-carboxílico,
10 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-
15 [4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-N-tert-butil-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pi-
20 rimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona,
25 rac-4-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,

108

- rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsul-
fanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-
[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metil-
5 sulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-2-ona,
rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-morfo-
lin-4-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-2-ona,
10 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dietoxi-pirimi-
din-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-meta-
nosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-2-metil-
sulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
15 il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il)-acetamida,
rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
20 (4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-
(S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
[1,4]diazepan-5-ona,
25 1-[1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-
bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperidin-4-il]-[1,4]diazepan-5-ona,

- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- 10 amida del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 15 4-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 20 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 25 -(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida,

- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(tiazol-2-ilamino)-etanona,
- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ona,
- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona,
- 10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-acetamida,
- 15 dimetilamida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-tetrazol-1-il-etanona,
- 20 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionamida,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,

- 2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N-ciclopropil-propionamida,
- 2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-acetamida,
- 5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,
- 10 1-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-2-(4-metil-tiazol-2-il)-etanona,
- 9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
- 15 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-metanona,
- 2-(9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
- 20 3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-acetamida,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- 25 amida del ácido 3-[4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-propano-1-sulfónico,

- rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperidin-1-il-metanona,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida,
- [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
- 10 rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,
- 15 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,
- rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 20 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,

- [(4S,5R) -2- (6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il) -4,5-bis- (4-cloro-fenil) -4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il] -[4- (2-metoxi-etil) -piperazin-1-il] -metanona,
- [(4S,5R) -2- (6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il) -4,5-bis- (4-cloro-fenil) -4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il] - (4-pirro-
5 lidin-1-il-piperidin-1-il) -metanona,
- [(4S,5R) -2- (6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il) -4,5-bis- (4-cloro-fenil) -4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il] - (4-iso-propil-piperazin-1-il) -metanona,
- 10 [1,4']bipiperidinil-1'-il- [(4S,5R) -2- (6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il) -4,5-bis- (4-cloro-fenil) -4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il] -metanona,
- 1- {4- [(4S,5R) -2- (6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il) -4,5-bis- (4-cloro-fenil) -4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil] -
15 piperazin-1-il} -etanona,
- [(4S,5R) -2- (6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il) -4,5-bis- (4-cloro-fenil) -4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il] - (4-dimetilamino-piperidin-1-il) -metanona,
- clorhidrato del ácido {4- [(4S,5R) -2- (6-tert-butil-4-etoxi-pi-
20 ridin-3-il) -4,5-bis- (4-cloro-fenil) -4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil] -piperazin-1-il} -acético,
- [(4S,5R) -2- (6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il) -4,5-bis- (4-cloro-fenil) -4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il] - [4- (tetrahidro-furano-2-carbonil) -piperazin-1-il] -metanona,
- 25 dimetilamida del ácido 4- [(4S,5R) -2- (6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il) -4,5-bis- (4-cloro-fenil) -4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil] -piperazina-1-carboxílico,

- [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-etanona,
- 5 4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona,
- 10 1-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-[1,4]diazepan-5-ona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidro-
- 15 xi-piperidin-1-il)-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-
- 20 cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidro-ximetil-piperidin-1-il)-metanona,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,
- 25 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona,

- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(R)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona,
- {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,3-dihidroxi-propil)-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida,
- 10 N-tert-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
- 15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il)-metanona,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona,
- 20 4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona,
- 25 4-[4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

MS

- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-1-metil-etil)-acetamida,
- 4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-piperazin-2-ona,
- 4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-metil-piperazin-2-ona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,4-dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-metanona,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-[1,4]dioxan-2-ilmetil-acetamida,

- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidro-xi-pirrolidin-1-il)-metanona,
- {(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-carbamato de tert-butilo,
- 2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N-tiazol-5-il-acetamida,
- 10 2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N-piridin-3-il-acetamida,
- 2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N-fenil-acetamida,
- 15 2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N-piridin-4-il-acetamida,
- (3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,
- 20 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-oxalamida,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-metanona,

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida,
- (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo,
- 10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,
- 1-azetidin-1-il-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
- 15 imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,
- 20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-metanona,

- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[a][1,4]diazepin-1-il)-metanona,
- 5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona,
- (2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo-
- 10 [3.1.0]hexano-6-carboxílico,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-
- 15 3-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona,
- 20 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida,
- 4-(2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
- 25 nil]-[1,4]diazepan-1-il)-acetil)-piperazin-2-ona,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-acetamida,

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metil-piridin-3-il)-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-etil-N-piridin-3-il-acetamida,
- 10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-acetamida,
- tert-butilamida del ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-2-carboxílico,
- 15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona,
- 20 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,

- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
- N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-metil-metanosulfonamida,
- 5 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida,
- 10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etilamino)-piperidin-1-il]-metanona,
- {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo,
- 15 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida,
- 20 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-di-etilamino-piperidin-1-il)-metanona,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-piperidin-1-il)-metanona,

- 2-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
- 1-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-3-metil-urea,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(piperolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
- 10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(piperazina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
- 1-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-3-metilsulfanil-propan-1-ona,
- 15 1-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-3-metanosulfonil-propan-1-ona,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
- 20 (2-metanosulfonil-etil)-metil-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
- 25

- (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etoxi)-piperidin-1-il]-metanona,
10 rac-4-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
15 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
2-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-acetamida,
20 rac-1-{1-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,
25 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-acetamida,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,
- ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- 10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- 15 metil-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- 20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-metil-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-metil-acetamida,
- 25 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-il-metil-acetamida,

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-furan-2-ilmetil-acetamida,
ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético,
5 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida,
10 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-3-il-acetamida,
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona,
15 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,
dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-sulfónico,
20 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
25 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

- bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbamato de tert-butilo,
- (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,
- 10 4-{[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo,
- (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- 15 etilamida del ácido 4-{[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxílico,
- (1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- 20 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona,
- 25 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxilato de metilo,

- ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
- 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionamida,
- 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionitrilo,
- 10 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-isopropil-urea,
- 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-piridin-3-il-urea y
- 15 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ilamino}-acetamida.

En la descripción, cuando proceda, los diversos grupos

20 pueden estar sustituidos por 1-5 o, con preferencia, 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, dioxo-alquileo inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, -CN, -CF₃, -NH₂, -N(H, al-

25 quilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, -SO₂CH₃, -SCH₃, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carboniloxi, (alcoxi

inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonil-NH, fluor-
alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-
carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-
alcoxi inferior, carbamoil-cicloalquilo inferior, hidroxialcoxi inferior, -NH₂-alcoxi inferior, -N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, -N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, amino(mono- o di-sustituido por alquilo inferior)-sulfonilo; y arilo, cicloalquilo, heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido por los
5 alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxialcoxi inferior, -NH₂, -N(H, alquilo inferior) o -N(alquilo inferior)₂. Los sustituyentes preferidos de los restos alquilo, arilo, heteroarilo y anillos heterocíclicos son halógeno, alcoxi inferior,
10 alquilo inferior y amino.

El término "alquilo" indica restos hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 20
20 átomos de carbono. En ciertas formas de ejecución, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" indica restos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.
25

Tal como se emplea aquí, "cicloalquilo" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, dichos anillos son saturados, y el término "cicloalquenilo" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, pero por lo menos uno de los anillos está parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilo, incluidos los biciclooctanos tales como el [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, los biciclónonanos tales como el [4.3.0]biciclónonano y los biciclododecanos tales como el [4.4.0]biciclododecano (decalina) o los compuestos espiro. Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopentenilo o ciclohexenilo.

El término "alquenilo" tal como se emplea aquí indica un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un doble enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de tales restos "alquenilo" son el vinilo (etenilo), alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

El término "alquinilo" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o

ramificada, que contiene un triple enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de tales restos "alquinilo" son el etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

El término "halógeno" empleado en las definiciones indica flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor y cloro.

"Arilo" indica un resto hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, con preferencia un sistema de anillo aromático de 6-10 eslabones. Los restos arilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, tolilo y xililo.

"Heteroarilo" significa un sistema de anillo heterocíclico aromático que contiene un máximo de dos anillos. Los restos heteroarilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol y tetrazolilo.

En el caso de que el arilo o heteroarilo sean bicíclicos, se entiende que uno anillo puede ser arilo y el otro heteroarilo, pudiendo ambos estar sustituidos o sin sustituir.

"Heterociclo" o "heterocicloalquilo" significa un resto hidrocarburo mono- o bicíclico, no aromático, de 5 a 8 eslabones, sustituido o sin sustituir, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo elegido entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos incluyen al pirrolidinilo; pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; tetrazolilo; tiazolilo, tetrahidrofuranilo y similares.

10 "Heteroátomo" significa un átomo elegido entre N, O y S.

 "Alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior" indica cualquiera de los anteriores restos alquilo inferior unidos a un átomo de oxígeno. Los restos alcoxi inferior típicos incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Están también incluidos dentro del significado de alcoxi las cadenas laterales alcoxi múltiples, p.ej. etoxi-etoxi, metoxi-etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares y las cadenas laterales alcoxi sustituidas, p.ej., dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y similares.

 "Farmacéuticamente aceptable", por ejemplo vehículo, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, significa que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto, al que se administra un compuesto particular.

 "Sal farmacéuticamente aceptable" indica las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que

conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se han formado con los ácidos orgánicos o inorgánicos o las bases orgánicas o inorgánicas adecuados y no tóxicos. Los ejemplos de sales de
5 adición de ácido incluyen a las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el
10 ácido salicílico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido fumárico, el ácido trifluoracético y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen a las derivadas de hidróxidos amónico, potásico, sódico y
15 amónico cuaternario, por ejemplo el hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para formar una sal es un técnica que los químicos farmacéuticos conocen perfectamente y aplican cuando desean obtener compuestos con una mejor estabilidad
20 física y química, mejor carácter higroscópico, mejor fluidez y solubilidad; véase p.ej., Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª ed., 1995) en las pp. 196 y 1456-1457.

25 Los compuestos de la fórmula I así como sus sales tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o de estereoisómeros diferentes. Los diversos isómeros pueden aislarse

por métodos separativos ya conocidos, p.ej. por cromatografía.

Los compuestos aquí descritos y representados mediante la fórmula I pueden presentar tautomería o isomería estructural. Se pretende que la invención abarque a todas las formas tautómeras o isómeras estructurales de estos compuestos y a las mezclas de tales formas y no está limitada a una cualquiera de las formas tautómeras o isómeras estructurales representadas mediante la anterior fórmula I.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o control de los trastornos proliferativos celulares, en particular para trastornos oncológicos. Estos compuestos y las formulaciones que contienen tales compuestos pueden ser útiles para el tratamiento o control de tumores sólidos, por ejemplo tumores de mama, colon, pulmón o próstata.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención indica una cantidad de compuesto que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La determinación de las cantidades terapéuticamente efectivas incumbe a los expertos.

La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera

conocida en la técnica. Tales dosis serán ajustadas a los requerimientos individuales en cada caso en particular incluyendo el o los compuestos específicos a administrar, la vía de administración, la enfermedad a tratar, además del
5 paciente a tratar. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a un adulto de un peso aproximado de 70 kg, puede ser apropiada una dosis diaria entre 10 mg y 10.000 mg, preferiblemente entre 200 mg y 1.000 mg, aunque el límite superior puede rebasarse, si se considera indicado. La
10 dosis diaria puede administrarse como dosis única o dividirse en dosis menores y, en caso de administración parenteral, puede darse en forma de infusión continua.

Las formulaciones de la presente invención incluyen a
15 las que son idóneas para la administración oral, nasal, tópica (incluidas la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en una forma de dosificación unitaria y pueden fabricarse por métodos bien conocidos en la técnica de la
20 farmacia. La cantidad de ingrediente activo, que puede combinarse con un material vehículo/excipiente para producir una forma de dosificación unitaria, puede variar en función del hospedante a tratar así como del modo concreto de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede
25 combinarse con un material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria será en general aquella que cantidad de un compuesto de la fórmula I que produzca el efecto terapéutico. En general, aparte del uno por ciento, esta

cantidad se situará entre el 1 por ciento y el noventa y cinco por ciento de ingrediente activo, con preferencia entre el 5 por ciento al 70 por ciento, con preferencia especial entre el 10 por ciento y el 30 por ciento.

5

Los métodos para fabricar estas formulaciones o composiciones incluyen la puesta en contacto y asociación de un compuesto de la presente invención y un vehículo y, opcionalmente uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se fabrican por asociación uniforme e íntima de un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o con vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, después, si fuera necesario, por moldeo del producto.

15

Las formulaciones de la invención idóneas para la administración oral pueden presentarse en forma de cápsulas, sellos, bolsitas, píldoras, tabletas, comprimidos (empleando una base aromatizada, habitualmente de sucrosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de emulsión de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, o en forma de elixir o jarabe, o en forma de pastillas (empleando una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia) y/o en forma de colutorios y similares, cada uno de los cuales contendrá una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención en calidad de ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención puede administrarse también en forma de bolo, electuario o pasta.

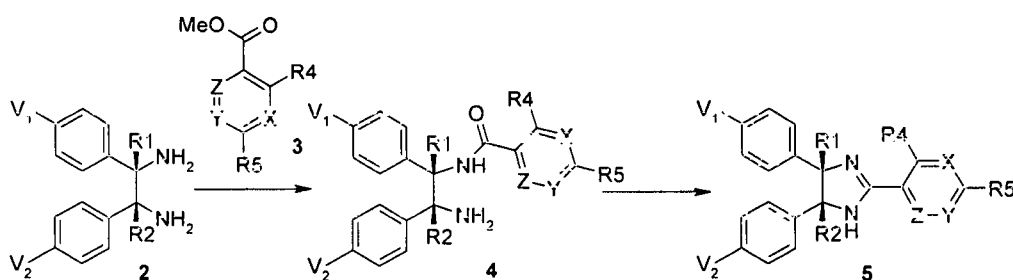
20

25

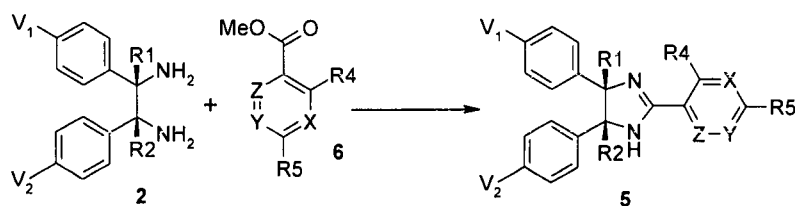
La "IC₅₀" indica la concentración de un compuesto particular que se requiere para inhibir en un 50% una actividad específica medida. La IC₅₀ puede determinarse, entre otros, del modo que se describe a continuación.

5

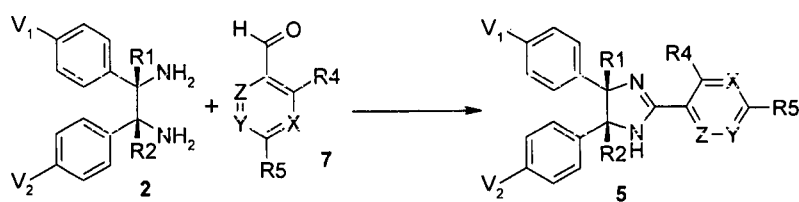
Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse con arreglo a los esquemas 1-4. Resumiendo, el proceso implica la formación de la imidazolina 5 ya sea por condensación de una 1,2-diamina tetrasustituida 2 con un ácido aromático 3 para formar un derivado monoamida 4 y posterior deshidrogenación del ciclo (esquema 1) o por reacción de una 1,2-diamina tetrasustituida 2 con un éster aromático 6 en presencia de trimetil-aluminio (procedimiento descrito por Moormann, A.E. y col. en: J. Med. Chem. 33, 614-626, 1990, esquema 2). Como alternativa, la diamina 2 puede reaccionar con el aldehído 7 en presencia de yodo y carbonato potásico (procedimiento descrito por Ishihara, M. y Togo, H. en: Synlett 2, 227-230, 2006 y los mismos en: Tetrahedron 63, 1474-1480, 2007, esquema 3) para obtener la imidazolina 5. Los ácidos 3, los ésteres 6 y los aldehídos 7 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por procedimientos ya conocidos de química orgánica.



Esquema 1: condensación de diaminas con ácidos



Esquema 2: condensación de diaminas con ésteres



5 Esquema 3: condensación de diaminas con aldehidos

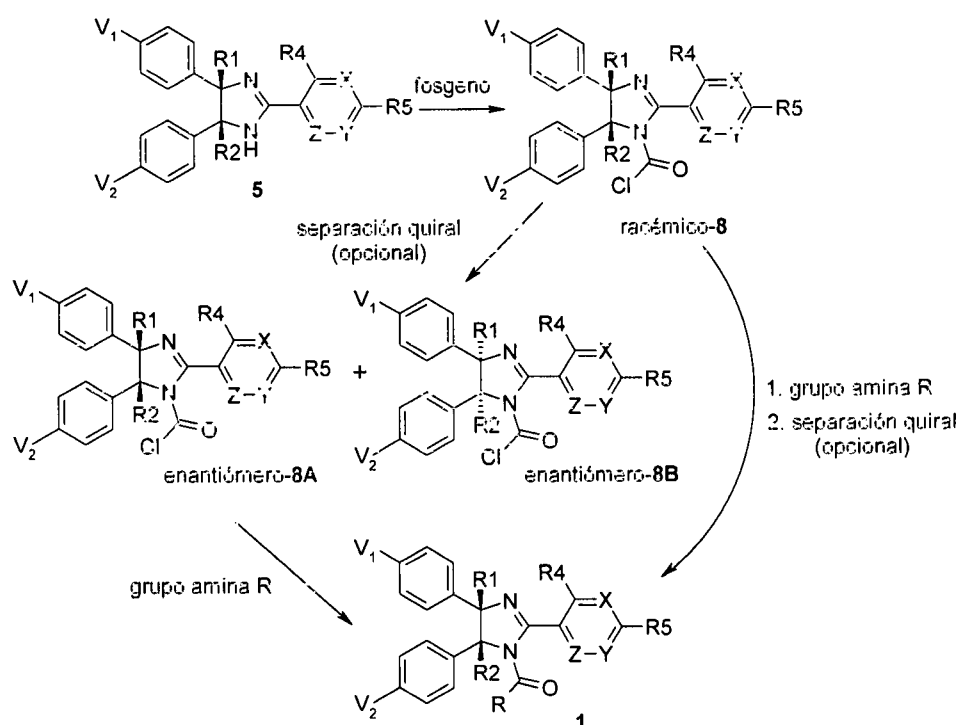
Por tratamiento de la imidazolina 5 con fosgeno en presencia de una base como la trietilamina se obtiene el cloruro de carbamoilo racémico 8 (esquema 4). Por condensación del cloruro de carbamoilo racémico 8 con un resto amina R apropiado se obtienen los compuestos de la fórmula 1 en forma de mezclas racémicas. Muchos compuestos amina R son productos comerciales. Si se desea, los restos amina R pueden obtenerse aplicando procedimientos de síntesis ya conocidos en química orgánica. Los procesos adecuados para obtener estos restos amina R se describen en los ejemplos.

Si se desea obtener compuestos ópticamente activos de la fórmula 1, los enantiómeros del cloruro de carbamoilo racémico 8 pueden obtenerse por cromatografía quiral. La condensación del enantiómero deseado 8A con restos amina R apropiados proporciona los compuestos ópticamente activos de la fórmula 1. Los compuestos ópticamente activos de la

fórmula 1 pueden obtenerse también por separación quiral de mezclas racémicas del compuesto 1.

La estereoquímica absoluta del enantiómero preferido de 1 se determina en base a la estructura cristalina de su complejo con el MDM2 humano (Vassilev y col., Science 303, 844-848, 2004).

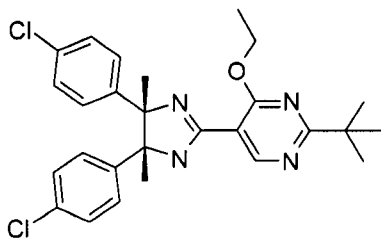
Esquema 4: Derivatización de las imidazolininas



Los siguientes ejemplos y referencias se proporcionan para facilitar la comprensión de la presente invención, cuyo verdadero alcance se define en las reivindicaciones anexas.

Ejemplo 1

rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-pirimidina



Se vierte lentamente una solución de 4-hidroxi-2-tert-butil-pirimidina-5-carboxilato de etilo (3 g, 13,377 mmoles, obtenido de modo similar al descrito para la obtención del 2-
5 etil-4-hidroxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Dostert, P. y col., Eur. J. Med. Chem. 17, 437-444, 1982) en dimetilformamida (10 ml) sobre una suspensión de hidruro sódico (800 mg, al 60 % en aceite mineral, Aldrich) en dimetilformamida enfriada a 0°C. Después de la adición se retira el baño de
10 hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h y después se trata con una solución saturada de cloruro amónico. Se extrae con acetato de etilo (2x). Se lavan las fases orgánicas con salmuera (1x), se
15 secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash (120 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-60% en hexano se obtiene el 4-etoxi-2-tert-butil-pirimidina-5-carboxilato de etilo
20 (1,12 g, 30%).

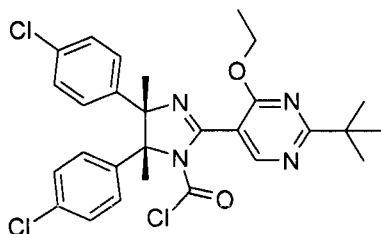
Se añade en pequeñas porciones la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (1,838 g, 5,95 mmoles, obtenida del modo descrito por Ding, Q. y col. en WO 2007-063013) a
25 una solución de trimetil-aluminio (3 ml, solución 2M en

tolueno, Aldrich) en 15 ml de tolueno a 0°C. Se agita la mezcla durante 10 min a 0°C, 15 min a temperatura ambiente y se calienta a 90°C durante 30 min. Después de enfriar a 0°C se le añade una solución de 4-etoxi-2-tert-butil-pirimidina-
5 5-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,95 mmoles) en 5 ml de tolueno. Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 d, después se enfría a 0°C y se trata mediante adición por goteo con una solución 1M de tartrato sódico-potásico (50 ml). Se agita la mezcla vigorosamente durante una noche y se extrae con
10 acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución 1M de tartrato sódico-potásico, agua y salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de
15 sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-30% en hexano se obtienen 880 mg de la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-pirimidina.

20

Ejemplo 2

cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo

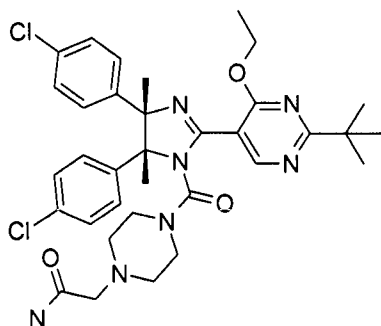


A una solución de la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-pirimidina (850 mg, 1,71 mmoles) y trietilamina (600 µl, 4,28 mmoles) en 10 ml de diclorometano se le añaden
5 a 0°C 1,88 ml de una solución de fosgeno al 20 % en tolueno (Fluka). Después de agitar durante 30 min se concentra la mezcla a sequedad a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-20% en hexano se
10 obtienen 861 mg del cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo en forma de sólido blanco mate.

15 Por separación quiral del cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (449 mg) mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OJ-H 3 x 25 cm, 35°C
20 a 100 bar, eluyendo con acetonitrilo al 15% en dióxido de carbono) se obtiene el compuesto epigrafiado (pico previo, 200 mg).

Ejemplo 3

25 2-(4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida



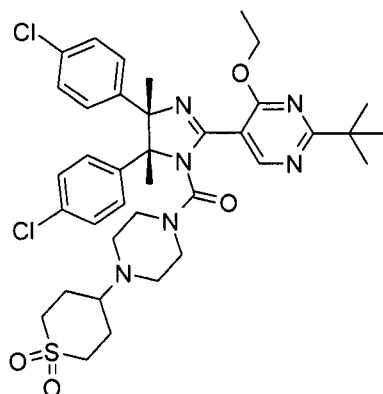
Se añade a 0°C el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (110 mg, 0,2 mmoles) a una mezcla de trietilamina (140 µl, 1,0 mmoles) y diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (52 mg, 0,24 mmoles, Matrix Scientific) en 3 ml de diclorometano. Se deja que la mezcla reaccione durante 16 h después se concentra a sequedad a presión reducida. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 5 al 100% de una mezcla 9:1 de acetato de etilo-metanol en acetato de etilo) se obtienen 105 mg de la rac-2-(4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida en forma de sólido blanco.

Por separación quiral de 95 mg de los enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono) se obtiene el compuesto epigrafiado (pico posterior, 46 mg).

EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{42}N_7O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 666,2721; hallado = 666,2723.

Ejemplo 4

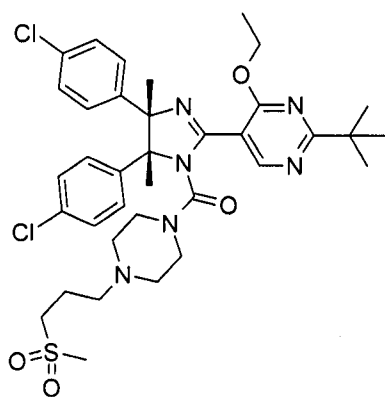
5 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3, se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-piperazina
15 (obtenido del modo descrito en Ding, Q. y col. WO 2007/063013), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100
20 bar, eluyendo con metanol al 40% en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}Cl_2N_6O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 741,2751; hallado = 741,2751.

Ejemplo 5

[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona

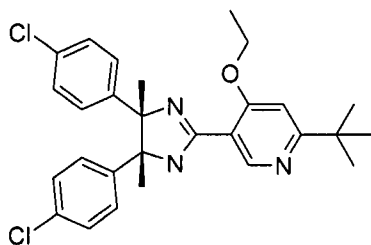


5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 15 35°C a 100 bar, eluyendo con 35% metanol en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C₃₆H₄₇Cl₂N₆O₄S [(M+H)⁺] = 729,2751; hallado = 729,2749.

Ejemplo 6

20 rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-piridina



Se mezcla el 6-tert-butil-4-oxo-4H-pirano-3-carboxilato de etilo (300 mg, 1,34 mmoles, obtenido con arreglo al procedimiento de la bibliografía técnica de McCombie, S.W. y col., J. Org. Chem. 56, 4963-4967, 1991) y acetato amónico (300 mg, 4,16 mmoles) con etanol/agua (8 ml/3 ml). Se añade ácido acético y se calienta la mezcla reaccionante a 95°C durante 30 min. Se concentra, se basifica con hidróxido sódico acuoso y se extrae con cloruro de metileno (2x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose 6-tert-butil-4-hidroxi-nicotinato de etilo en forma de sólido blanco (230 mg, 76%). EM-LR = 224 [(M+H)⁺].

Se disuelve el 6-tert-butil-4-hidroxi-nicotinato de etilo (110 mg, 0,5 mmoles) en dimetilformamida (6 ml). Se añade carbonato potásico y después se añade por goteo el yodo-etilo (0,13 ml, 1,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye con agua y salmuera y se extrae con éter de diétilo (2x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera/agua, se secan y se concentran, obteniéndose el 6-tert-butil-4-etoxi-nicotinato de etilo en forma de aceite viscoso (100 mg, 80%). EM-LR = 251 [(M+H)⁺].

Se disuelve el 6-tert-butil-4-etoxi-nicotinato de etilo (100 mg, 0,4 mmoles) en etanol. Se le añade el hidróxido potásico (46 mg, 0,8 mmoles) en 1 ml de agua. Se agita a 80°C durante 1 h, se controla por cromatografía de capa fina y LC-
5 EM que la reacción haya finalizado. Se concentra la mezcla con alto vacío y se seca durante una noche, obteniéndose el ácido 6-tert-butil-4-etoxi-nicotínico en forma de sólido blanco, que se emplea para la reacción siguiente sin más purificación. Se calienta el ácido 6-tert-butil-4-etoxi-
10 nicotínico a 70°C en 3 ml de SOCl₂ durante 2 h. Se concentra a sequedad la mezcla reaccionante que contiene al cloruro de 6-tert-butil-4-etoxi-nicotinoílo y se suspende en tetrahidrofurano (6 ml) con 0,1 ml de trietilamina y se emplea inmediatamente para la reacción siguiente.

15

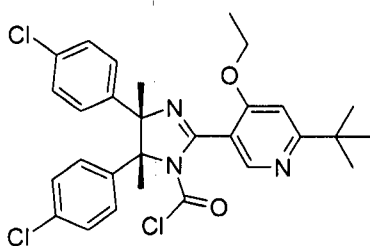
A una solución de la meso-2,3-bis(4-cloro-fenil)-butano-2,3-diamina (309 mg, 1 mmol, obtenida del modo descrito en Ding, Q. y col., WO 2007/063013) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añade a -10°C (salmuera/hielo) la diisopropiletilamina
20 (0,7 ml, 4 mmoles) y después se añade por goteo el cloruro de 6-tert-butil-4-etoxi-nicotinoílo (230 mg, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml). Se agita a -10°C durante 50 min y después se diluye con salmuera (8 ml) y agua (10 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (2x15 ml).
25 Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía (de cloruro de metileno a acetato de etilo al 50% en cloruro de metileno), obteniéndose la rac-N-[(1S*,2R*)-2-amino-1,2-bis-

(4-cloro-fenil)-1-metil-propil]-6-tert-butil-4-etoxi-nicoti-
namida en forma de semisólido (440 mg, 85%). EM-LR = 514
[(M+H)⁺].

5 Se disuelve la rac-N-[(1S*,2R*)-2-amino-1,2-bis-(4-
cloro-fenil)-1-metil-propil]-6-tert-butil-4-etoxi-nicotina-
mida (200 mg, 0,4 mmoles) en tolueno (8 ml) y se le añade el
oxicloruro de fósforo (0,2 ml, 0,83 mmoles). Se calienta la
mezcla reaccionante a reflujo en atmósfera de nitrógeno
10 durante una noche. Se deja enfriar a temperatura ambiente,
se vierte sobre agua-hielo y se basifica con una solución
saturada de sulfato sódico (10 ml). Se extrae la mezcla
reaccionante con acetato de etilo (2 x 20 ml) y cloruro de
metileno (2 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se
15 lavan con salmuera y agua, se secan con sulfato magnésico,
se filtran y se concentran. Se purifica por cromatografía
(gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en
cloruro de metileno, después metanol al 5% en cloruro de
metileno), obteniéndose la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clo-
20 ro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-
butil-4-etoxi-piridina en forma de sólido (20 mg). EM-LR =
496 [(M+H)⁺]

Ejemplo 7

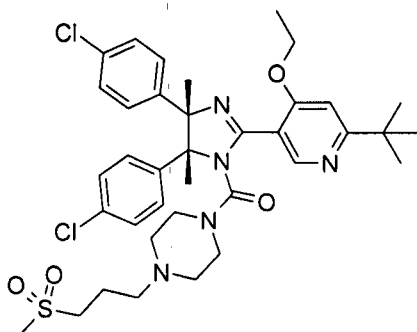
cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-
25 din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo



A una solución de rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-piridina (20 mg) y trietilamina (200 µl, 1,43 mmole) en 5 ml de cloruro de metileno se le añaden a 0°C 0,3 ml de una solución 1,9 M de fosgeno en tolueno (Fluka). Después de agitar durante 30 min se recoge la mezcla en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo en forma de sólido blanco (22 mg). Se emplea para la reacción siguiente sin purificación.

Ejemplo 8

15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona

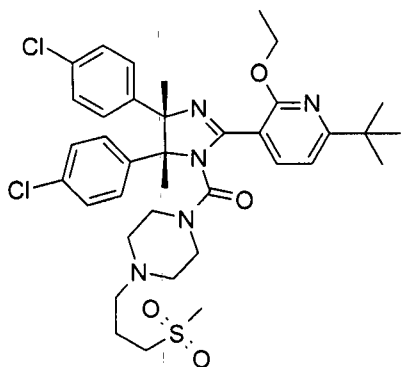


Se suspende la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (30 mg, 0,11 mmoles, obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996) en 5 ml de cloruro de metileno y se enfría a 0°C. Se añade la trietilamina y después se añade por goteo el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo en 2 ml de cloruro de metileno. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, se recoge en cloruro de metileno y se lava sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico del 10% y con agua. Se seca la fase cloruro de metileno con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) se obtiene la rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona en forma de sólido blanco (16 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}N_5O_4SCl_2$ [(M+H)⁺] = 728,2799; hallado = 728,2793.

Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol al 20% en acetonitrilo en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}N_5O_4SCl_2$ [(M+H)⁺] = 728,2799; hallado = 728,2798.

Ejemplo 9

rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-2-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



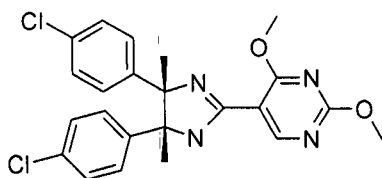
5 Se mezclan el 6-tert-butil-2-etoxi-nicotinonitrilo
(1,10 g, 5,3 mmoles, obtenido con arreglo al procedimiento de
la bibliografía técnica de Youngdale, G.A. y T.F. Ogila, J.
Med. Chem. 28, 1791, 1985) e hidróxido potásico (1,80 g, 32,3
mmoles) con etanol/agua (30 ml/7 ml) y se calientan a 90°C
10 durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante, se
acidifica con una solución 2N de ácido clorhídrico (20 ml) y
se extrae con cloroformo. Se reúnen las fases orgánicas, se
lavan con agua, se secan con sulfato magnésico anhidro y se
concentran, obteniéndose el ácido 6-tert-butil-2-etoxi-nico-
15 tónico en forma de sólido blanco (1,00 g, 95%) EM-LR = 222
[(M-H)⁺].

Partiendo del ácido 6-tert-butil-2-etoxi-nicotínico y
aplicando el esquema de los ejemplos 6-8 se obtiene la rac-
[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-2-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-
20 cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-me-
tanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona de manera simi-

lar. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}N_5O_4SCl_2$ $[(M+H)^+]$
= 728,2799; hallado = 728,2797.

5 Ejemplo 10

rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-
4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2,4-dimetoxi-pirimidina

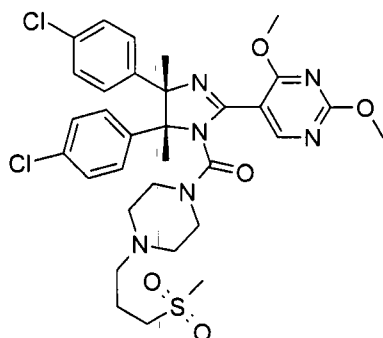


Se obtiene el compuesto epigrafiado aplicando el
10 procedimiento descrito por Ishihara, M. y Togo, H., Synlett
2, 227-230, 2006, y los mismos autores, Tetrahedron 63, 1474-
1480, 2007.

Se disuelve yodo (172 mg, 0,68 mg) en tert-butanol (20
ml) y se le añade carbonato potásico (300 mg, 2,2 mmoles). Se
15 añade a la mezcla la 2,4-dimetoxi-5-formilpirimidina (100 mg,
0,6 mmoles, Frontier) y (rac)-2,3-bis(4-cloro-fenil)-butano-
2,3-diamina (200 mg, 0,65 mmoles). Se calienta a 65°C durante
2 h. Se enfría, se diluye con éter etílico (50 ml) y se
filtra a través de Celite. Después de concentrar a sequedad
20 se purifica el residuo por cromatografía de columna flash
(gel de sílice, eluyendo con metanol al 2-5% en cloruro de
metileno), obteniéndose la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-
fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2,4-dimeto-
xi-pirimidina.

25 Ejemplo 11

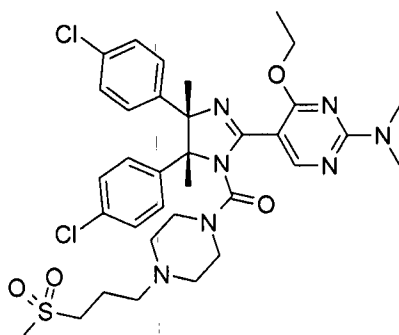
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



5 Se convierte la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2,4-dimetoxi-pirimidina en el correspondiente cloruro de carbonilo empleando fosgeno y trietilamina de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Se hace reaccionar el cloruro de carbonilo con
10 4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996) aplicando el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 3, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{32}H_{38}N_6O_5SCl_2$ [(M+H)⁺] = 689,2074; hallado = 689,2072.

15 Ejemplo 12

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona

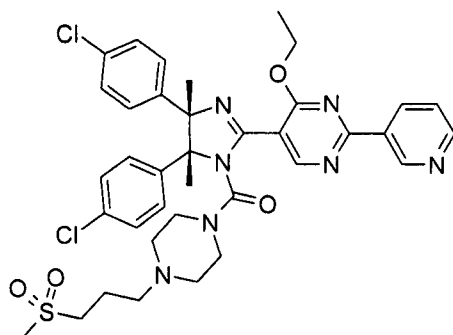


Se disuelve el 4-etoxi-2-metanosulfonil-pirimidina-5-carboxilato de etilo (60 mg, 0,22 mmoles) en acetonitrilo. Se añade la dimetilamina (0,6 ml, 2,0 M en metanol) y se agita la mezcla reaccionante en un tubo sellado a 80°C durante 3 h. Se controla el progreso de la reacción por LC-EM. Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla reaccionante, obteniéndose el 2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco (50 mg). EM-LR = 239 [(M+H)⁺]

Partiendo del 2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y aplicando el mismo esquema que en los ejemplos 6-8 se obtiene la rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona de manera similar. EM-LR = 716 [(M+H)⁺].

Ejemplo 13

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona

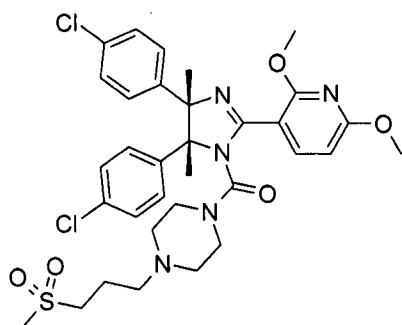


Se sintetiza el 4-hidroxi-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxilato de etilo aplicando un procedimiento de la bibliografía técnica (Yurugi, S. y col., Chem. Pharm. Bull. 5 19, 2354, 1971).

Partiendo del 4-hidroxi-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxilato de etilo y aplicando el mismo esquema que en los ejemplos 6-8 se obtiene la rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-10 4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazin-1-il]-metanona de manera similar. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{42}N_7O_4SCl_2$ [(M+H)⁺] = 750,2391; hallado = 750,2389.

Ejemplo 14

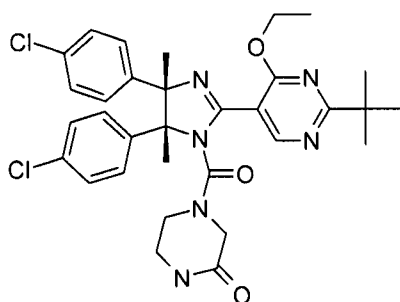
15 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonylpropil)-piperazin-1-il]-metanona



Partiendo de la 2,6-dimetoxi-3-formilpiridina (Frontier) se obtiene la rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]-metanona aplicando un esquema similar al de los ejemplos 10-11. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{39}N_5O_5SCl_2$ $[(M+H)^+]$ = 688,2122; hallado = 688,2116.

Ejemplo 15

10 4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona

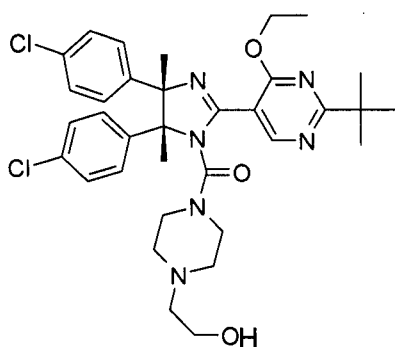


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazinona (Avocado Organics), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z)

calculado para el $C_{32}H_{37}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 623,2299; hallado = 623,2298.

Ejemplo 16

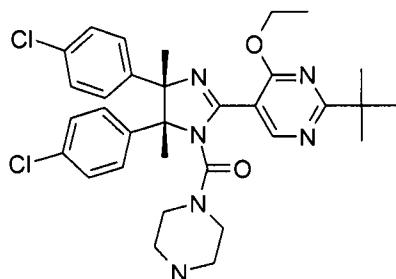
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-
5 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se
hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-
10 4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-
4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazin-1-il-etanol
(Chemical Dynamics), obteniéndose el compuesto epigrafiado.
EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{42}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ =
653,2768; hallado = 653,2766.

15 Ejemplo 17

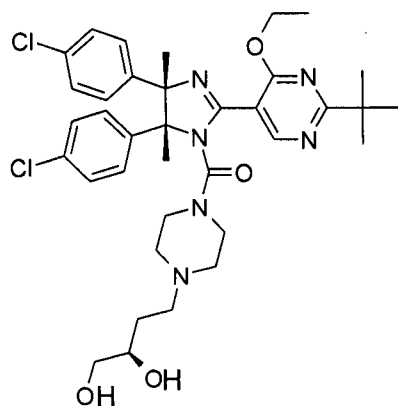
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-
cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperaza-
zin-1-il-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{32}H_{39}N_6O_2Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 609,2506; hallado = 609,2509.

Ejemplo 18

10 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona



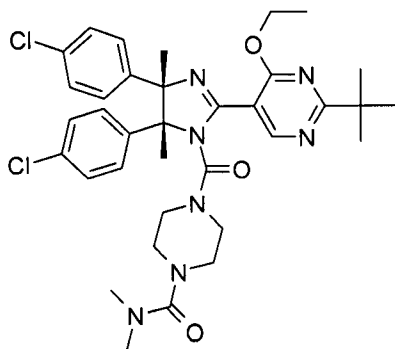
En un microondas se calienta a 180°C durante 20 min una
15 mezcla de [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona (80 mg, 0,13 nmoles), metanosulfonato de

2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilo (437 mg, 1,95
mmoles, obtenido a partir de 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxo-
lan-4-il)-etanol y cloruro de metanosulfonilo en presencia de
triethylamina) y diisopropiletilamina (110 µl, 0,65 mmoles) en
5 dimetilformamida seca (3 ml). Después de enfriar a tempera-
tura ambiente se diluye la mezcla reaccionante con acetato de
etilo y se lava con agua (5x) y salmuera. Se seca la fase
orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión
reducida. Por purificación del residuo en bruto mediante cro-
10 matografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con ace-
tato de etilo y hexano) se obtiene la rac-[(4S*,5R*)-2-(2-
tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[2-((R)-2,2-dime-
til-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (45
15 mg).

A una solución de la rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-
etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-
4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxo-
lan-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (30 mg) en tetrahi-
20 drofurano (1 ml) se le añaden 10 gotas de ácido trifluoracé-
tico. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 d y
se concentra. Por purificación del residuo en bruto mediante
HPLC en fase inversa (C18-gel de sílice, eluyendo con agua y
acetonitrilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de
25 sólido blanco (6,6 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el
 $C_{36}H_{47}N_6O_4Cl_2$ [(M+H)⁺] = 697,3031; hallado = 697,3027.

Ejemplo 19

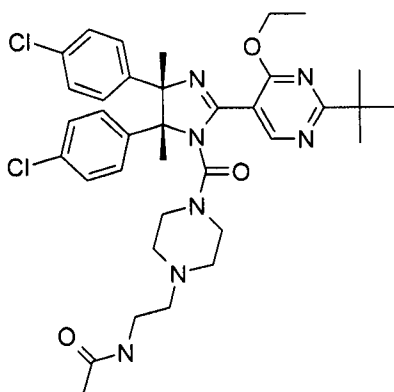
dimetilamida del ácido 4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el
10 $C_{35}H_{44}N_7O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 680,2877; hallado = 680,288.

Ejemplo 20

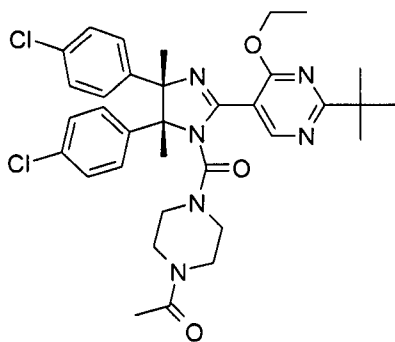
N-(2-(4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
15 nil]-piperazin-1-il)-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (obtenido del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}N_7O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 694,3034; hallado = 694,3035.

Ejemplo 21

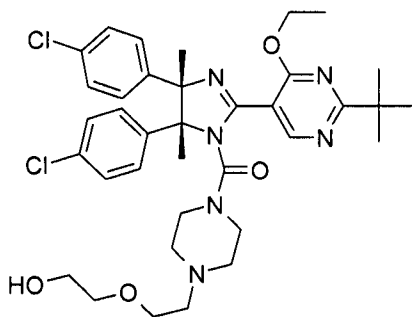
10 1-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-acetil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{40}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 651,2612; hallado = 651,2615.

Ejemplo 22

[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-metanona



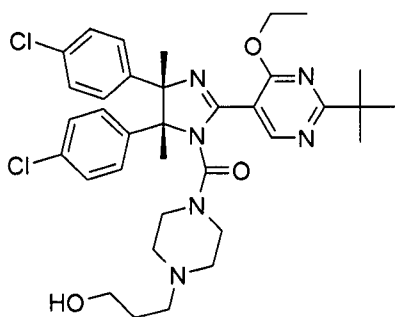
5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigra-

10 fiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C₃₆H₄₆N₆O₄Cl₂

15 [(M+H)⁺] = 697,3031; hallado = 697,3026.

Ejemplo 23

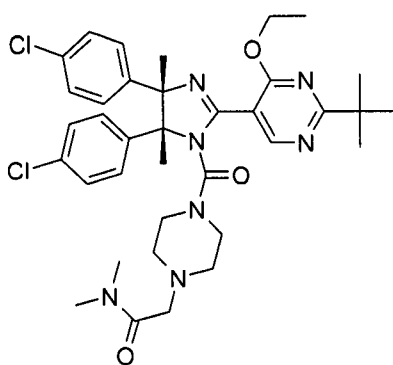
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 3-piperazin-1-il-propan-1-ol (Acros), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{45}N_6O_3Cl_2$ [(M+H)⁺] = 667,2925; hallado = 667,2923.

Ejemplo 24

10 2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida

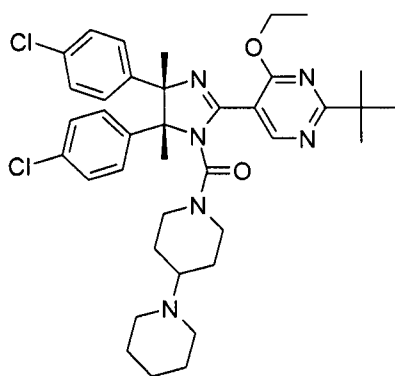


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con N,N-dimetil-2-piperazin-

1-il-acetamida (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}N_7O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 694,3034; hallado = 694,3035.

5 Ejemplo 25

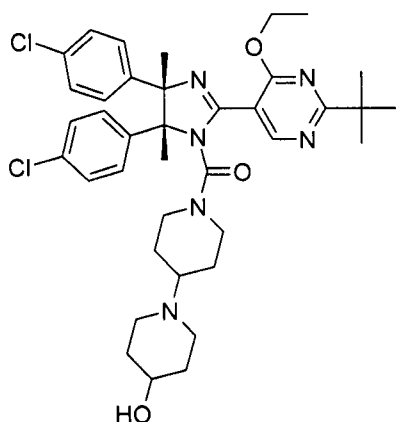
[1,4']bipiperidinil-1'-il-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-piperidino-piperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de
15 mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}N_6O_2Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 691,3289; hallado = 691,3291.

Ejemplo 26

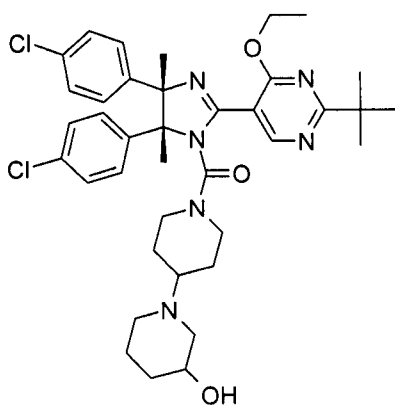
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidro-
20 xi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-hidroxi-[1,4']bipiperidina (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}N_6O_3Cl_2$ [(M+H)⁺] = 707,3238; hallado = 707,3232.

Ejemplo 27

10 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona



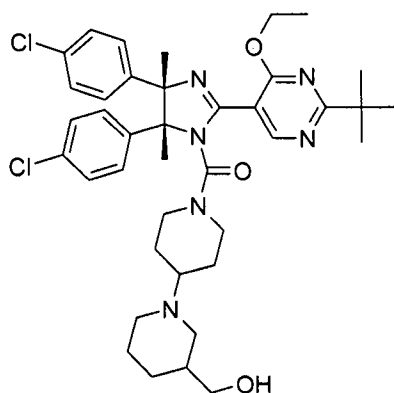
De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-

4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 3-hidroxi-[1,4']bipiperidina (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el

5 $C_{38}H_{49}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 707,3238; hallado = 707,3232.

Ejemplo 28

[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidro-ximetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona



10

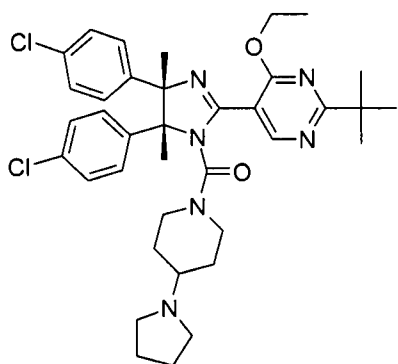
De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 3-hidroximetil-[1,4']bipiperidina (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 721,3394; hallado = 721,3392.

15

Ejemplo 29

[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona

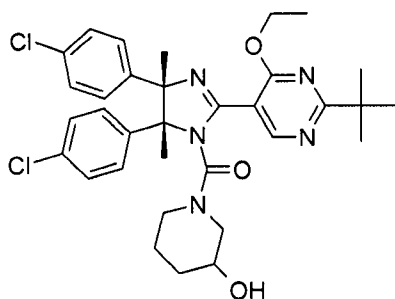
20



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-pirrolidin-1-il-piperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}N_6O_2Cl_2$ [(M+H)⁺] = 677,3132; hallado = 677,3132.

Ejemplo 30

10 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona

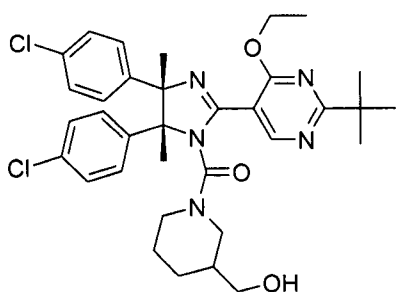


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 3-hidroxi-piperidina (TCI America), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma

de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{40}N_5O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 624,2503; hallado = 624,2502.

Ejemplo 31

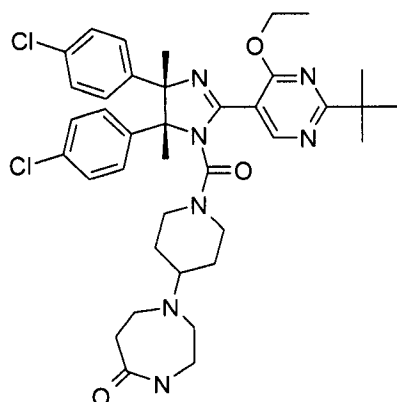
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidro-ximetil-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 3-hidroximetil-piperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{42}N_5O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 638,2659; hallado = 638,266.

15 Ejemplo 32

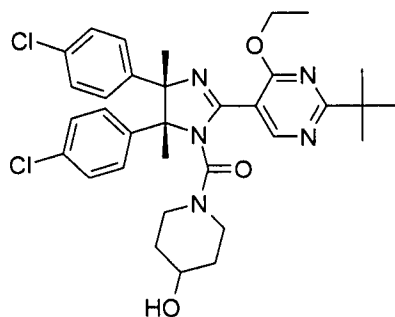
1-{1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-piperidin-4-il-[1,4]-diazepan-5-ona (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}N_7O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 720,319; hallado = 720,3196.

10 Ejemplo 33

[2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxipiperidin-1-il)-metanona

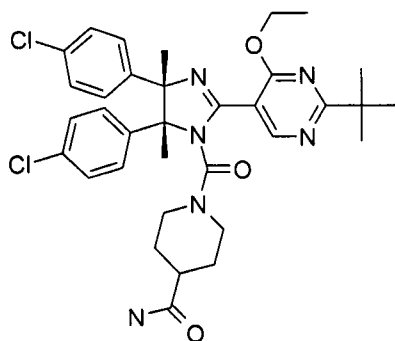


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-

4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-hidroxi-piperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{40}N_5O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 624,2503; hallado = 624,2505.

5 Ejemplo 34

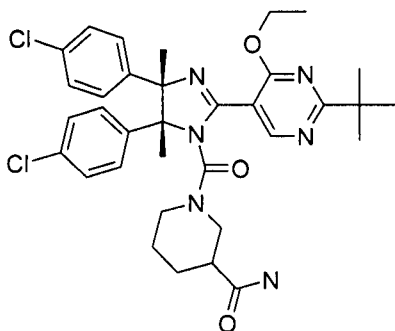
amida del ácido 1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la amida del ácido piperidina-4-carboxílico (isonipecotamida, Aldrich), obteniéndose
15 el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{41}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 651,2612; hallado = 651,2613.

Ejemplo 35

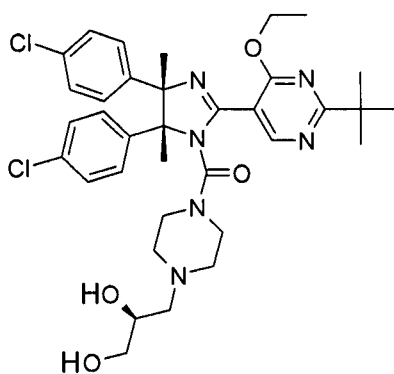
20 amida del ácido 1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-3-carboxílico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la amida del ácido piperidina-3-carboxílico (nipecotamida, Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{41}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 651,2612; hallado = 651,2616.

10 Ejemplo 36

[(4S,5R)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona

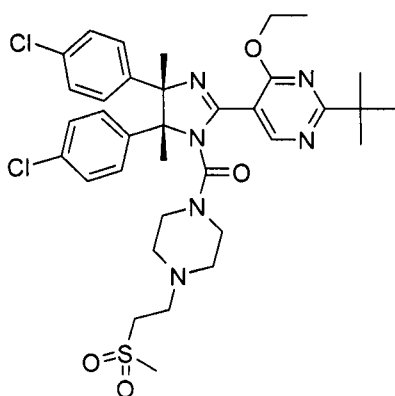


15 En un microondas se calienta a 120°C durante 10 min una mezcla de [2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-pipe-

razin-1-il-metanona (170 mg, 0,28 mmoles) y R-glicidol (63 mg, 0,84 mmoles) en etanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Por purificación del residuo en bruto
5 mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-20% en acetato de etilo) se obtiene la cis-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona (98 mg). Se separan
10 los diastereómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol al 25% en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado (pico posterior, 40 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el
15 $C_{35}H_{45}N_6O_4Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 683,2874; hallado = 683,2871.

Ejemplo 37

rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona



20

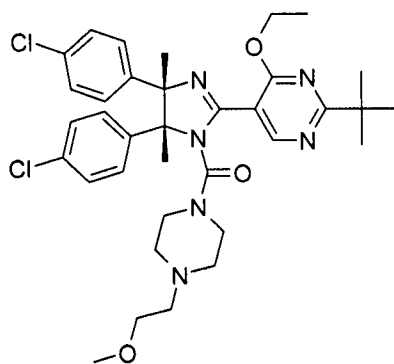
De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-

4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado.

5 EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{45}N_6O_4SCl_2$ $[(M+H)^+]$ = 715,2595; hallado = 715,259.

Ejemplo 38

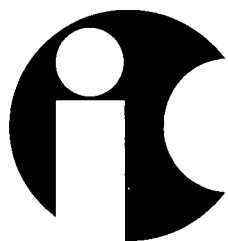
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
10 il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-(2-metoxi-etil)-piperazina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{45}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 667,2925; hallado = 667,2919.

Ejemplo 39

20 rac-N-tert-butil-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



Organismo de
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 10-36293

54. TÍTULO 2/3

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

DOMICILIO _____

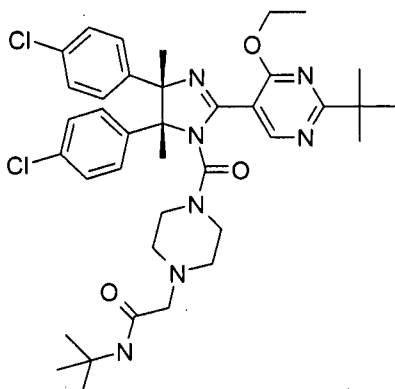
74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D.C., _____

• PATENTE
DE
INVENCIÓN
10-36293
2/3

2/3
36293/10.

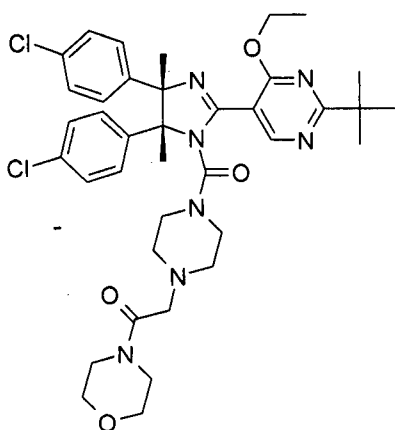
- 85 -



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con N-tert-butil-2-piperazin-1-il-acetamida (Enamine-BB), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{50}N_7O_3Cl_2$ [(M+H)⁺] = 722,3347; hallado = 722,3341.

Ejemplo 40

10 rac-2-[4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona

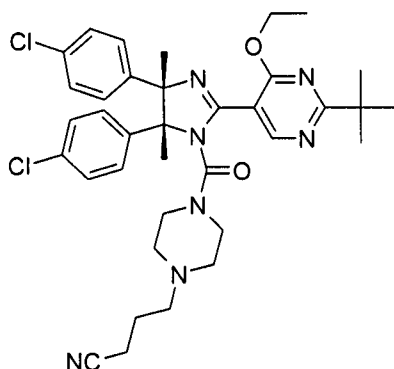


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-

4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-(1-piperazinilacetil)-morfolina (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{47}N_7O_4Cl_2$
5 $[(M+H)^+] = 736,314$; hallado = 736,3134.

Ejemplo 41

rac-4-{4-[(4S*,5P*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo

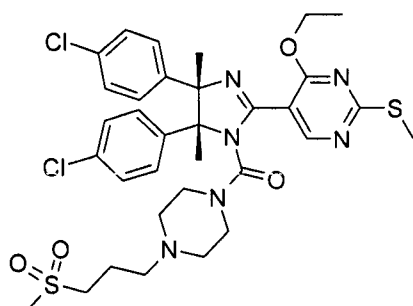


10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-piperazin-1-il-butironitrilo (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{44}N_7O_2Cl_2$ $[(M+H)^+] = 676,2928$; hallado = 676,2925.

Ejemplo 42

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona
20

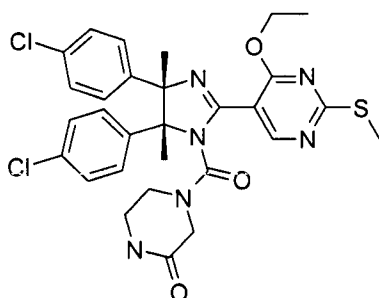


Se hace reaccionar el etoxi-2-metanosulfonil-pirimi-
dina-5-carboxilato de etilo (1,880 g, 7,76 mmoles) con meso-
2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (2,0 g, 6,467
5 mmoles, obtenida del modo descrito en Ding, Q. y col., WO
2007/063013) en presencia de trimetil-aluminio (solución 2M
en tolueno, Aldrich) aplicando el procedimiento descrito en
el ejemplo 1, obteniéndose la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-
cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-eto-
10 xi-2-metilsulfanil-pirimidina en forma de espuma amarilla
(1,024 g, 32%).

De manera similar al método descrito en los ejemplos 2-
3 se condensa la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-etoxi-2-metilsul-
15 fanil-pirimidina con 4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina
(obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/
110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES,
m/z) calculado para el $C_{33}H_{41}N_6O_4S_2Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 719,2003;
hallado = 719,2005.

20 Ejemplo 43

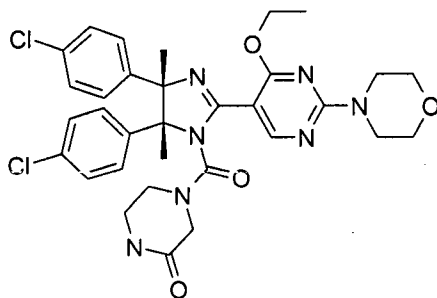
rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-
metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imida-
zol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



De manera similar al método descrito en los ejemplos 2-3 se condensa la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidina con 2-piperazinona (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{29}H_{31}N_6O_3SCl_2$ [(M+H)⁺] = 613,155; hallado = 613,1549.

Ejemplo 44

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona

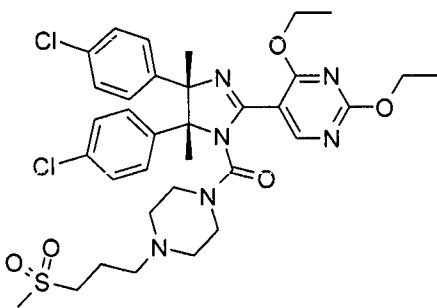


A una solución de la rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona (160 mg, 0,261 mmoles) en cloruro de metileno enfriada a 0°C se le añaden 100 mg de ácido m-cloroperoxibenzoico (≤77%, Aldrich). Pasados 10 min se añade una solución de bisulfito sódico para interrumpir la reacción. Se extrae el producto con cloruro de

5

15

pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



20

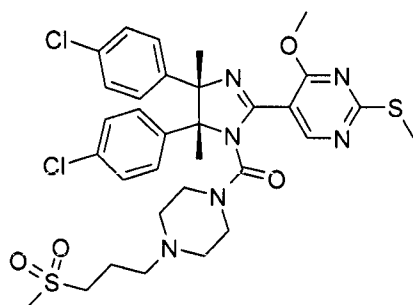
en metanol, Aldrich). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en bruto en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2,4-dietoxi-pirimidina (~200 mg). Se recoge en etanol (15 ml) y se le añade etóxido sódico (58,1 mg, Fluka). Se deja la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche y después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en bruto en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-100% en hexanos y después con metanol al 3% en acetato de etilo) se obtiene la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2,4-dietoxi-pirimidina en forma de espuma blanca mate (132 mg, 62%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{25}H_{27}N_4O_2Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 485,1506; hallado = 485,1508.

De manera similar al método descrito en los ejemplos 2-3 se condensa la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2,4-dietoxi-pirimidina (100 mg, 0,206 mmoles) con 4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina (86,3 mg, 0,309 mmoles, obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (133,0 mg,

90%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{43}N_6O_5SCl_2$ $[(M+H)^+]$
= 717,2387; hallado = 717,2387.

Ejemplo 46

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-2-
5 metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imida-
zol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-meta-
nona

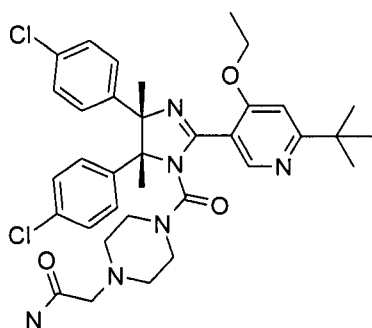


De manera similar al método descrito en el ejemplo 46
10 se convierte la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-
dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-etoxi-2-metilsulfa-
nil-pirimidina en la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fe-
nil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-metoxi-2-me-
tilsulfanil-pirimidina. EM-HR (ES, m/z) calculado para el
15 $C_{23}H_{23}N_4O_2Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 457,1193; hallado = 457,1192.

De manera similar al método descrito en los ejemplos 2-
3 se condensa la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-metoxi-2-metil-
sulfanil-pirimidina con 4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazi-
20 na (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO
2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR
(ES, m/z) calculado para el $C_{32}H_{39}N_6O_4S_2Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 705,1846;
hallado = 705,1847.

Ejemplo 47

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



5

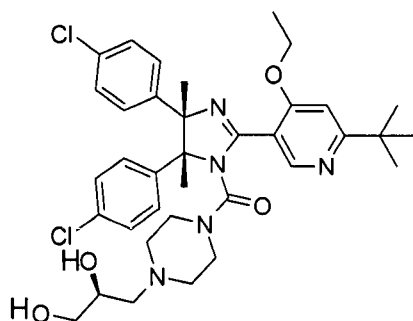
De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se
condensa el cloruro de rac(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-
piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihi-
dro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 7) con el diclorhidrato de
10 la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose
el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica.
EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{43}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ =
665,2768; hallado = 665,2767.

Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de
15 fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel
ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con
metanol al 30% en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z)
calculado para el $C_{35}H_{43}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 665,2768; hallado =
665,2765.

20

Ejemplo 48

rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona



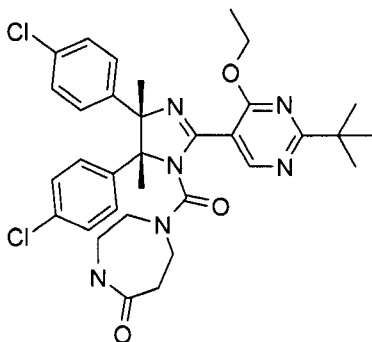
En un matraz de presión de 10 ml se mezclan el p-toluenosulfonato de (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (286 mg, 1,0 mmoles, Aldrich) y piperazina-1-carboxilato de bencilo (235 mg, 1,1 mmoles, Aldrich) con carbonato potásico (148 g, 1,1 mmoles) en tolueno seco (6 ml). Se agita bien la mezcla y se calienta a 127°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con éter etílico (20 ml) y 20 ml de agua. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el 4-(S)-(-)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-piperazina-1-carboxilato de bencilo en forma de aceite viscoso, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un 3% de trietilamina y de una mezcla 1:1 de acetato de etilo:hexano a acetato de etilo). EM-LR = 334 [(M+H)⁺]. Se disuelve el 4-(S)-(-)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-piperazina-1-carboxilato de bencilo (220 mg, 0,65 mmoles) en 20 ml de etanol y se le añade paladio al 10 % sobre carbón (50 mg, Aldrich). Se hidrogena la mezcla en un reactor Parr con una presión de hidrógeno de 40 psi durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra, obteniéndose un aceite. Se disuelve la mayor parte del aceite en hexano, se trata con Norite, se filtra y se cris-

taliza en hexano frío, obteniéndose la 1-(S)-(-)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-piperazina. EM-LR = 200 [(M+H)⁺].

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
5 condensa el cloruro de rac(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-
piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 7) con 1-((S)-2,2-dimetil-
[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-piperazina, obteniéndose el compues-
to epigrafiado después de la desprotección con ácido
10 clorhídrico 2N. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C₃₆H₄₆N₅O₄Cl₂
[(M+H)⁺] = 682,2926; hallado = 682,2922.

Ejemplo 49

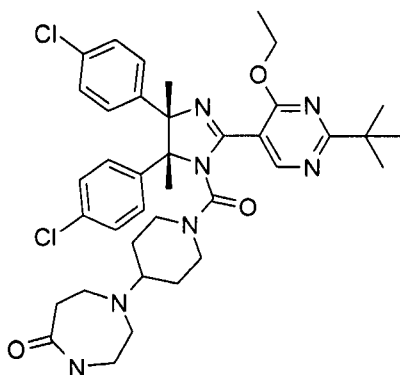
1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-
bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
15 nil]-[1,4]diazepan-5-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se
hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-eto-
xi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-
20 dihidro-imidazol-1-carbonilo con [1,4]-diazepan-5-ona (Oak-
wood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR
(ES, m/z) calculado para el C₃₃H₃₉N₆O₃Cl₂ [(M+H)⁺] = 637,2455;
hallado = 637,2452.

Ejemplo 50

1-{1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona

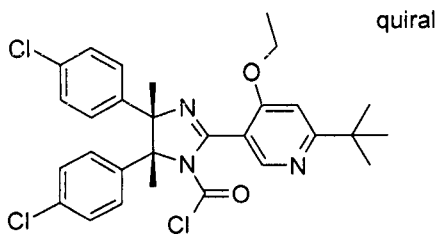


5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-piperidin-4-il-[1,4]diazepan-5-ona (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafia-
do. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}N_7O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 720,3190; hallado = 720,3190.

Ejemplo 51

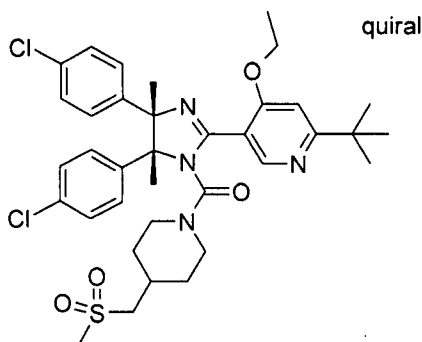
cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



Se separan los enantiómeros del cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 7) por cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H eluyendo con acetonitrilo al 15% en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (pico previo).

Ejemplo 52

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona



A una solución de N-Boc-4-piperidinametanol (5,69 g, 26,43 mmoles, Aldrich) en piridina (50 ml) enfriada a 0°C se le añade el cloruro de tosilo (10,077 g, 52,86 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se agita vigorosamente. Se extrae el producto con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtran los sólidos, y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un aceite ligeramente rosado como producto en bruto de 4-(tolueno-4-

179

sulfoniloximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (10 g). Se utiliza sin más purificación.

A una solución del 4-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (9,765 g, 26,43
5 mmoles) en metanol (100 ml) se le añade a temperatura ambiente el tiometóxido sódico (5,557 g, 79,29 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentra. Se recoge el
10 residuo en cloruro de metileno y se lava con agua (3x) y salmuera (1x). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose un aceite transparente como producto en bruto del 4-metilsulfanilmetil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (6,37 g).

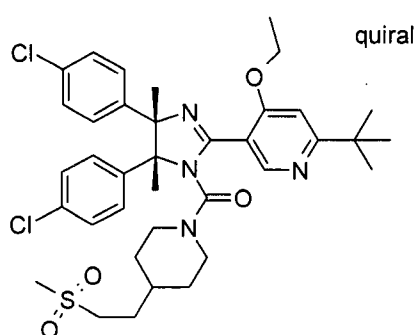
A una solución del 4-metilsulfanilmetil-piperidina-1-
15 carboxilato de tert-butilo (6,37 g) en cloruro de metileno (80 ml) enfriada a 0°C se le añade el ácido 3-cloroperoxibenzoico (11,636 g, 51,92 mmoles). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye con cloruro de metileno y se
20 lava con una solución fría de hidróxido sódico (1N, 150 ml), agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose un sólido blanco. Se purifica por cromatografía de columna flash (330 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10% en
25 acetato de etilo), obteniéndose el 4-metanosulfonilmetil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (6 g).

Se suspende a 0°C el 4-metanosulfonilmetil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (6 g) en ácido clorhídrico (solución 4N en 1,4-dioxano). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra, obteniéndose el clorhidrato de la 4-metanosulfonilmetil-piperidina en forma de sólido blanco (4,52 g).

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el clorhidrato de la 4-metanosulfonilmetil-piperidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}N_4O_4SCl_2$ [(M+H)⁺] = 699,2533; hallado = 699,2533.

15 Ejemplo 53

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona

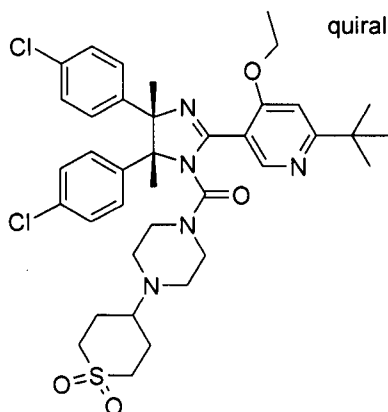


20 Partiendo del N-Boc-4-piperidina-etanol se obtiene el clorhidrato de la 4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidina de modo similar al descrito para la obtención del clorhidrato de la 4-metanosulfonilmetil-piperidina (ejemplo 52).

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el clorhidrato de la 4-
5 (2-metanosulfonil-etil)-piperidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}N_4O_4SCl_2$ $[(M+H)^+]$ = 713,2690; hallado = 713,2689.

Ejemplo 54

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
10 (4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona

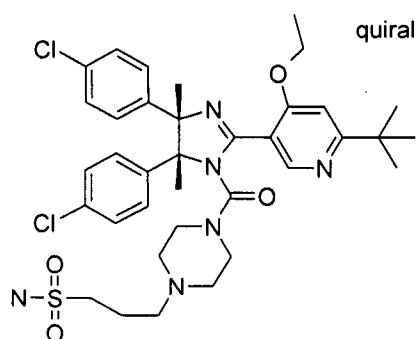


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
15 condensa al cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el diclorhidrato de la 1-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-piperazina (obtenido del modo descrito en Ding, Q. y col., WO 2007/063013),
20 obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calcu-

lado para el $C_{38}H_{48}N_5O_4SCl_2$ $[(M+H)^+]$ = 740,2799; hallado = 740,2802.

Ejemplo 55

amida del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-
5 piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico



En un matraz de tres bocas y fondo redondo, equipado con tubo de entrada de argón, se introducen el tetrahidrofuran anhidro y cloruro de 3-cloropropano-sulfonilo (500 mg,
10 2,82 mmoles, Aldrich). Se enfría el matraz a 0°C y se introduce en él el aminodifenilmetano (0,49 ml, 2,82 mmoles, Fluka) y después la trietilamina (0,59 ml, 4,23 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C, controlando su progreso
15 mediante cromatografía de capa fina. Una vez finalizada la reacción, se añade agua a la mezcla reaccionante. Se concentra y se diluye con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose la benzhidril-amida del ácido 3-
20 cloro-propano-1-sulfónico (1,083 g, sólido ligeramente marrón). Se emplea el producto en bruto sin más purificación.

En un matraz de tres bocas y fondo redondo, equipado con tubo de entrada de argón, se introducen la dimetilfor-

mamida anhidra y la benzhidril-amida del ácido 3-cloro-propa-
no-1-sulfónico (893 mg, 2,76 mmoles). Se introduce la 1-
Boc-piperazina (771 mg, 4,14 mmoles, Aldrich) y después la
trietilamina (0,77 ml, 5,52 mmoles). Se agita la mezcla a
5 60°C durante una noche. Se calienta a 120°C durante 10 min y
a 180°C durante 15 min empleando un sintetizador de micro-
ondas. Después de enfriar se concentra la mezcla reaccionante
y se diluye el residuo con acetato de etilo. Se lava la fase
orgánica con agua, salmuera y se concentra. Por purificación
10 del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash
se obtiene el 4-[3-(benzhidril-sulfamoil)-propil]-piperazina-
1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (688
mg).

En un aparato Parr se hidrogena a temperatura ambiente
15 durante una noche una suspensión del 4-[3-(benzhidril-
sulfamoil)-propil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo
(650 mg, 1,37 mmoles) e hidróxido de paladio (1,154 g, 1,64
mmoles, 20% en peso, de Aldrich) en metanol (10 ml) (presión
de hidrógeno = 50 psi). Se filtra la mezcla reaccionante a
20 través de una torta de Celite y se concentra el líquido
filtrado. Por purificación del residuo en bruto mediante
cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice,
eluyendo con metanol y acetato de etilo) se obtiene el 4-(3-
sulfamoil-propil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en
25 forma de sólido blanco mate (334 mg).

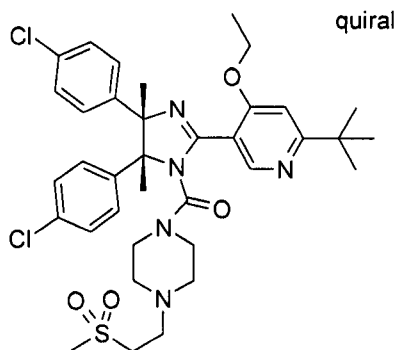
Se desprotege el 4-(3-sulfamoil-propil)-piperazina-1-
carboxilato de tert-butilo (310 mg) en metanol (5 ml) con
ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3 ml), obteniéndose el

diclorhidrato de la amida del ácido 3-piperazin-1-il-propano-1-sulfónico (229 mg, sólido blanco).

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el diclorhidrato de la amida del ácido 3-piperazin-1-il-propano-1-sulfónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{47}N_6O_4SCl_2$ $[(M+H)^+]$ = 729,2751; hallado = 729,2754.

10 Ejemplo 56

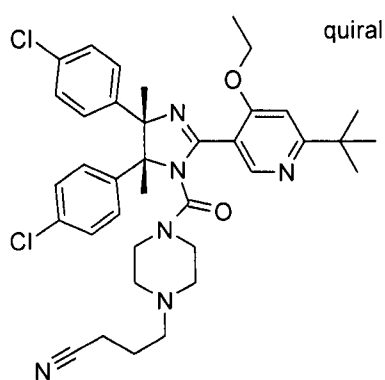
$[(4S,5R)-2-(6\text{-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il})-4,5\text{-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il})-[4-(2\text{-metanosulfonil-etil})\text{-piperazin-1-il})\text{-metanona}]$



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y
20 col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 714,2642; hallado = 714,2641.

Ejemplo 57

4-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il)-butironitrilo

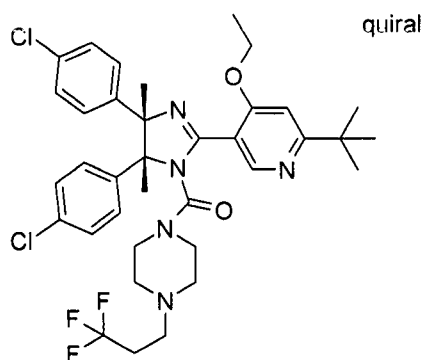


5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-
din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-piperazin-1-il-buti-
ronitrilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado.
10 EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{45}Cl_2N_6O_2$ $[(M+H)^+]$ =
675,2976; hallado = 675,2972.

Ejemplo 58

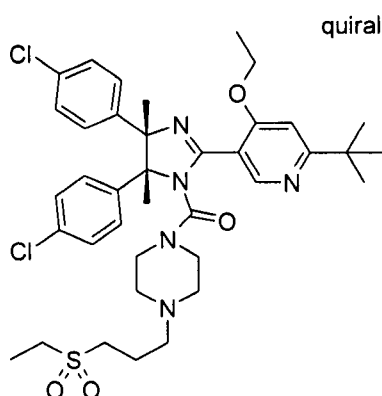
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
15 (4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-
(3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(3,3,3-trifluor-propil)-piperazina (obtenido del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{43}Cl_2F_3N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 704,2741; hallado = 704,274.

10 Ejemplo 59

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona

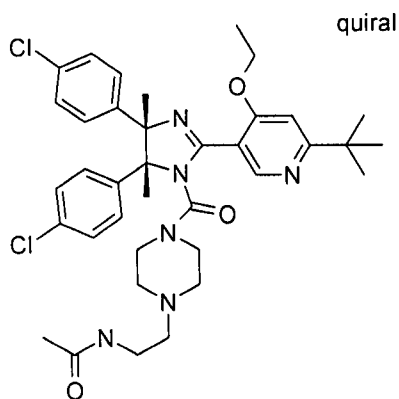


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-

din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el diclorhidrato de la 1-(3-etanosulfonil-propil)-piperazina (obtenido a partir del 3-etilsulfanil-propan-1-ol de manera similar al método descrito para el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina, Ding, Q. y col., WO 2007/063013), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{50}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 742,2955; hallado = 742,2952.

Ejemplo 60

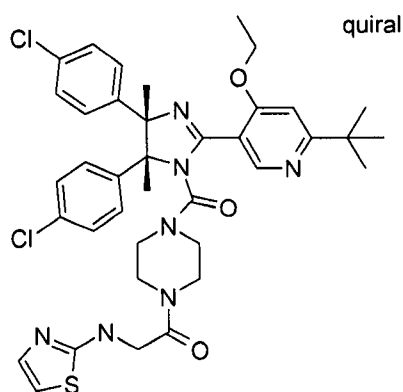
10 N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 693,3081; hallado = 693,3082.

Ejemplo 61

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(tiazol-2-ilamino)-etanona

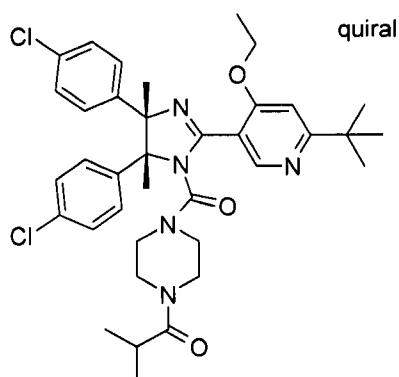


5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el diclorhidrato de la 1-piperazin-1-il-2-(tiazol-2-ilamino)-etanona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{44}Cl_2N_7O_3S$ $[(M+H)^+]$ = 748,2598; hallado = 748,2602.

Ejemplo 62

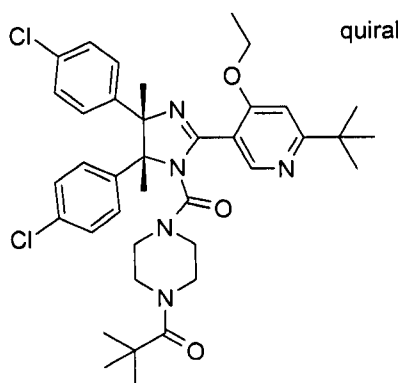
15 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con la 2-metil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epi-grafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{46}Cl_2N_5O_3$ [(M+H)⁺] = 678,2972; hallado = 678,2975.

Ejemplo 63

10 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

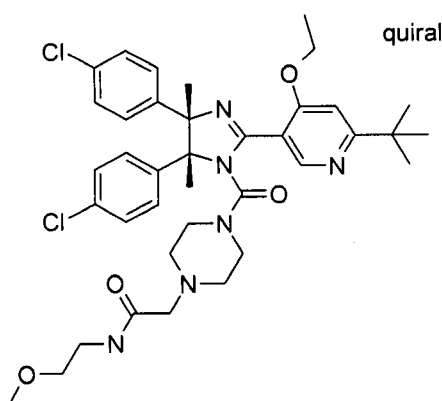


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2,2-dimetil-1-pipera-
zin-1-il-propan-1-ona (Oakwood), obteniéndose el compuesto
epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{40}Cl_2N_5O_3$
[(M+H)⁺] = 692,3129; hallado = 692,3129.

5 Ejemplo 64

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida

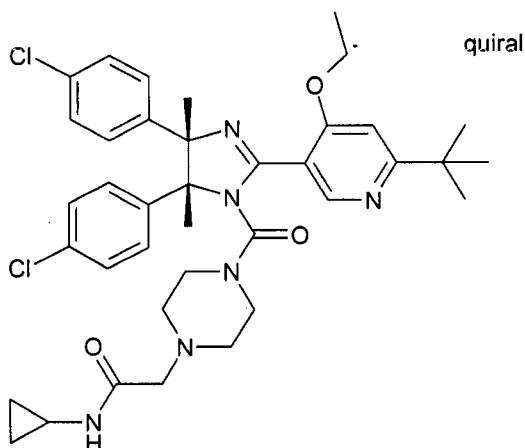


10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-
din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con N-(2-metoxi-etil)-2-
piperazin-1-il-acetamida (Enamine), obteniéndose el compuesto
15 epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{49}Cl_2N_6O_4$
[(M+H)⁺] = 723,3187; hallado = 723,3191.

Ejemplo 65

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
20 carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-acetamida

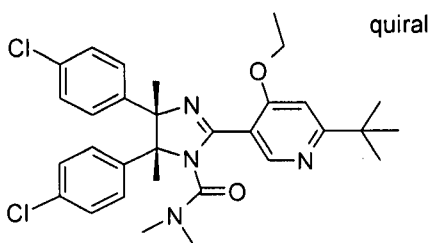
197



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con N-ciclopropil-2-piperazin-1-il-acetamida (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{47}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+] = 705,3081$; hallado = 705,308.

Ejemplo 66

10 dimetilamida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico

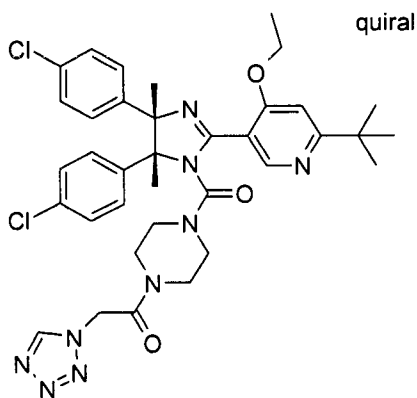


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con dimetilamina (Aldrich),

obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{31}H_{37}Cl_2N_4O_2$ $[(M+H)^+]$ = 567,2288; hallado = 567,2292.

Ejemplo 67

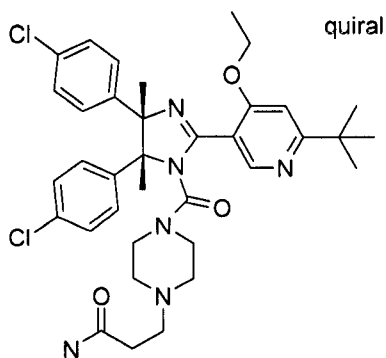
- 5 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-tetrazol-1-il-etanona



- De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
10 condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-piperazin-1-il-2-tetrazol-1-il-etanona (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{41}Cl_2N_9O_3$
15 $[(M+H)^+]$ = 718,2782; hallado = 718,2788.

Ejemplo 68

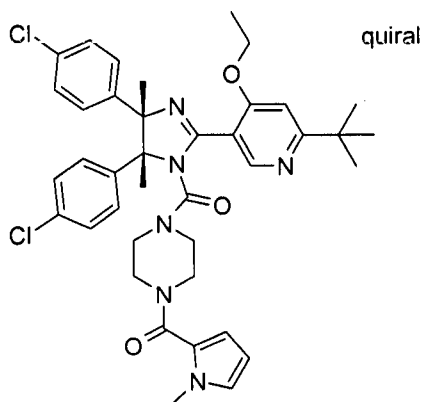
- 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-5 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 3-piperazin-1-il-propionamida (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 679,2925; hallado = 679,2928.

Ejemplo 69

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona

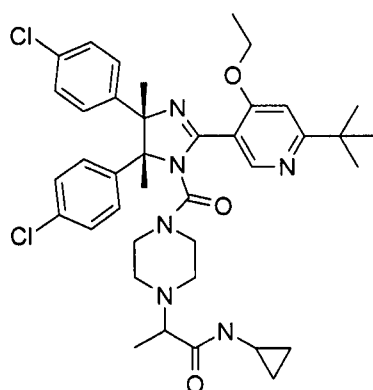


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (1-metil-1H-pirrol-2-il)-piperazin-1-il-metanona (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 715,2925; hallado = 715,2926.

5 Ejemplo 70

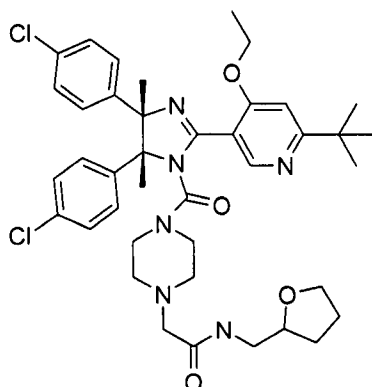
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-propionamida



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con N-ciclopropil-2-piperazin-1-il-propionamida (Enamine), obteniéndose el compuesto
15 epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 719,3238; hallado = 719,3244.

Ejemplo 71

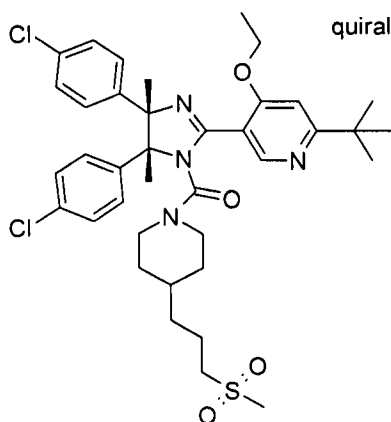
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
20 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se condensa el cloruro de (4S,5P)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-5 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperazin-1-il-N-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-acetamida (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{51}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 749,3344; hallado = 749,3341.

10 Ejemplo 72

$[(4S,5R)-2-(6\text{-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il})-4,5\text{-bis-}(4\text{-cloro-fenil})-4,5\text{-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il})-[4-(3\text{-metanosulfonil-propil})\text{-piperidin-1-il}]\text{-metanona}$



En un matraz de fondo redondo se introducen el 4-piridinapropanol (5 g, 36,45 mmoles), la trietilamina (5,7 ml, 72,9 mmoles) y el cloruro de metileno (80 ml). Se enfría la solución a 0°C y se le añade lentamente el cloruro de mesilo (5,7 ml, 72,9 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, después se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con agua (2x) y salmuera (1x). Se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el metanosulfonato de 3-piridin-4-il-propilo en forma de aceite oscuro (6,52 g).

A una solución de metanosulfonato de 3-piridin-4-il-propilo (6,5 g, 30,19 mmoles) en metanol (150 ml) se le añade el tiometóxido sódico (6,35 g, 90,57 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentra con vacío. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con agua (2x), salmuera (1x), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose la 4-(3-metilsulfanil-propil)-piridina en forma de aceite marrón oscuro (2,24 g).

A una solución de la 4-(3-metilsulfanil-propil)-piridina (2,24 g, 30 mmoles) en cloruro de metileno (80 ml) enfriada a 0°C se le añade el ácido 3-cloroperoxibenzoico (4,67 g, 60 mmoles, -70% en peso, de Aldrich). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye con cloruro de metileno y se lava con hidróxido sódico 1N frío (150 ml), agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro

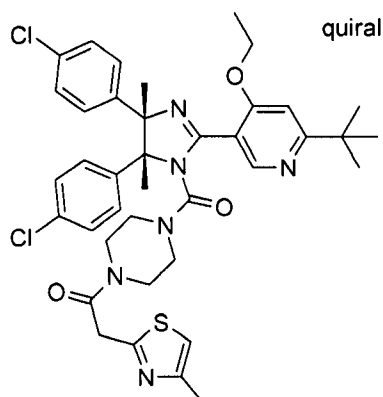
y se concentra. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash (45 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10% en acetato de etilo) se obtiene la 4-(3-metanosulfonil-propil)-piridina (523 mg).

5 En un matraz de fondo redondo se introducen la 4-(3-metanosulfonil-propil)-piridina (373 mg) y etanol (5 ml). Se añade con agitación el ácido clorhídrico (1 ml, solución 4N en dioxano). Se concentra la mezcla y después se recoge el residuo en metanol y agua. Se añade óxido de platino (21 mg,
10 0,09 mmoles, Aldrich) y se hidrogena la mezcla en un aparato Parr con una presión de hidrógeno de 60 psi durante una noche. Una vez finalizada la hidrogenación se filtra la mezcla a través de Celite y se lava a fondo con metanol. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el diclorhidrato
15 de la 4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidina en forma de sólido blanco (480,7 mg, pureza = 85%). Se emplea el producto en bruto sin más purificación.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
20 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el diclorhidrato de la 4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}Cl_2N_4O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 727,2846; hallado = 727,2848.

25 Ejemplo 73

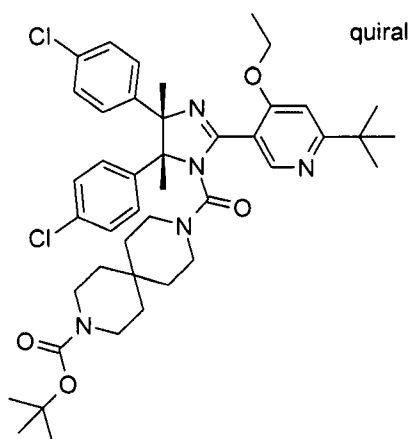
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(4-metil-tiazol-2-il)-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-(4-metil-tiazol-2-il)-1-piperazin-1-il-etanona (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{45}Cl_2N_6O_3S$ [(M+H)⁺] = 747,2646; hallado = 747,2642.

Ejemplo 74

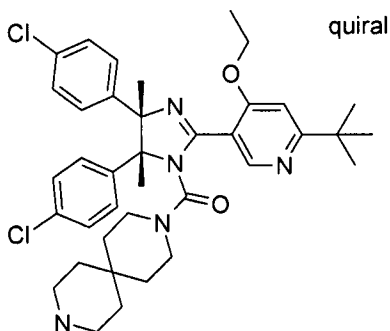
10 9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 3,9-diaza-espiro[5.5]-undecano-3-carboxilato de tert-butilo (Syntech Labs), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{43}H_{56}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 776,3704; hallado = 776,3699.

Ejemplo 75

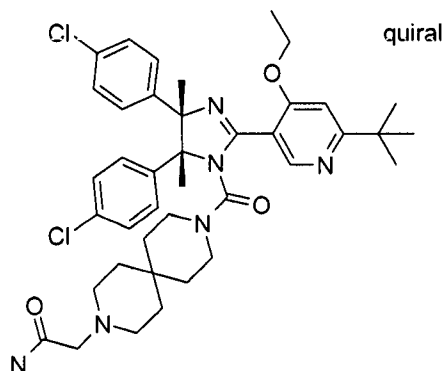
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-metanona



Se trata el 9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 74) con ácido trifluoracético, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 676,318; hallado = 676,3177.

20 Ejemplo 76

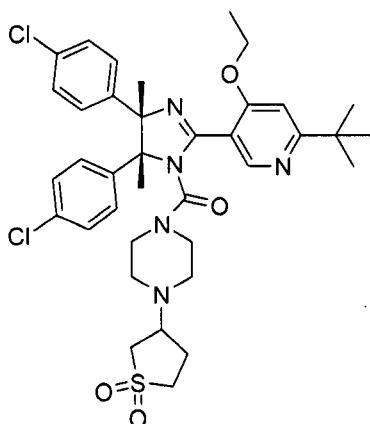
2-{9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il}-acetamida



En un sintetizador de microondas se calienta a 160°C durante 10 min una mezcla de [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-metanona (25 mg, 0,037 mmoles, ejemplo 75), 2-cloroacetamida (6,9 mg, 0,074 mmoles, Aldrich) y trietilamina (1 gota) en dimetilformamida (1 ml). Se diluye la mezcla con agua y se extrae con éter etílico (2x). Se lavan los extractos con salmuera, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran. Se filtra el material en bruto a través de un cartucho de gel de sílice, eluyendo con metanol al 5% en acetato de etilo, obteniéndose el producto epigrafiado en forma de sólido blanco (24,9 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C₄₀H₅₁Cl₂N₆O₃ [(M+H)⁺] = 733,3394; hallado = 733,3392.

Ejemplo 77

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona



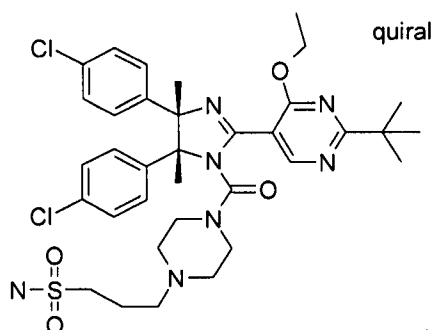
De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-piperazina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros.

Los diastereoisómeros pueden separarse por cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H eluyendo con acetonitrilo al 15% en dióxido de carbono), obteniéndose la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((R)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona y la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C₃₇H₄₅Cl₂N₅O₄S [(M+H)⁺] = 726,2642; hallado = 726,2645.

20 Ejemplo 78

amida del ácido 3-(4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihi-

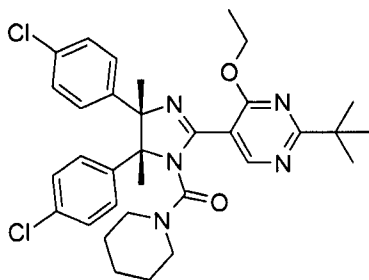
dro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-propano-1-sulfónico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con el diclorhidrato de la amida del ácido 3-piperazin-1-il-propano-1-sulfónico (ejemplo 55), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{46}Cl_2N_7O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 730,2704; hallado = 730,271.

Ejemplo 79

rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperidin-1-il-metanona



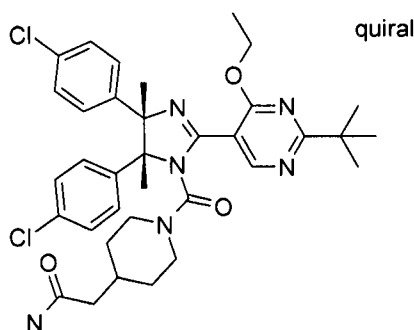
15

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-

4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{40}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 608,2554; hallado = 608,2551.

5 Ejemplo 80

2-{1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida

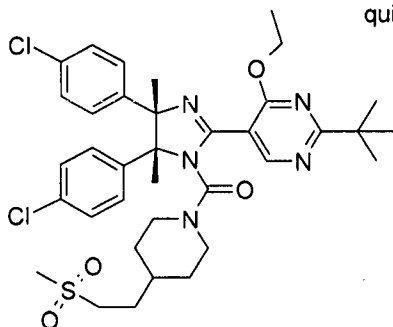


10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con 4-piperidina-acetamida (Chembridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado.
15 do. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{43}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 665,2768; hallado = 665,2767.

Ejemplo 81

[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-
20 [4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona

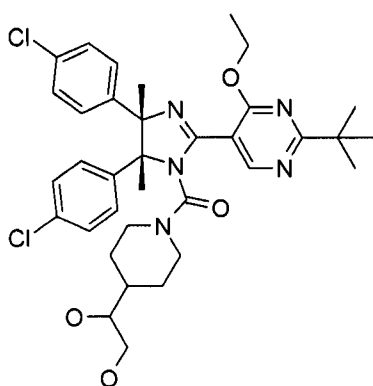
quiral



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con el clorhidrato de la 4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidina (ejemplo 53), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 714,2642; hallado = 714,2644.

10 Ejemplo 82

rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona

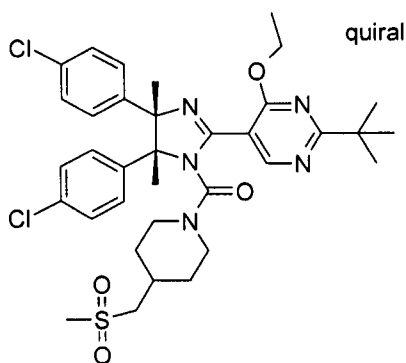


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-

4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-piperidin-4-il-etano-
1,2-diol (obtenido a partir de la 4-vinil-piridina aplicando
el procedimiento descrito por Aaron, H.S. y col., J. Org.
Chem. 30, 1331-1333, 1965), obteniéndose el compuesto epigra-
5 fiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z)
calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 668,2765; hallado =
668,2767.

Ejemplo 83

10 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-
bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-
(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se
hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-eto-
15 xi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-
dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-metanosulfo-
nilmetil-piperidina (ejemplo 52), obteniéndose el compuesto
epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_4S$
 $[(M+H)^+]$ = 700,2486; hallado = 700,2485.

20 Ejemplo 84

[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-
bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-

5
10



10

Ejemplo 85

piridazin-4-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona

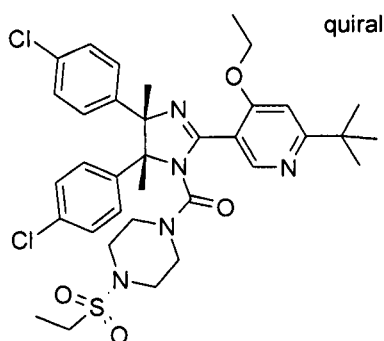


De manera similar al método descrito en el ejemplo 6 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (1,838 g, 5,95 mmoles, obtenida del modo descrito en Ding, Q. y col., WO 2007/063013) con 3,6-dimetoxipiridazina-4-carboxilato de metilo (obtenido a partir del ácido 3,6-dimetoxipiridazina-4-carboxílico, Alfa), obteniéndose la rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3,6-dimetoxipiridazina. Después se convierte la imidazolina en el correspondiente cloruro de carbamilo de manera similar a la descrita en el ejemplo 2.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se condensa el cloruro de rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con 4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{32}H_{39}Cl_2N_6O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 689,2074; hallado = 689,2079.

Ejemplo 86

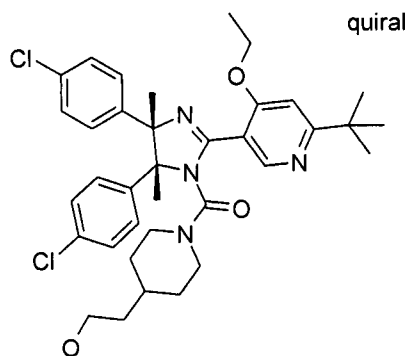
20 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-(4-etanosulfonilpiperazin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-etanosulfonil-pipera-
5 zina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 700,2486; hallado = 700,2486.

Ejemplo 87

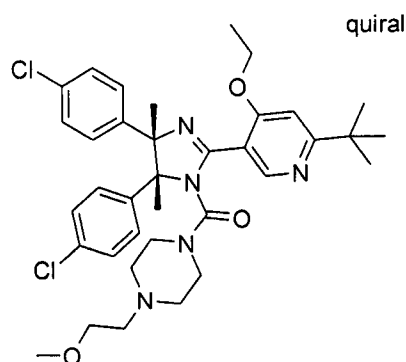
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
10 (4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
15 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperidin-4-il-etanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 651,2863; hallado = 651,2863.

20 Ejemplo 88

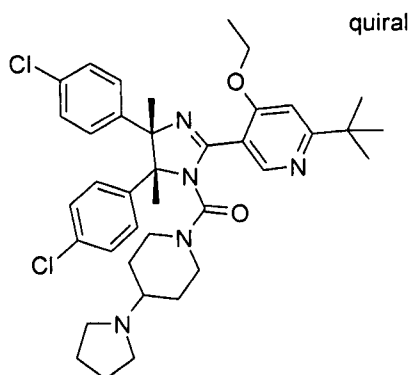
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(2-metoxi-etil)-piperazina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-
10 HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 666,2972; hallado = 666,2971.

Ejemplo 89

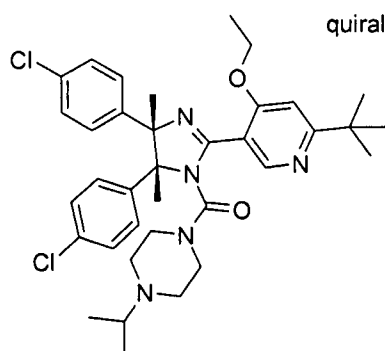
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pi-
15 rrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 676,318; hallado = 676,3176.

Ejemplo 90

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona

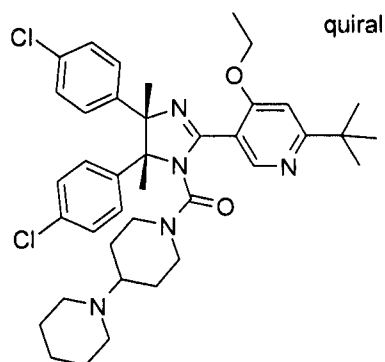


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-isopropil-piperazina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 650,3023; hallado = 650,3022.

20 Ejemplo 91

[1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-

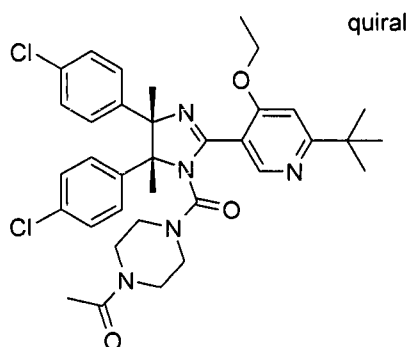
dihidro-imidazol-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con [1,4']-bipiperidinilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{50}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 690,3336; hallado = 690,334.

10 Ejemplo 92

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona

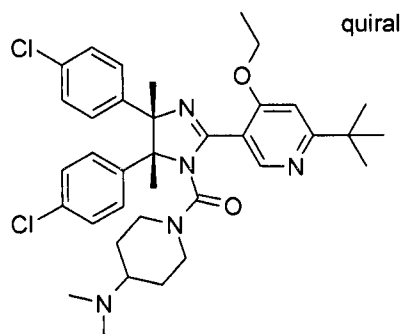


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-

din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-acetil-piperazina
(Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES,
m/z) calculado para el $C_{35}H_{42}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 650,2659;
5 hallado = 650,2662.

Ejemplo 93

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-di-
metilamino-piperidin-1-il)-metanona

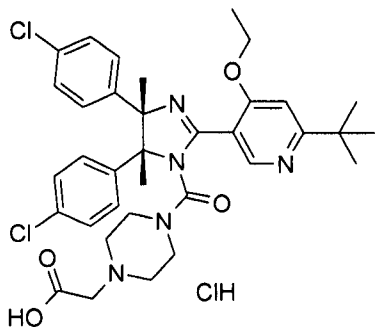


10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-
din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-dimetilamino-piperi-
15 dina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR
(ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 650,3023;
hallado = 650,3027.

Ejemplo 94

clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-
20 etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-
dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético

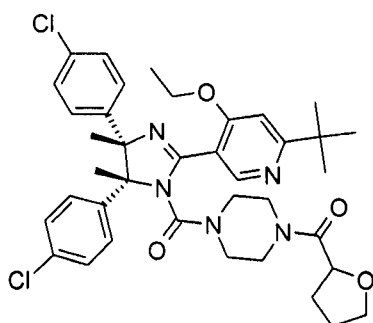


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (309 mg, 0,55 mmoles, ejemplo 51) con la sal diclorhidrato del piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (224 mg, 0,83 mmoles, Lancaster) en presencia de trietilamina (0,69 ml, 4,95 mmoles, Fluka), obteniéndose el {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetato de tert-butilo.

Se hace reaccionar el [4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetato de tert-butilo con hidróxido de litio (solución 2N) en metanol y tetrahidrofurano a 50°C durante 4 h o bien con ácido clorhídrico 1N a 50°C durante 2,5 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{42}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 666,2609; hallado = 666,2611.

20 Ejemplo 95

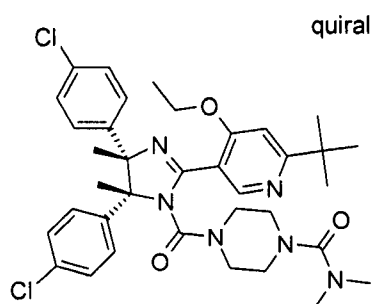
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furano-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
 5 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperazin-1-il-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{46}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 706,2922; hallado = 706,2918.

10 Ejemplo 96

dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

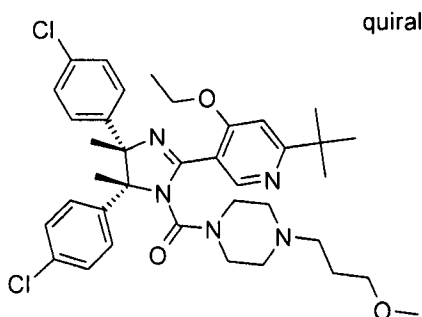


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con la dimetilamida del

ácido piperazina-1-carboxílico (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 679,2925; hallado = 679,2927.

Ejemplo 97

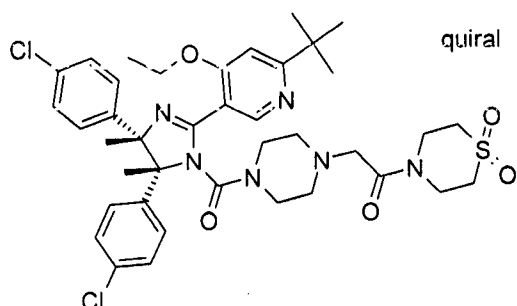
5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
10 condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(3-metoxi-propil)-piperazina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ =
15 680,3129; hallado = 680,3133.

Ejemplo 98

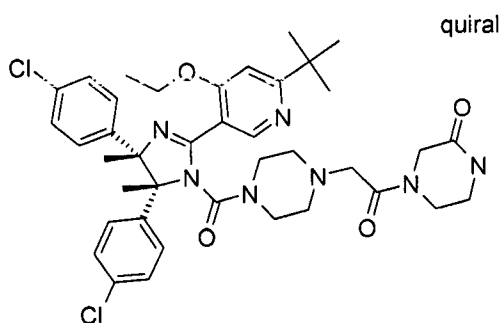
2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-1-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-
20 etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con tiomorfolina-1,1-dióxido (Syntech Development), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 783,2857; hallado = 783,2856.

10 Ejemplo 99

4-(2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetil)-piperazin-2-ona

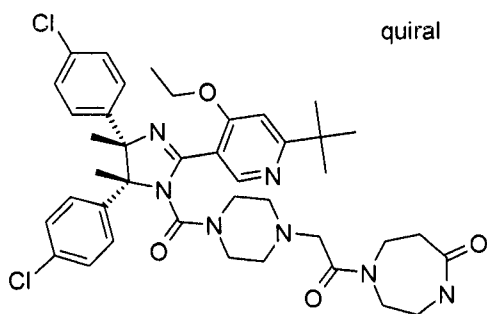


15 Se mezclan la sal clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (31,5 mg, 0,47 mmoles, ejemplo 99), hexafluorofosfato

de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 19,7 mg, 0,052 mmoles, Advchemtech), piperazin-2-ona (12 mg,) y trietilamina (0,05 ml) con diclorometano (2 ml) y se agitan durante 2 h. Se diluye la mezcla con diclorometano (5 ml) y se lava con hidróxido sódico (solución 0,1 N), una solución saturada de cloruro sódico y agua. Se seca la solución de diclorometano con sulfato magnésico anhidro. Se filtran los sólidos y se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación del residuo en bruto mediante HPLC preparativa (fase inversa, eluyendo con acetonitrilo y agua) se obtiene el compuesto epigrafiado (20,7 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{48}Cl_2N_7O_4$ $[(M+H)^+]$ = 748,314; hallado = 748,3138.

Ejemplo 100

15 1-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-[1,4]diazepan-5-ona

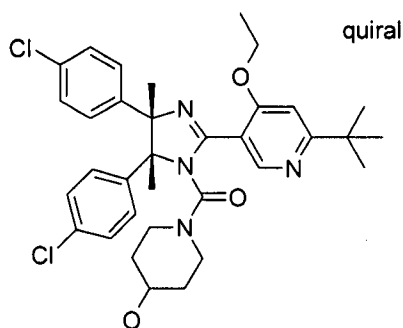


De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con [1,4]diazepan-5-ona (Oakwood Products), ob-

teniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{50}Cl_2N_7O_4$ $[(M+H)^+]$ = 762,3296; hallado = 762,3297.

Ejemplo 101

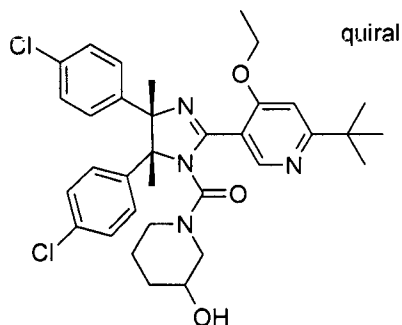
- 5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona



- De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
 10 condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-hidroxipiperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{41}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 623,255;
 15 hallado = 623,2551.

Ejemplo 102

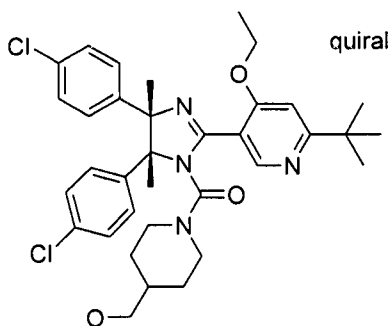
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
5 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 3-hidroxipiperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{41}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 623,255; hallado = 623,2547.

Ejemplo 103

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona

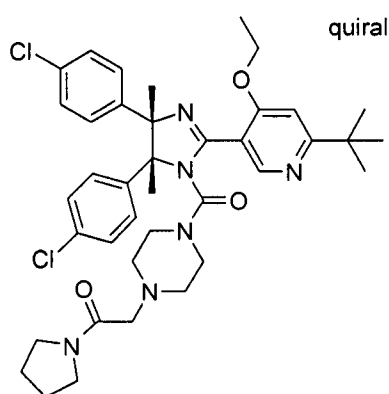


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
15 condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperidin-4-il-metanol (Lancaster), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR

(ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{43}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 637,2707;
hallado = 637,2708.

Ejemplo 104

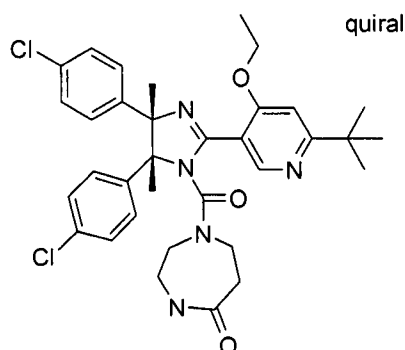
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
5 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-
10 din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperazin-1-il-1-
pirrolidin-1-il-etanona (Oakwood), obteniéndose el compuesto
epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$
 $[(M+H)^+]$ = 719,3238; hallado = 719,3242.

15 Ejemplo 105

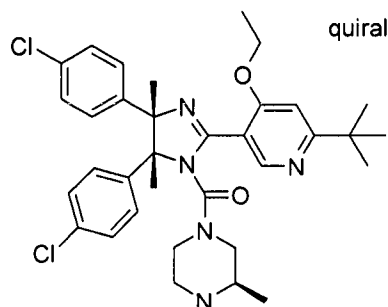
1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-
bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-[1,4]diazepan-5-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con [1,4]-diazepan-5-ona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{40}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 636,2503; hallado = 636,2504.

Ejemplo 106

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona

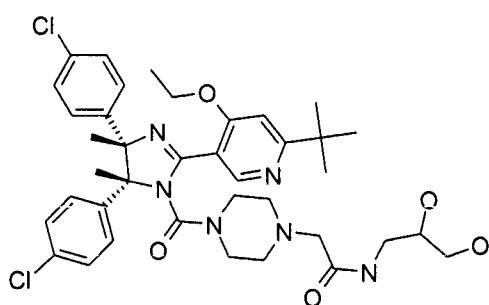


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (R)-2-metil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES,

m/z) calculado para el $C_{34}H_{42}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 622,271;
hallado = 622,2714.

Ejemplo 107

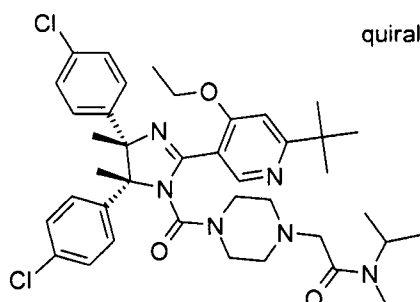
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
5 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,3-dihidroxi-propil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99
se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-
10 butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dime-
til-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético
(ejemplo 94) con 3-amino-propano-1,2-diol (Aldrich), obte-
niéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de dias-
tereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}Cl_2N_6O_5$
15 $[(M+H)^+]$ = 739,3136; hallado = 739,3139.

Ejemplo 108

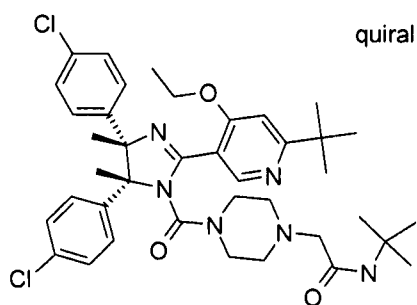
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con isopropil-metil-amina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 721,3394; hallado = 721,3399.

Ejemplo 109

10 N-tert-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida

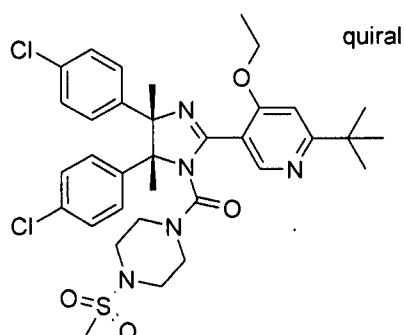


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con tert-butilamina (Aldrich), obteniéndose el

compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 721,3394; hallado = 721,3399.

Ejemplo 110

5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

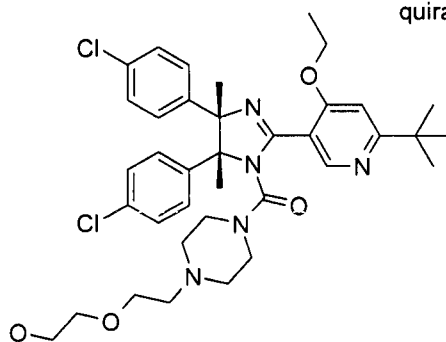


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-metanosulfonil-piperazina (Astatech), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{42}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 686,2329; hallado = 686,2329.

15 Ejemplo 111

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il)-metanona

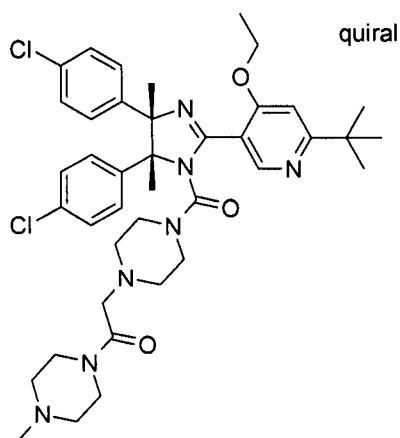
quiral



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
5 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-(2-piperazin-1-il-etoxi)-etanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 696,3078; hallado = 696,3076.

Ejemplo 112

10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona



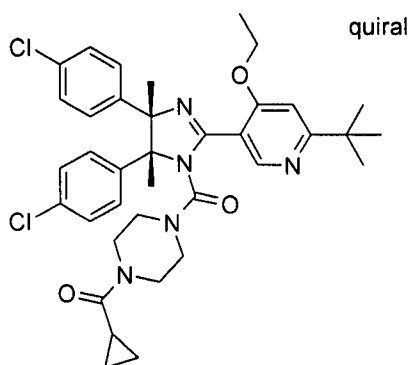
quiral

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
15 condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-

din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(4-metilpiperazin-1-
il)-2-piperazin-1-il-etanona (Ibscreen-BB), obteniéndose el
compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el
5 $C_{40}H_{52}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 748,3503; hallado = 748,3504.

Ejemplo 113

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-
ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona

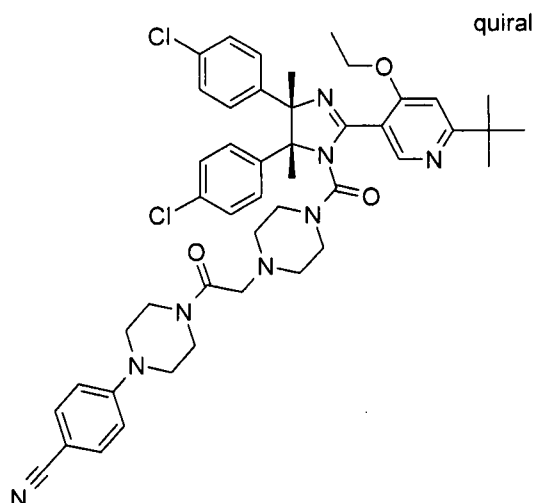


10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-
din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el ácido piperazina-
15 ciclopropanocarboxílico (Aldrich), obteniéndose el compuesto
epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{44}Cl_2N_5O_3$
 $[(M+H)^+]$ = 676,2816; hallado = 676,2814.

Ejemplo 114

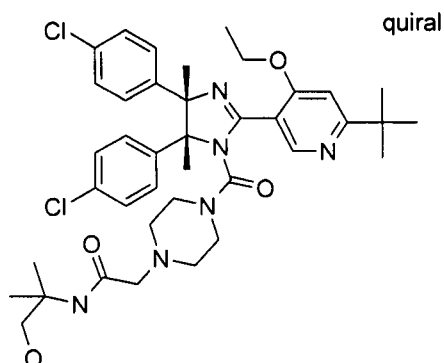
4-[4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-
20 il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-
1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-1-il]-
benzonitrilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido (4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 94) con 4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Fluka), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{46}H_{53}Cl_2N_8O_3$ [(M+H)⁺] = 835,3612; hallado = 835,3611.

Ejemplo 115

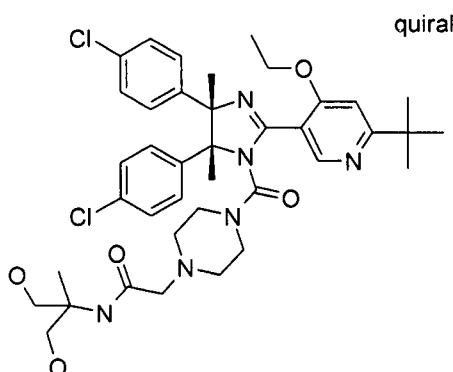
10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-amino-2-metil-propan-1-ol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 737,3344; hallado = 737,3342.

Ejemplo 116

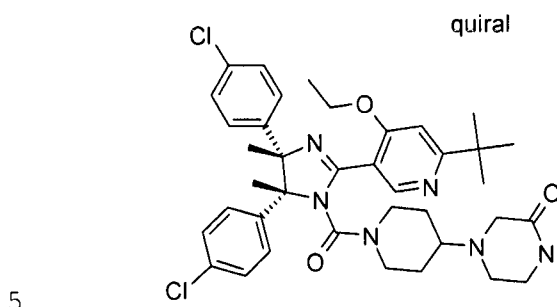
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-amino-2-metil-propano-1,3-diol (Fluka), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_5$ $[(M+H)^+]$ = 753,3293; hallado = 753,3292.

Ejemplo 117

4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-piperazin-2-ona



Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de piperazin-2-ona (1,11 g, 11,1 mmoles, Aldrich), 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,43 g, 12,21 mmoles, Aldrich) y triacetoxiborhidruro sódico (2,59 g, 12,21 mmoles, Aldrich) en diclorometano (50 ml). Después de la separación acuosa se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, sistema Isco, eluyendo con acetato de etilo y hexano), obteniéndose 4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,78 g).

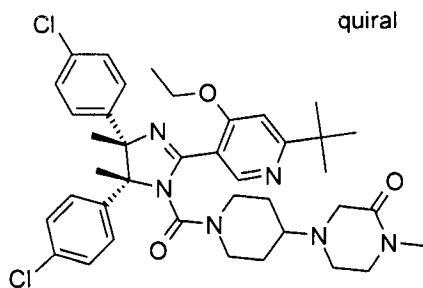
Se disuelve el 4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (660 mg) en metanol (5 ml) y se le añade ácido clorhídrico 1N (10 ml). Se agita la mezcla a 50°C durante 2 h. Una vez eliminados todos los disolventes se añade acetonitrilo (2 x 10 ml) y se elimina, dos veces. Se liofiliza el residuo, obteniéndose el clorhidrato de la 4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidina (665,8 mg).

230

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el clorhidrato de la 4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{47}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+] = 705,3081$; hallado = 705,3081.

Ejemplo 118

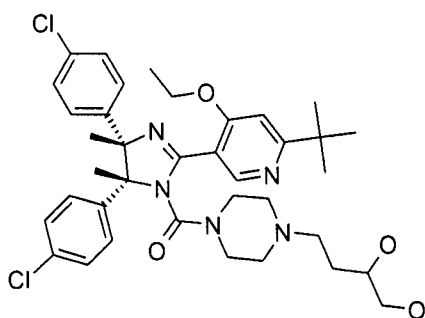
4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-metil-piperazin-2-ona



Se disuelve la 4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-piperazin-2-ona (61,8 mg, ejemplo 117) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se le añade hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 20 mg, Aldrich). Después de agitar durante 5 min se añade el yoduro de metilo (0,03 ml, Aldrich). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se purifica el producto en bruto por HPLC (fase inversa, eluyendo con acetonitrilo y agua), obteniéndose el producto epigrafiado (34 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+] = 719,3238$; hallado = 719,3242.

Ejemplo 119

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,4-dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona



5

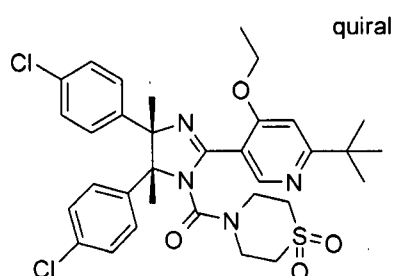
Se agitan a temperatura ambiente durante una noche el piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,17 g, 6,28 mmoles, Lancaster) y tolueno-4-sulfonato de 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilo (1,98 g, 6,6 mmoles, obtenido a partir del
10 (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol y cloruro de tosilo) y carbonato potásico (1 g, Fisher) en acetonitrilo (22 ml). Después de la separación acuosa se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose el 4-(3,4-dihidroxi-butil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,52
15 g), que se desprotege con ácido clorhídrico 1N en metanol a 50°C, obteniéndose el clorhidrato del 4-piperazin-1-il-butano-1,2-diol (360 mg).

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
20 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el clorhidrato del 4-piperazin-1-il-butano-1,2-diol, obteniéndose el compuesto

epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}Cl_2N_5O_4$
 $[(M+H)^+] = 696,3078$; hallado = 696,3074.

Ejemplo 120

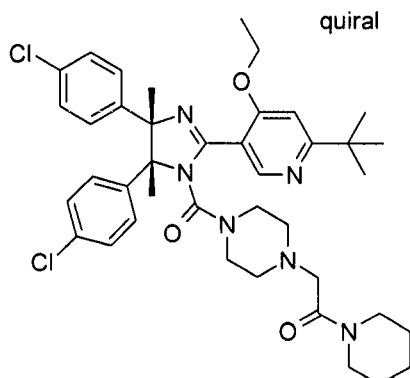
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
 5 (4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(1,1-
 dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
 condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-
 10 din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con tiomorfolina-1,1-
 dióxido (Syntech), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-
 HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{39}Cl_2N_4O_4S$ $[(M+H)^+] =$
 657,2064; hallado = 657,2067.

15 Ejemplo 121

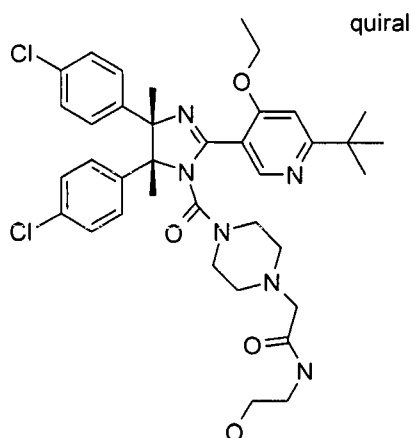
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
 carbonil]-piperazin-1-il}-1-piperidin-1-il-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperazin-1-il-1-piperidin-1-il-etanona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{51}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 733,3394; hallado = 733,3392.

Ejemplo 122

10 2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida



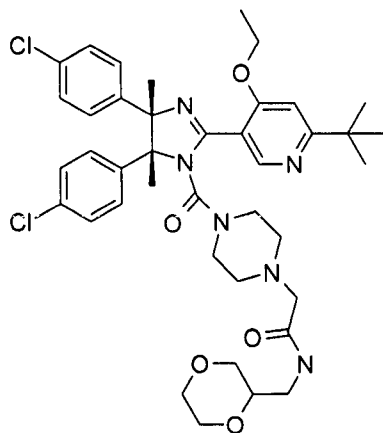
De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-

15

butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-amino-etanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}Cl_2N_6O_4$ [(M+H)⁺] = 709,3031; hallado = 709,3029.

Ejemplo 123

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[1,4]dioxan-2-ilmetil-acetamida



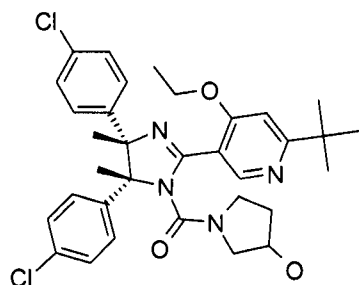
10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con [1,4]-dioxan-2-il-metilamina (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{51}Cl_2N_6O_5$ [(M+H)⁺] = 765,3293; hallado = 765,3289.

Ejemplo 124

20 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hi-

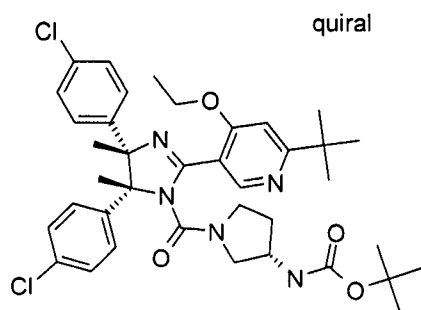
droxi-pirrolidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con pirrolidin-3-ol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{39}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 609,2394; hallado = 609,2393.

10 Ejemplo 125

{(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-carbamato de tert-butilo

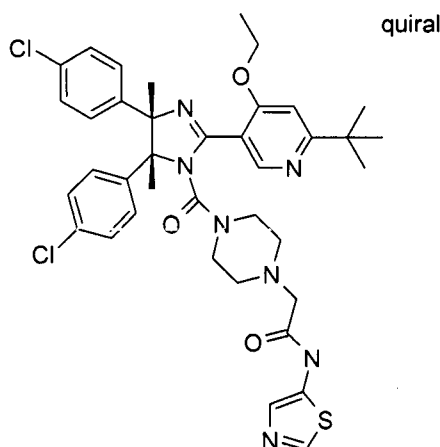


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (S)-pirrolidin-3-il-

carbamato de tert-butilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+] = 708,3078$; hallado = 708,3081.

Ejemplo 126

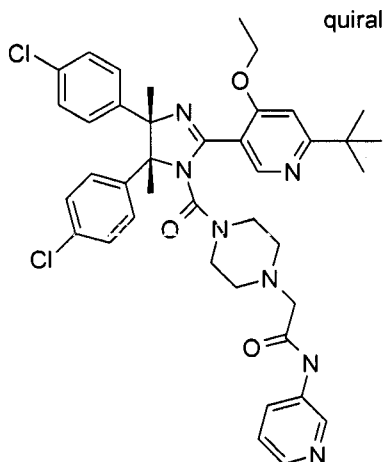
- 5 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-tiazol-5-il-acetamida



- De manera similar al método descrito en el ejemplo 99
 10 se condensa el clorhidrato del ácido (4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 94) con tiofen-2-ilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el
 15 $C_{38}H_{44}Cl_2N_7O_3S$ $[(M+H)^+] = 748,2598$; hallado = 748,2594.

Ejemplo 127

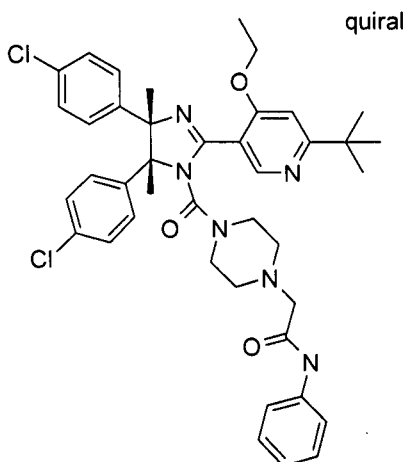
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con piridin-3-ilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{46}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 742,3034; hallado = 742,3034.

Ejemplo 128

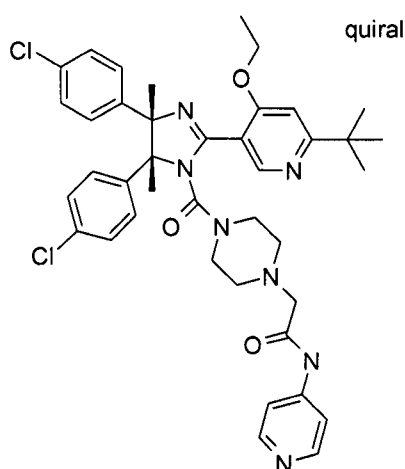
10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-fenil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con anilina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{47}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 741,3081; hallado = 741,3079.

Ejemplo 129

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida

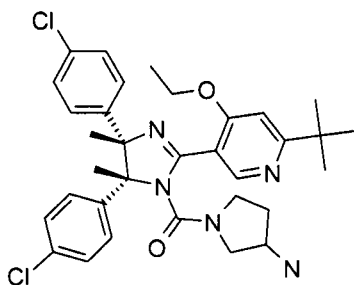


De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con piridin-4-ilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{46}Cl_2N_7O_3$ [(M+H)⁺] = 742,3034; hallado = 742,3036.

Ejemplo 130

(3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona

5

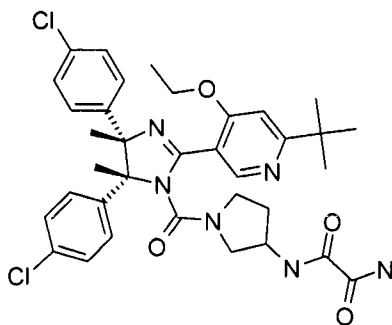


Se diluye el ((S)-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il)-carbamato de tert-butilo (12,6 mg, ejemplo 125) con metanol (1,5 ml) y se le
10 añade el ácido trifluoracético (0,1 ml). Se agita la mezcla a 75-80°C durante 1 h. Se añade por goteo el cloruro de tionilo (0,3 ml) y se agita la mezcla a 80°C durante 1 h. Se concentra la mezcla, se diluye con metanol (2 ml) y se neutraliza con una solución de hidróxido sódico al 15 %. Por
15 purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa (fase inversa, eluyendo con acetonitrilo y agua) se obtiene el producto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros (5,4 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C₃₃H₄₀Cl₂N₅O₂ [(M+H)⁺] = 608,2554; hallado = 608,2554.

20

Ejemplo 131

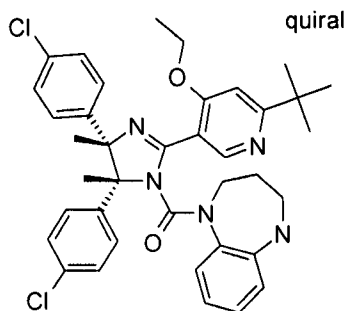
N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-oxalamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa la (3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona con ácido oxalámico (Aldrich), obteniéndose el producto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{41}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 679,2561; hallado = 679,2561.

Ejemplo 132

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-metanona

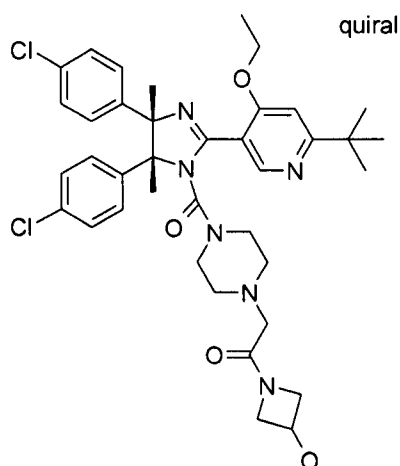


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se 15 condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina (Aldrich), obteniéndose el compuesto

epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{42}Cl_2N_5O_2$
 $[(M+H)^+] = 670,271$; hallado = 670,2712.

Ejemplo 133

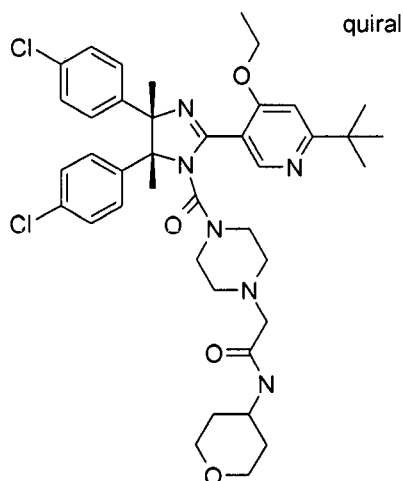
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
 5 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
 carbonil]-piperazin-1-il}-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99
 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-
 10 butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dime-
 til-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético
 (ejemplo 94) con azetidin-3-ol (Oakwood), obteniéndose el
 compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el
 $C_{38}H_{47}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+] = 721,3031$; hallado = 721,3034.

15 Ejemplo 134

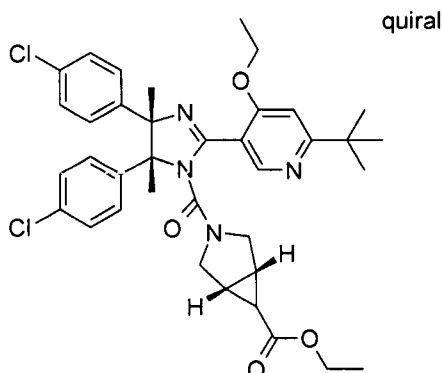
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
 carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con tetrahidro-piran-4-ilamina (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{51}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 749,3344; hallado = 749,3343.

10 Ejemplo 135

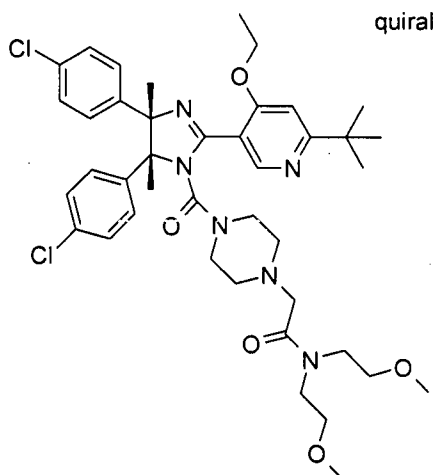
(1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (1S,5R)-3-aza-biciclo-
5 [3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (Tyger Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{43}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 677,2656; hallado = 677,2655.

Ejemplo 136

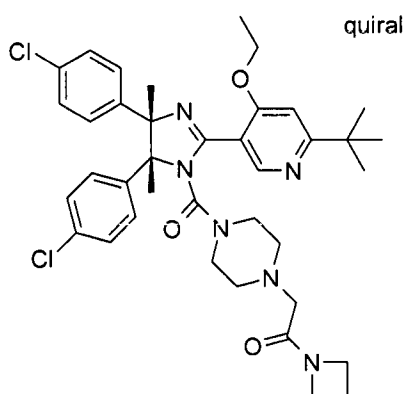
10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99
15 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con bis-(2-metoxi-etil)-amina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado
20 para el $C_{41}H_{55}Cl_2N_6O_5$ $[(M+H)^+]$ = 781,3606; hallado = 781,3603.

Ejemplo 137

1-azetidin-1-il-2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etanona



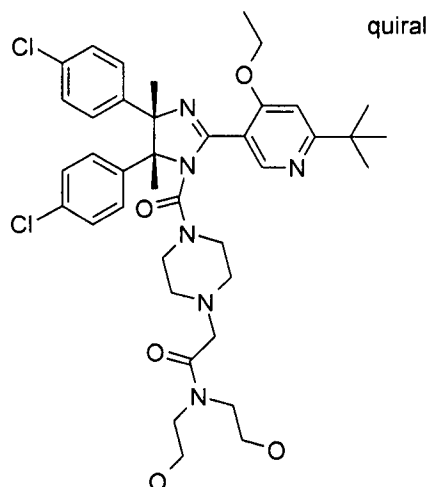
5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con azetidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{47}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 705,3081; hallado = 705,3081.

Ejemplo 138

2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida

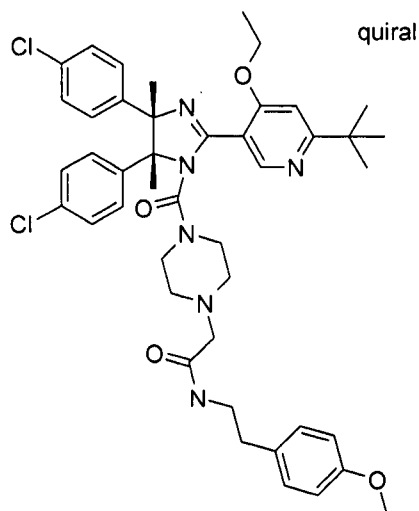
15



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_5$ $[(M+H)^+]$ = 753,3293; hallado = 753,3294.

10 Ejemplo 139

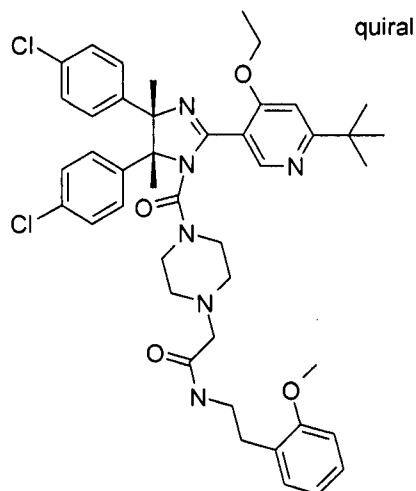
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-(4-metoxi-fenil)-etilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{44}H_{53}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 799,35; hallado = 799,3501.

10 Ejemplo 140

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-acetamida

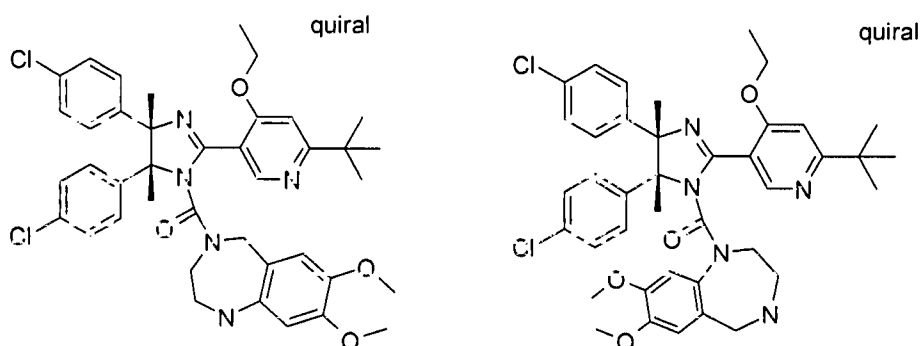


De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido [4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acético (ejemplo 94) con 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina (Fluka), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{44}H_{53}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 799,35; hallado = 799,3496.

Ejemplo 141

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-metanona y [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)-metanona

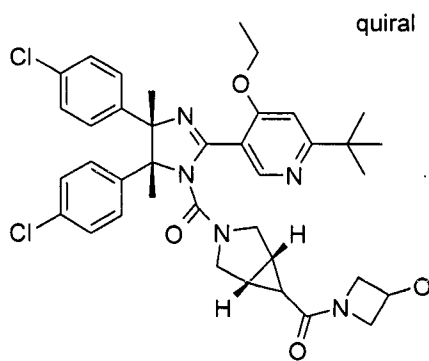
15



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (Oakwood), obteniéndose los compuestos epigrafiados. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{46}Cl_2N_5O_4$ $[(M-H)^+]$ = 730,2922; hallado = 730,2922.

Ejemplo 142

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo-[3.1.0]hex-3-il]-metanona

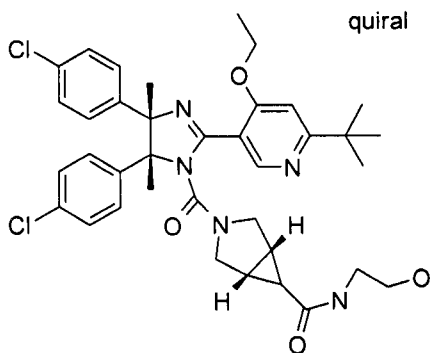


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-

dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (obtenido a partir del éster etílico, ejemplo 135) con azetidin-3-ol (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{44}Cl_2N_5O_4$
 5 [(M+H)⁺] = 704,2765; hallado = 704,2764.

Ejemplo 143

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo-
 10 [3.1.0]hexano-6-carboxílico

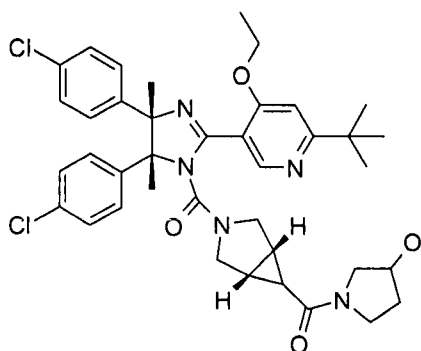


De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (obtenido a partir del éster etílico, ejemplo 135) con 2-aminoetanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{44}Cl_2N_5O_4$
 15 [(M+H)⁺] = 692,2765; hallado = 692,2768.

20 Ejemplo 144

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-

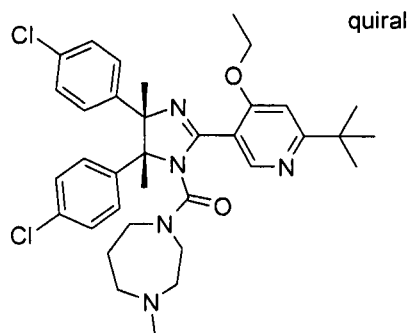
[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo-
[3.1.0]hex-3-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99
5 se condensa el ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-
etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-
dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-
carboxílico (obtenido a partir del éster etílico, ejemplo
135) con pirrolidin-3-ol (Aldrich), obteniéndose el compuesto
10 epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES,
m/z) calculado para el $C_{39}H_{46}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 718,2922;
hallado = 718,2921.

Ejemplo 145

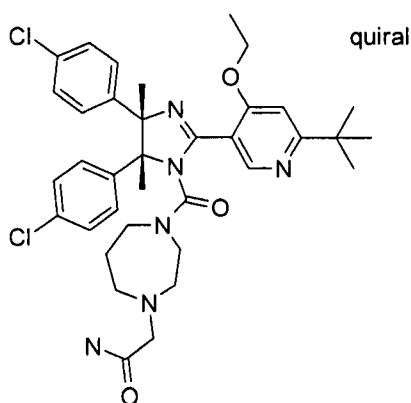
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
15 (4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-me-
til-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-metil-[1,4]diazepano (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 636,2867; hallado = 636,287.

Ejemplo 146

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-acetamida



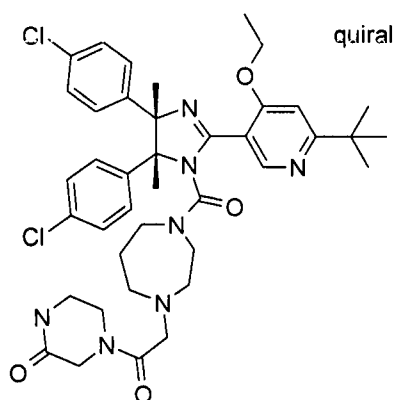
A temperatura ambiente se añade en porciones durante 1,5 h el bromoacetato de etilo (3,7 g, 18,4 mmoles, Aldrich) a una solución de homopiperazina (2,76 g, 27,6 mmoles, Avocado) en N,N-dimetilformamida (15 ml). Se agita la mezcla durante 4 h más y se somete a una separación acuosa. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash, obteniéndose el homopiperazina-acetato de etilo (471 mg).

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con homopiperazina-acetato de etilo, obteniéndose el 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il)-acetato de etilo. Se hidroliza el éster y se trata el ácido correspondiente con cloruro amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 679,2925; hallado = 679,2927.

Ejemplo 147

10 4-(2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il)-acetil)-piperazin-2-ona

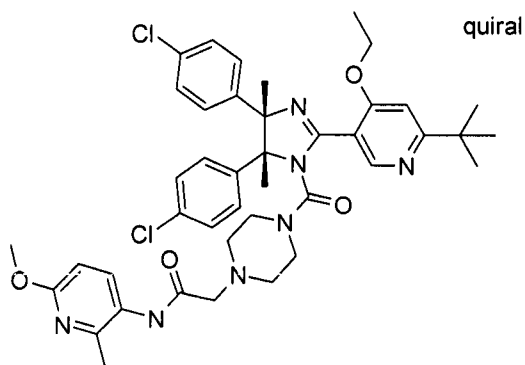


De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il)-acético (ejemplo 146) con 2-piperazinona (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{50}Cl_2N_7O_4$ [(M+H)⁺] = 762,3296; hallado = 762,3295.

Ejemplo 148

2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-

4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-acetamida

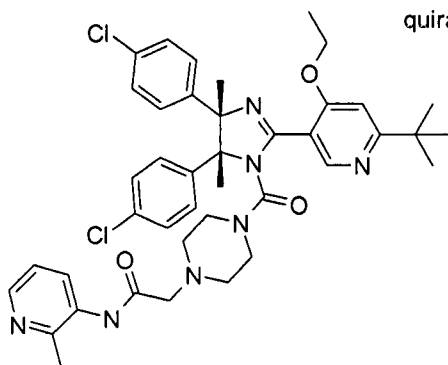


5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-metil-amina
10 (Asychem), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{42}H_{50}Cl_2N_7O_4$ $[(M+H)^+]$ = 786,3296; hallado = 786,3289.

Ejemplo 149

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
15 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metil-piridin-3-il)-acetamida

quiral

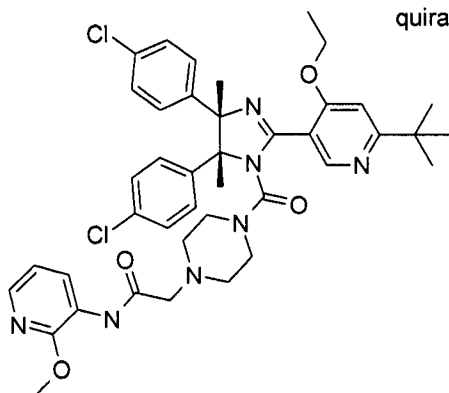


De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-metil-piridin-3-ilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{49}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 756,319; hallado = 756,3195.

Ejemplo 150

10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

quiral

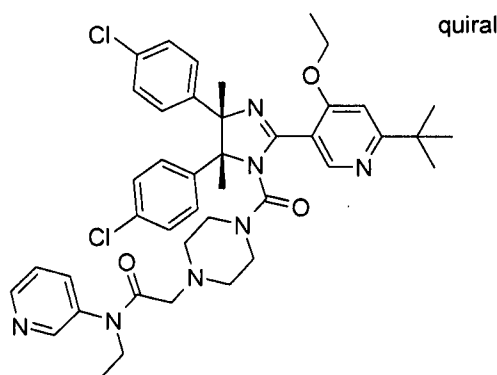


De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-metil-piridin-3-ilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{49}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 756,319; hallado = 756,3195.

til-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acético
(ejemplo 94) con 2-metoxi-piridin-3-ilamina (Fluorchem), ob-
teniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calcu-
lado para el $C_{41}H_{48}Cl_2N_7O_4$ $[(M+H)^+]$ = 772,314; hallado =
5 772,3138.

Ejemplo 151

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-N-etil-N-piridin-3-il-acetamida

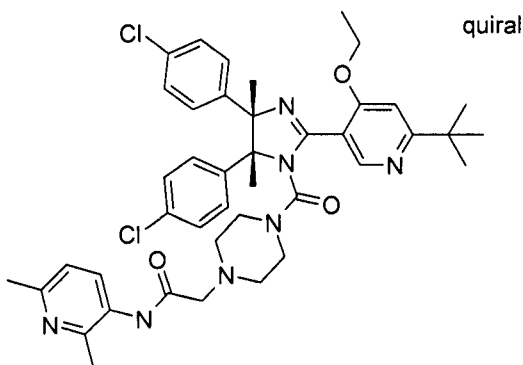


10

Se trata la 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-
din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida
(ejemplo 127) con yoduro de etilo (Aldrich) e hidruro sódico,
15 obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z)
calculado para el $C_{42}H_{50}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 770,3347; hallado =
770,3347.

Ejemplo 152

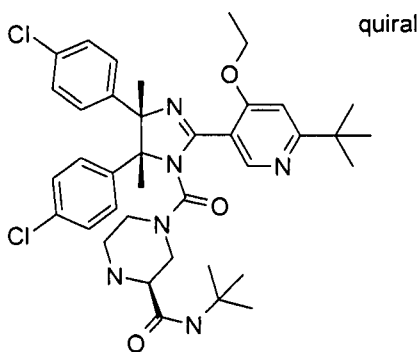
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
20 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-ace-
tamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido (4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 94) con 2,6-dimetil-piridin-3-ilamina (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{42}H_{50}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 770,3347; hallado = 770,3351.

Ejemplo 153

10 tert-butilamida del ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-2-carboxílico

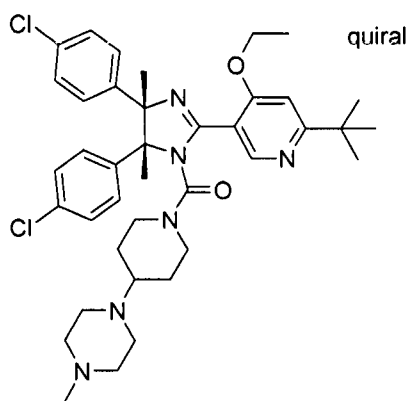


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con la tert-butilamida del

ácido (S)-piperazina-2-carboxílico (Wako), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 707,3238; hallado = 707,3239.

Ejemplo 154

- 5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



- De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
 10 condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_2$ $[(M+H)^+]$
 15 = 705,3445; hallado = 705,3445.

Ejemplo 155

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-morfolin-4-il-piperidin-1-il]-metanona



5 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-piperidin-4-il-morfolina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 692,3129; hallado = 692,3123.

Ejemplo 156

10 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida

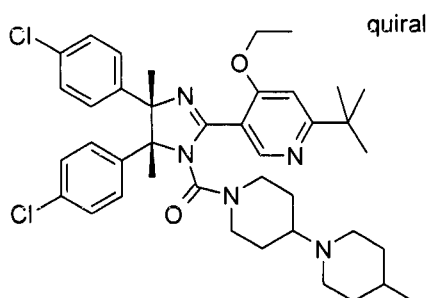


15 condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con N-piperidin-4-il-ace-
tamida (TCI), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR
(ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{44}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 664,2816;
hallado = 664,2813.

5 Ejemplo 157

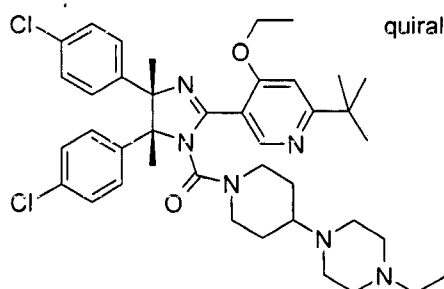
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-me-
til-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-
din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-metil-[1,4']bipiperi-
dinilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-
15 HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{52}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ =
704,3493; hallado = 704,3492.

Ejemplo 158

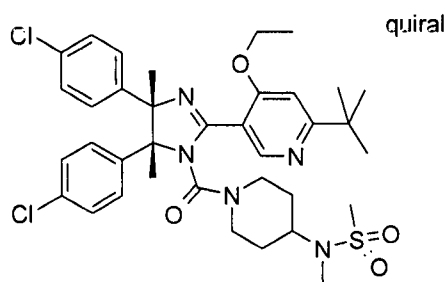
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-
20 etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-etil-4-piperidin-4-il-piperazina (Matrix), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{53}Cl_2N_6O_2$ [(M+H)⁺] = 719,3602; hallado = 719,3606.

Ejemplo 159

10 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-metil-metanosulfonamida



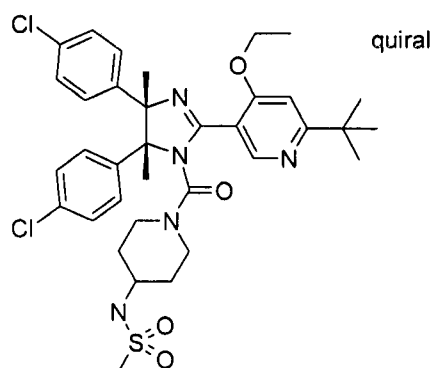
15 A una solución de 4-metilamino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,20 g, 5,58 mmoles, Astatech) y trietilamina (3,2 ml, 22,95 mmoles) en diclorometano (70 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (724 mg, 6,287 mmoles, Aldrich). Se mantiene la mezcla en agitación durante 30 min y después se lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso y

agua y se concentra a sequedad. Se recoge el residuo en diclorometano (20 ml), se trata con ácido trifluoroacético (20 ml) y se mantiene en agitación durante 3 h, después se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en diclorometano, se lava con bicarbonato sódico acuoso y se concentra, obteniéndose la N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (1,61 g), que se emplea sin más purificación.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se hace reaccionar la anterior N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida con cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo (ejemplo 51), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 714,2642; hallado = 714,2636.

15 Ejemplo 160

N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida

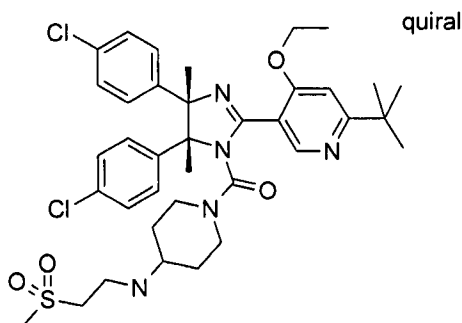


20 Se trata a 0°C una solución de (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-

metanona (87 mg, 0,139 mmoles, ejemplo 204) en diclorometano (5 ml) con cloruro de metanosulfonilo (31,8 mg, 0,277 mmoles, Aldrich), se mantiene en agitación durante 1 h, se diluye con diclorometano (60 ml), se lava con carbonato sódico acuoso (15 ml), agua (15 ml) y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol del 1% al 10% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (83,8 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 700,2486; hallado = 700,2482.

Ejemplo 161

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etilamino)-piperidin-1-il]-metanona



15

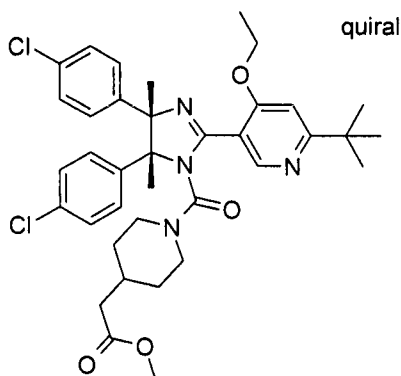
A una solución de 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona (64,6 mg, 0,104 mmoles, ejemplo 209) y clorhidrato de 2-aminoetil-metilsulfona (17,9 mg, 0,112 mmoles, Array) en diclorometano (3 ml) se le añaden acetato sódico (21,1 mg, 0,257 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (40,1 mg, 0,189 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después

20

se le añade una solución saturada de bicarbonato sódico (3 ml). Se agita la mezcla durante 1 h y se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol del 1% al 10% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (56,7 mg, rendimiento = 75%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 728,2799; hallado = 728,2796.

Ejemplo 162

{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo



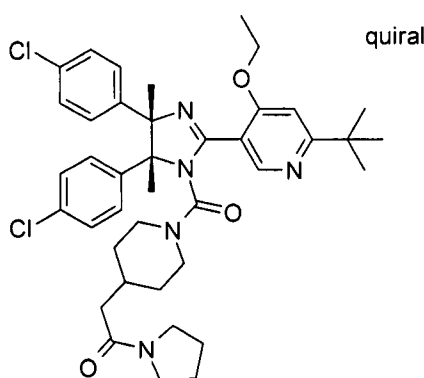
15

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperidin-4-il-acetato de metilo (Astatech), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{45}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 679,2813; hallado = 679,2808.

20

Ejemplo 163

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona



5

Se trata el {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo (519 mg, 0,763 mmoles, ejemplo 162) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) con hidróxido de litio (36 mg) en agua (4 ml) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutraliza la mezcla con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro. Se filtran los sólidos y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético (482 mg), que se emplea sin purificación.

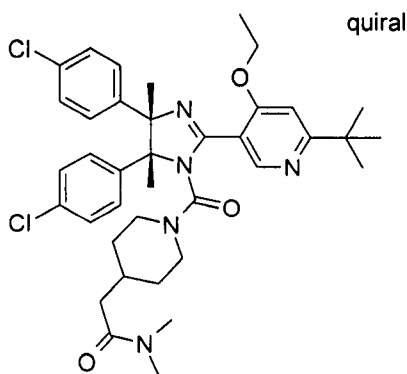
20

A una suspensión del ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético

(75,0 mg, 0,112 mmoles) en dimetilformamida (6 ml) se le añaden sucesivamente el 1-hidroxibenzotriazol (23,0 mg, 0,169 mmoles, Chem-Impex), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (64,0 mg, 0,169 mmoles, Aldrich) y diisopropiletilamina (58 mg, 0,448 mmoles). Se agita la mezcla durante 15 min y se le añade pirrolidina (12,0 mg, 0,169 mmoles, Aldrich). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 2 h y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con hidróxido sódico 1 N, salmuera, se seca y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en cloruro de metileno), obteniéndose el compuesto epigrafiado (71,8 mg, rendimiento = 89%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{50}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 718,3285; hallado = 718,328.

Ejemplo 164

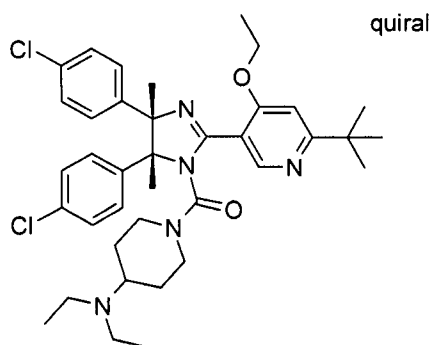
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con di-
5 metilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 692,3129; hallado = 692,3129.

Ejemplo 165

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
10 (4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-di-etilamino-piperidin-1-il)-metanona

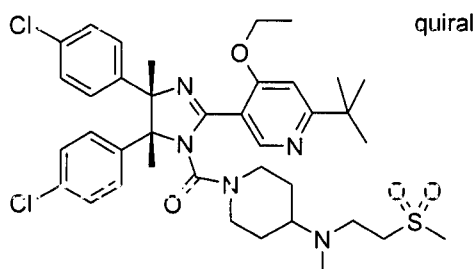


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piri-
15 din-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con dietil-4-piperidinil-amina (Astatech), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{50}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 678,3336; hallado = 678,3335.

20 Ejemplo 166

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-

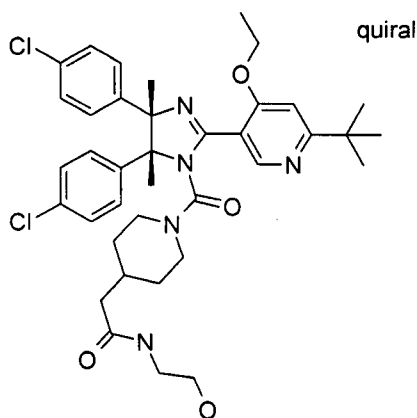
[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-piperidin-1-il}-meta-
nona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 161
5 se condensa la 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-
il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-
1-carbonil]-piperidin-4-ona (ejemplo 209) con 2-(metilamino)-
1-(metilsulfonil)etano (Array), obteniéndose el compuesto
epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{50}Cl_2N_5O_4S$
10 [(M+H)⁺] = 742,2955; hallado = 742,2957.

Ejemplo 167

2-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperidin-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida



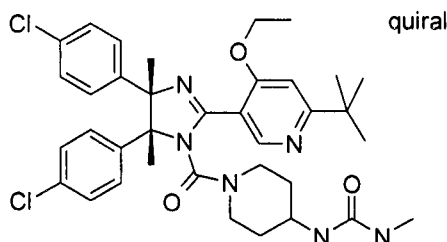
15

De manera similar al método descrito en el ejemplo 163
se condensa el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-pi-

ridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con 2-hidroxil-etilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 708,3078; hallado = 708,3074.

Ejemplo 168

1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-metil-urea



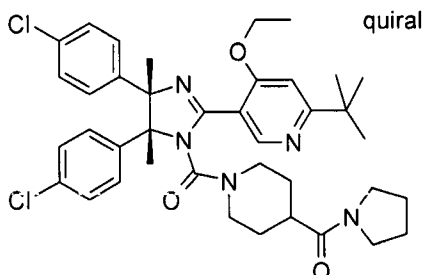
10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 160 se hace reaccionar la (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona (ejemplo 204) con isocianato de metilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 679,2925; hallado = 679,2929.

Ejemplo 169

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona

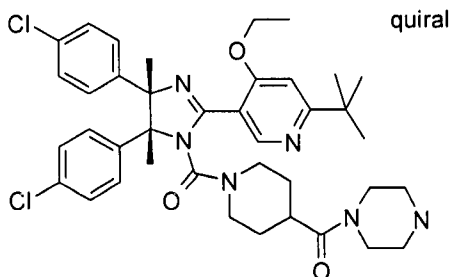
20



De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
5 imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con pirrolidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{48}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 704,3129; hallado = 704,3131.

Ejemplo 170

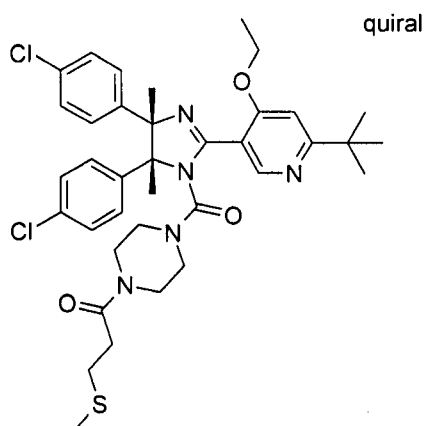
10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(piperazina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 163
15 se hace reaccionar el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ =
20 719,3238; hallado = 719,3243.

Ejemplo 171

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metilsulfanil-propan-1-ona



5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperazina (Aldrich), obteniéndose la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona.

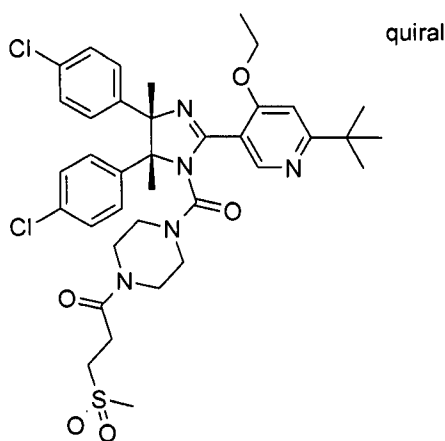
A una solución del ácido 3-(metiltio)propiónico (30,8 mg, 0,256 mmoles, Lancaster) en dimetilformamida (10 ml) se le añaden sucesivamente el 1-hidroxibenzotriazol (46,3 mg, 0,342 mmoles, Chem-Impex), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (130,0 mg, 0,343 mmoles, Aldrich) y diisopropiletilamina (111,0 mg, 0,857 mmoles). Se agita la mezcla durante 15 min y se le añade la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperaza-

270

zin-1-il-metanona (104,4 mg, 0,171 mmoles). Se mantiene la
mezcla reaccionante en agitación durante 1 h y se concentra a
presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo,
se lava con hidróxido sódico 1 N, salmuera, se seca y se
5 concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía
de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de
metanol al 1-10% en cloruro de metileno), obteniéndose el
compuesto epigrafiado (108,7 mg, rendimiento = 89%). EM-HR
(ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{46}Cl_2N_5O_3S$ $[(M+H)^+]$ = 710,2693;
10 hallado = 710,2691.

Ejemplo 172

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-3-metanosulfonil-propan-1-ona



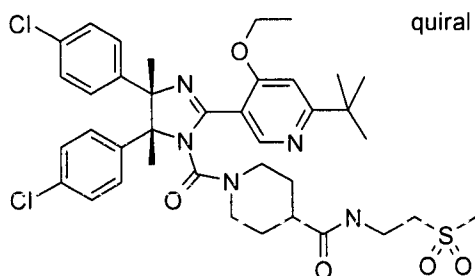
15

A una solución de la 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-
etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-
dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metilsulfanil-
propan-1-ona (92,3 mg, 0,129 mmoles, ejemplo 171) en di-
20 clorometano (8 ml) se le añade el ácido 3-cloroperoxibenzoico
(72,5 mg, 0,324 mmoles, Aldrich, máx. 77%). Se mantiene la

mezcla en agitación a 0°C durante 1,5 h, se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con tiosulfato sódico acuoso del 10 %, una solución acuosa saturada de carbonato sódico, agua y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en cloruro de metileno), obteniéndose el compuesto epigrafiado (73,3 mg, 76%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{46}Cl_2N_5O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 742,2591; hallado = 742,2591.

10 Ejemplo 173

(2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



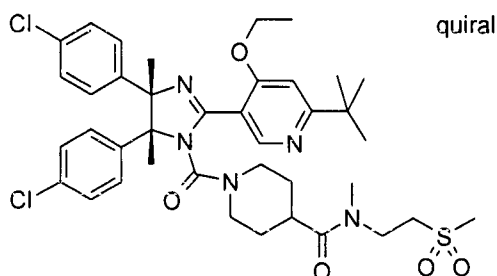
15

De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con el clorhidrato de la 2-aminoetil-metilsulfona (Array), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 756,2748; hallado = 756,2749.

Ejemplo 174

(2-metanosulfonil-etil)-metil-amida del ácido 1-

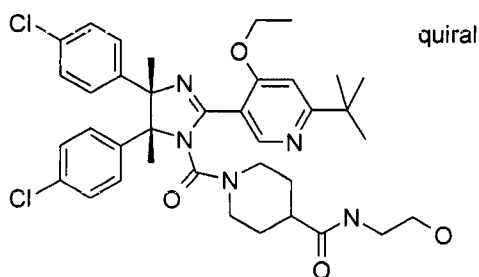
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con el clorhidrato de la (2-metanosulfoniletil)-metilamina (Array), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{50}Cl_2N_5O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 770,2904; hallado = 770,2905.

Ejemplo 175

(2-hidroxietil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico

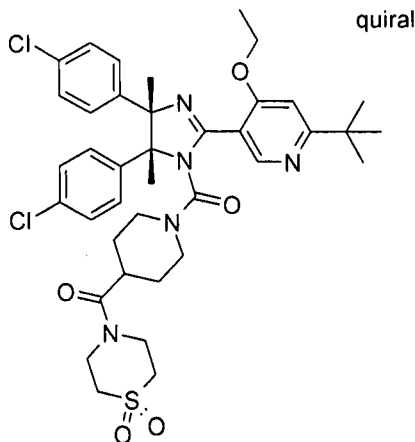


De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con etanolamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{46}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 694,2922; hallado = 694,2918.

5 Ejemplo 176

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona



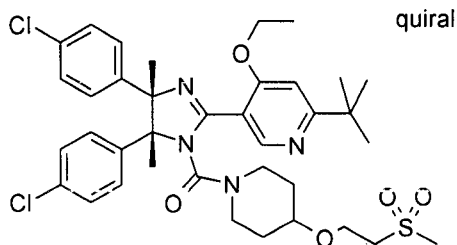
10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con tiomorfolina-1,1-dióxido (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{48}Cl_2N_5O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 767,2675; hallado = xx.

Ejemplo 177

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etoxi)-piperidin-1-il]-metanona

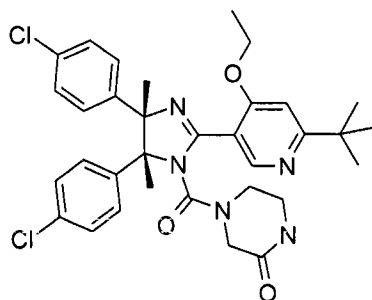
20



A una solución agitada de [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona
 5 (94,8 mg, 0,152 mmoles, ejemplo 101) se le añaden el hidruro
 sódico (9,3 mg, 0,232 mmoles, 60%, Aldrich) y después la
 metil-vinil-sulfona (0,04 ml, 0,448 mmoles, Aldrich). Se man-
 tiene la mezcla en agitación a temp. ambiente durante 2,5 h,
 después se trata con cloruro amónico acuoso y se extrae con
 10 diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con salmuera y se
 concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por
 cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con
 un gradiente de metanol al 1-10% en cloruro de metileno),
 obteniéndose el compuesto epigrafiado (93,4 mg, rendimiento =
 15 84%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}Cl_2N_4O_5S$ $[(M+H)^+]$
 = 729,2639; hallado = 729,2641.

Ejemplo 178

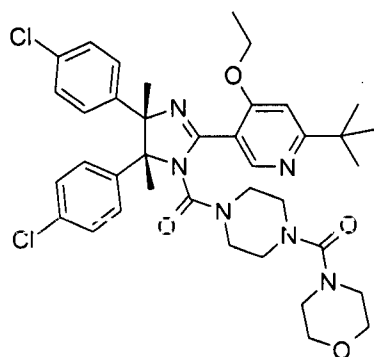
rac-4-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
 20 carbonil]-piperazin-2-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de rac(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazinona (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{38}Cl_2N_5O_3$ [(M+H)⁺] = 622,2346; hallado = 622,2341.

Ejemplo 179

rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona

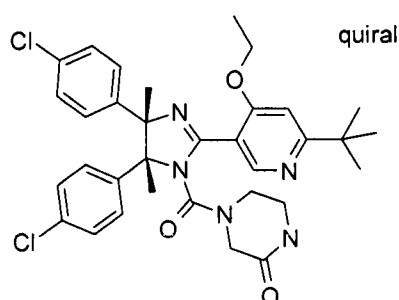


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de rac(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con morfolin-4-il-piperazin-1-il-metanona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-

HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{47}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 721,3031; hallado = 721,3031.

Ejemplo 180

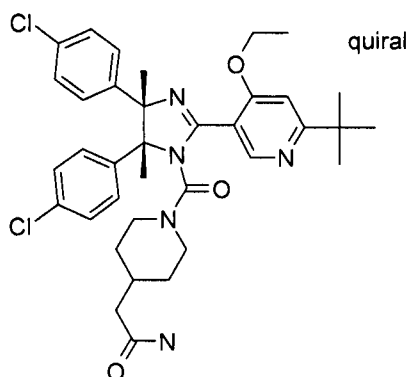
4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperazinona (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{38}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 622,2346; hallado = 622,2346.

15 Ejemplo 181

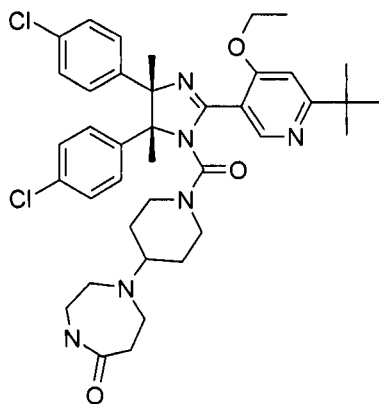
2-[1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il]-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperidin-4-il-acetamida (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{44}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 664,2816; hallado = 664,2818.

Ejemplo 182

10 rac-1-{1-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona

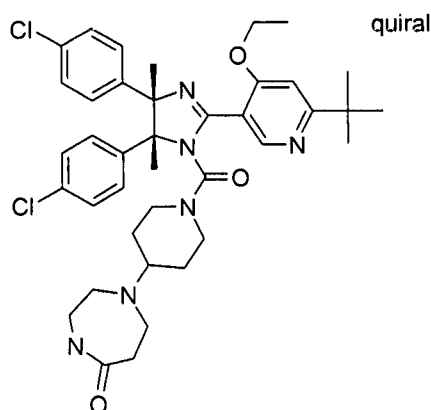


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de rac(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihi-

dro-imidazol-1-carbonilo con 1-piperidin-4-il-[1,4]diazepan-5-ona (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 719,3238; hallado = 719,3243.

5 Ejemplo 183

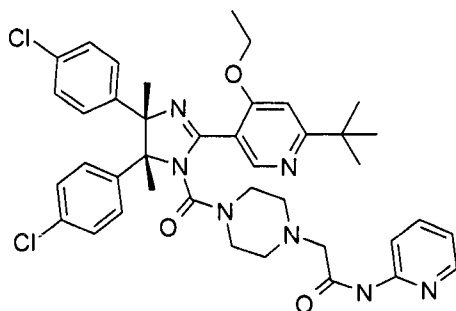
1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-piperidin-4-il-[1,4]diazepan-5-ona (ChemBridge), obteniéndose el compuesto
15 epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 719,3238; hallado = 719,3241.

Ejemplo 184

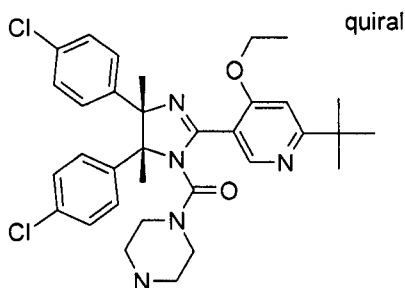
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-acetamida
20



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido [4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-aminopiridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{46}Cl_2N_7O_3$ [(M+H)⁺] = 742,3034; hallado = 742,3032.

Ejemplo 185

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona

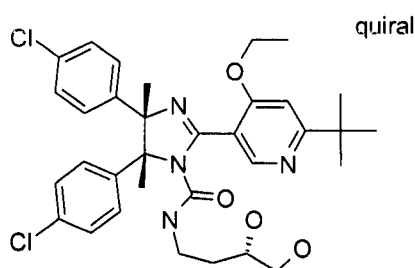


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calcu-

lado para el $C_{33}H_{40}Cl_2N_3O_2$ $[(M+H)^+]$ = 608,2554; hallado = 608,2554.

Ejemplo 186

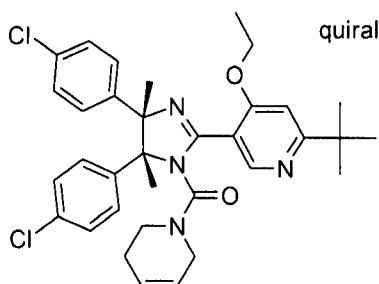
((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-
5 tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-
dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se
condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-
10 piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihi-
dro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (S)-4-amino-butano-
1,2-diol (obtenido a partir del (4S)-(+)-4-(2-hidroxietil)-
2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Aldrich), obteniéndose el com-
puesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el
15 $C_{33}H_{41}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 627,25; hallado = 627,2497.

Ejemplo 187

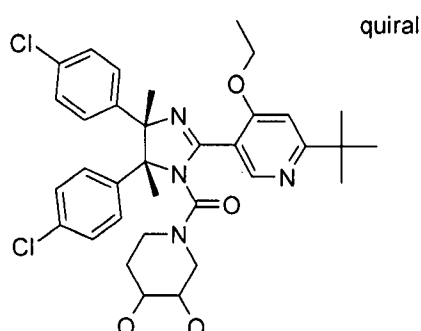
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,6-
dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1,2,3,6-tetrahidropiridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{39}Cl_2N_4O_2$ $[(M+H)^+]$ = 605,2445; hallado = 605,2446.

Ejemplo 188

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-metanona

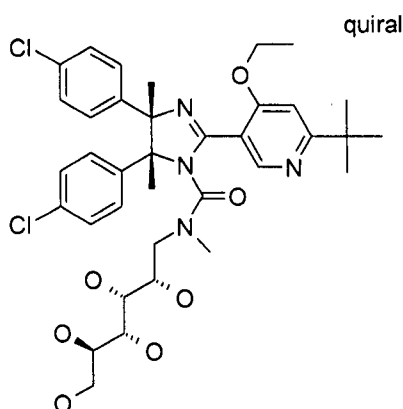


Se hace reaccionar la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona (ejemplo 137) con tetróxido de osmio en presencia de óxido de N-metilmorfolina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-

HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{41}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 638,2427; hallado = xx.

Ejemplo 189

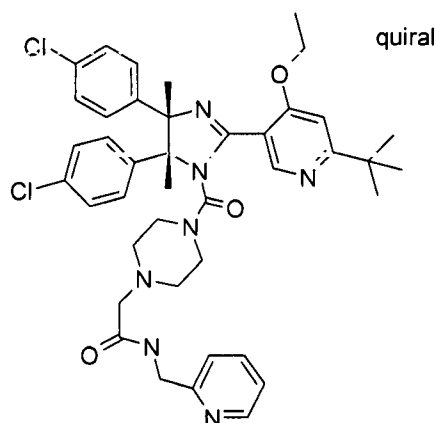
metil-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (2R,3R,4R,5S)-6-metil-amino-hexano-1,2,3,4,5-pentaol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{47}Cl_2N_4O_7$ $[(M+H)^+]$ = 717,2817; hallado = 717,2813.

Ejemplo 190

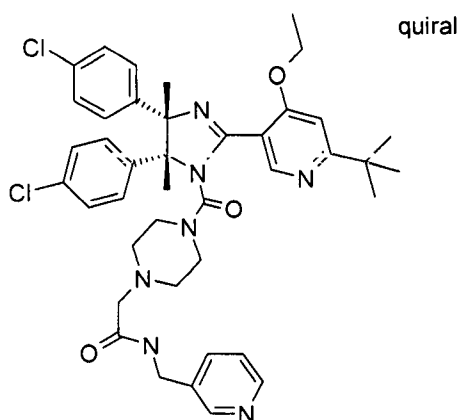
2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético con 2-(aminometil)piridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{48}Cl_2N_7O_3$ [(M+H)⁺] = 756,319; hallado = 756,3194.

Ejemplo 191

10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-ilmetil-acetamida



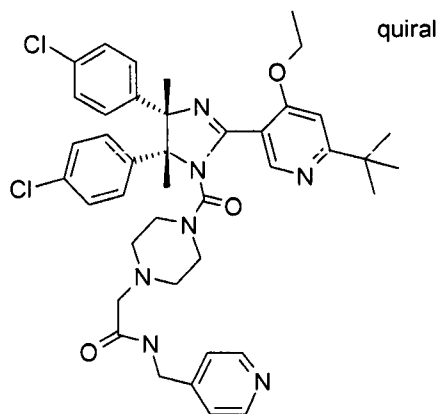
De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-pi-

15

ridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético con 3-(aminome-
til)piridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigra-
fiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{48}Cl_2N_7O_3$ [(M+H)⁺]
5 = 756,319; hallado = 756,3195.

Ejemplo 192

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida

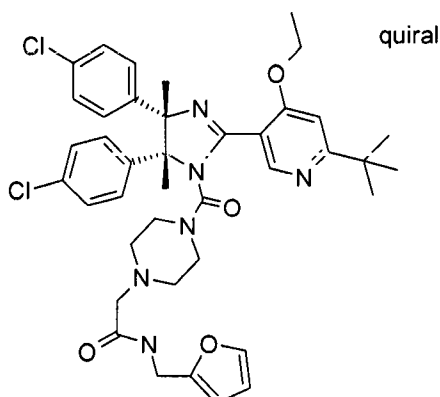


10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 99
se condensa el ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-pi-
ridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético con 4-(aminome-
til)piridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigra-
fiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{48}Cl_2N_7O_3$ [(M+H)⁺]
15 = 756,319; hallado = 756,3194.

Ejemplo 193

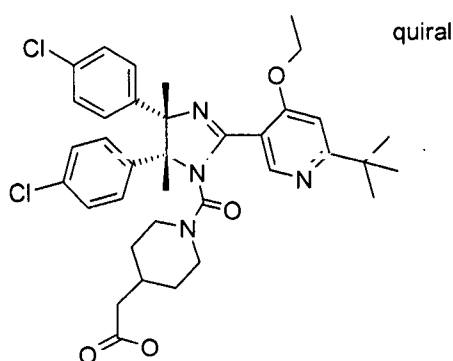
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-N-furan-2-ilmetil-acetamida
20



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
5 imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético con furfuril-
amina (Acros Organics), obteniéndose el compuesto epigra-
fiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{47}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$
= 745,3031; hallado = 745,3028.

Ejemplo 194

10 ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-
il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-
1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético

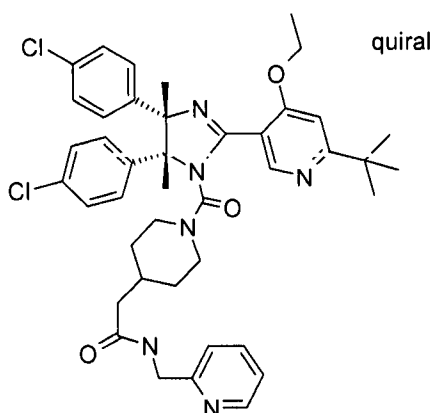


Se hidroliza el {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-pi-
15 ridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo (ejem-

plo 162) con hidróxido de litio en metanol/tetrahidrofurano y agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{43}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 665,2656; hallado = 665,2656.

5 Ejemplo 195

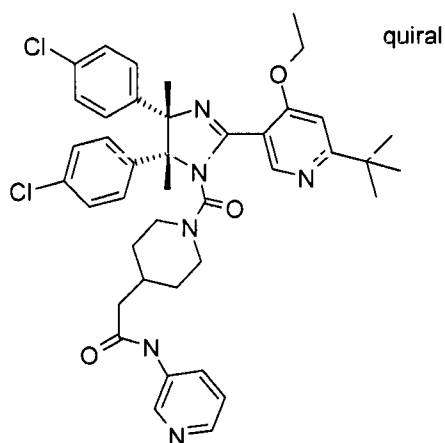
2-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con 2-(aminometil)piridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto
15 epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{42}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 755,3238; hallado = 755,3238.

Ejemplo 196

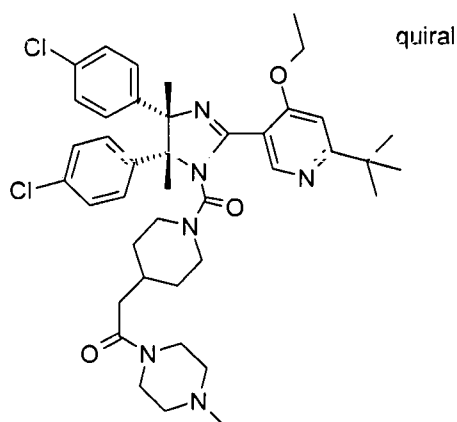
2-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-N-piridin-3-il-acetamida
20



De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con 3-aminopiridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{47}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 741,3081; hallado = 741,3083.

Ejemplo 197

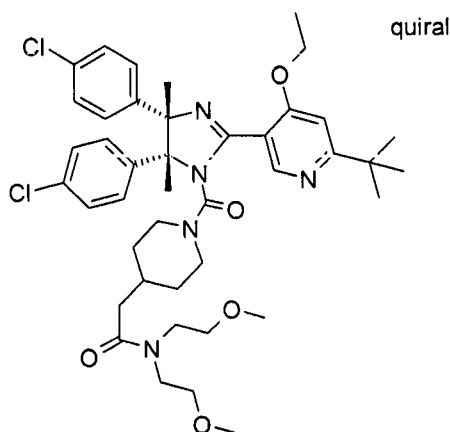
10 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con N-
5 metilpiperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{53}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 747,3551; hallado = 747,3554.

Ejemplo 198

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
10 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida

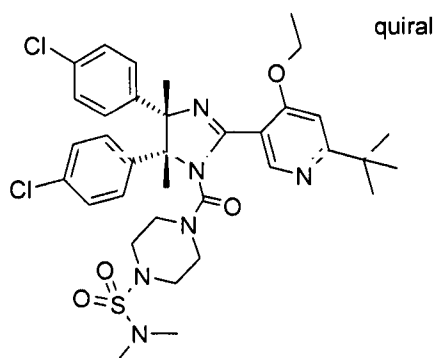


De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con bis-
15 (2-metoxi-etil)-amina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{42}H_{56}Cl_2N_5O_5$ $[(M+H)^+]$ = 780,3653; hallado = 780,3657.

20 Ejemplo 199

dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-

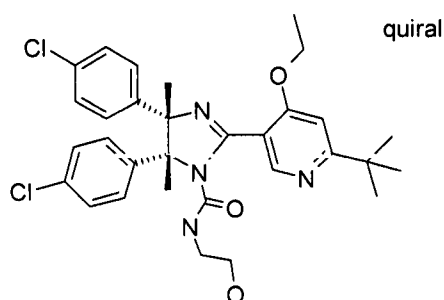
etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-sulfónico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se
5 hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-eto-
xi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-
dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con la dimetilamida
del ácido piperazina-1-sulfónico (Oakwood), obteniéndose el
compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el
10 $C_{35}H_{45}Cl_2N_6O_4S$ [(M+H)⁺] = 715,2595; hallado = 715,2594.

Ejemplo 200

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-bu-
til-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dime-
til-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



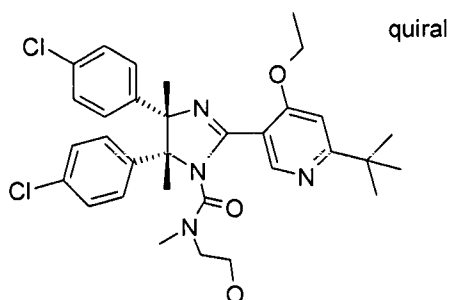
15

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se
hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-

etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con 2-amino-etanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{31}H_{37}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 583,2237; hallado = 583,2241.

Ejemplo 201

(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



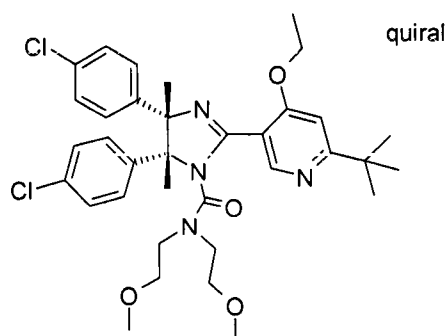
10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con 2-(metil-amino)etanol (Acros Organics), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{32}H_{39}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 597,2394; hallado = 597,2393.

Ejemplo 202

bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico

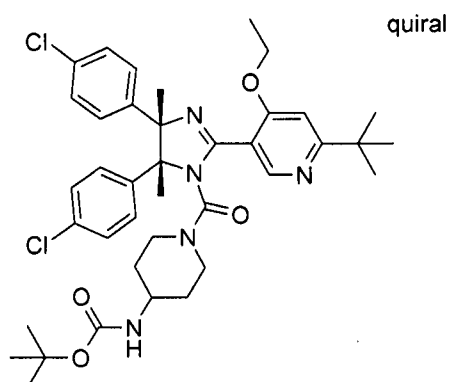
20



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con bis-(2-metoxi-etil)-amina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{45}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 655,2813; hallado = 655,2813.

Ejemplo 203

10 {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbamato de tert-butilo

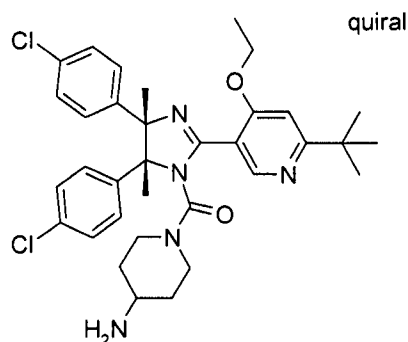


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperidin-4-il-

carbamato de tert-butilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{50}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+] = 722,3235$; hallado = 722,3233.

Ejemplo 204

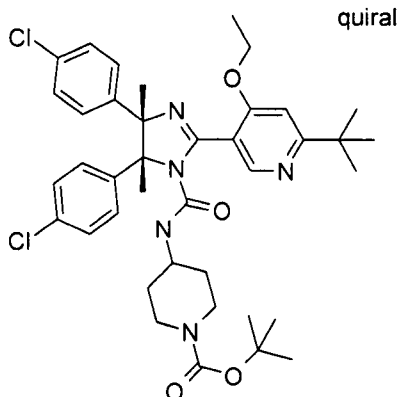
- 5 (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona



- Se trata a 0°C una solución de {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbama-
10 to de tert-butilo (220 mg, 0,304 mmoles, ejemplo 203) en diclorometano (6 ml) con ácido trifluoracético (6 ml) y se mantiene en agitación durante 2 h, después se concentra a
15 sequedad a presión reducida. Se recoge el residuo en diclorometano (100 ml), se lava con carbonato sódico acuoso (2 x 15 ml), agua (15 ml) y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (174 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{42}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+] = 622,2710$; hallado = 622,2714.

- 20 Ejemplo 205

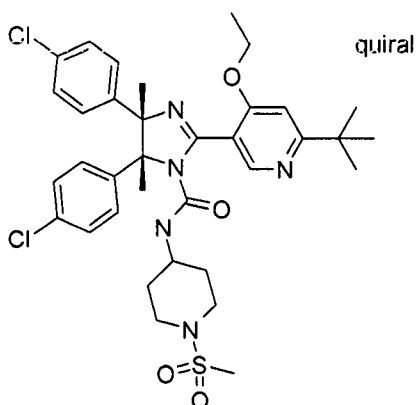
4-[[[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{50}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 722,3235; hallado = 722,3235.

Ejemplo 206

10 (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



Se trata a 0°C una solución de 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dime-

15

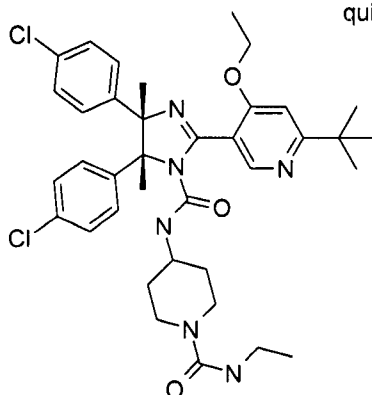
til-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (640 mg, 0,885 mmoles, ejemplo 205) en diclorometano (6 ml) con ácido trifluoracético (6 ml) y se mantiene en agitación durante 2 h, después se concentra a sequedad a presión reducida. Se recoge el residuo en diclorometano (100 ml), se lava con carbonato sódico acuoso (2 x 15 ml), agua (15 ml) y se concentra, obteniéndose la piperidin-4-il-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico (533,3 mg), que se emplea sin purificación.

Se trata a 0°C la piperidin-4-il-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico (56,5 mg, 0,091 mmoles) en diclorometano (6 ml) con cloruro de metanosulfonilo (26,0 mg, 0,226 mmoles, Aldrich) y se mantiene en agitación durante 1 h, después se diluye con diclorometano (60 ml), se lava con carbonato sódico acuoso (15 ml), agua (15 ml) y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (59,5 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 700,2486; hallado = 700,2482.

25 Ejemplo 207

etilamida del ácido 4-([(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino)-piperidina-1-carboxílico

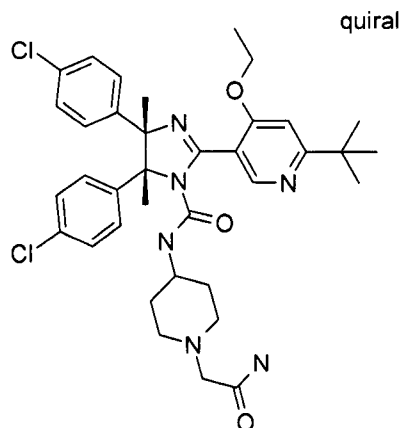
quiral



Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de la piperidin-4-il-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico (51,2 mg, 0,082 nmoles, ejemplo 205) e isocianato de etilo (12,0 mg, 0,169 nmoles, Aldrich) en diclorometano (4 ml) y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (44,6 mg, rendimiento = 78%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 693,3081; hallado = 693,3081.

Ejemplo 208

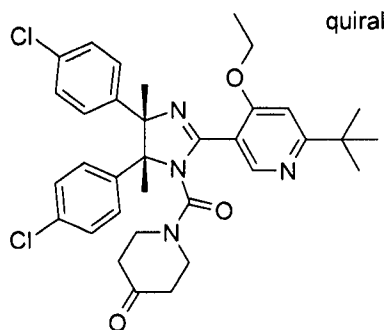
(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



A una mezcla de la piperidin-4-il-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico (50,0 mg, 0,081 mmoles, ejemplo 205) y carbonato potásico (22,4 mg, 0,162 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añade la yodoacetamida (29,8 mg, 0,162 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, salmuera y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (40,5 mg, rendimiento = 74%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 679,2925; hallado = 679,2924.

Ejemplo 209

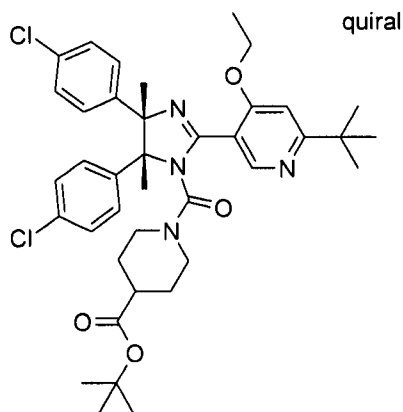
1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperidin-4-ona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{39}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 621,2394; hallado = 621,2395.

Ejemplo 210

10 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxilato de metilo

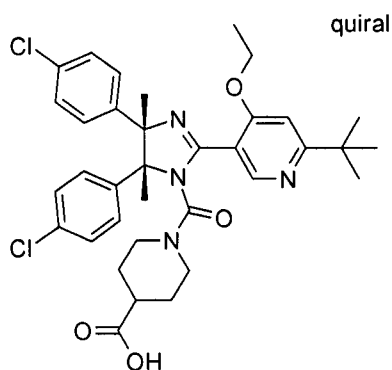


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-di-

hidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperidina-4-carboxilato de metilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{43}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 665,2656; hallado = 665,2652.

5 Ejemplo 211

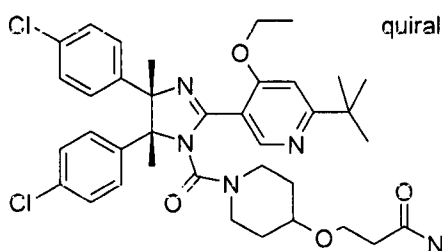
ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



10 Se agita a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla del 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxilato de metilo (575 mg, 0,864 mmoles, ejemplo 210) e hidróxido de litio hidratado (217 mg, 5,179
15 mmoles) en agua (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), después se neutraliza con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (552,5 mg, 98%). EM-HR (ES, m/z)
20 calculado para el $C_{35}H_{41}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 651,2500; hallado = 651,2498.

Ejemplo 212

3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionamida

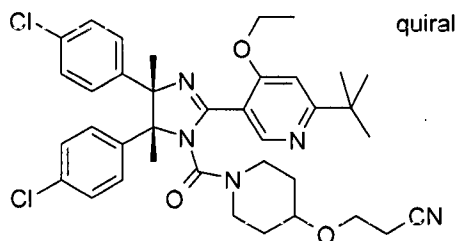


5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 177 se hace reaccionar la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 101) con acrilamida (Promega), obteniéndose el compuesto epi-grafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{46}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 694,2922; hallado = 694,2918.

Ejemplo 213

3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionitrilo



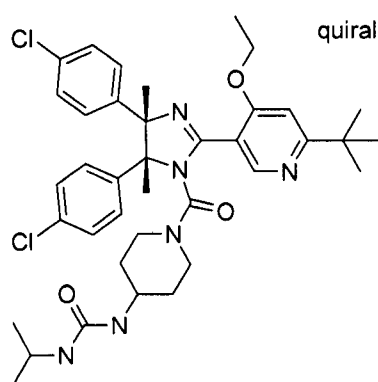
De manera similar al método descrito en el ejemplo 177 se hace reaccionar la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

20

imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 101) con acrilonitrilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{44}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+] = 676,2816$; hallado = 676,2815.

5 Ejemplo 214

1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-isopropil-urea

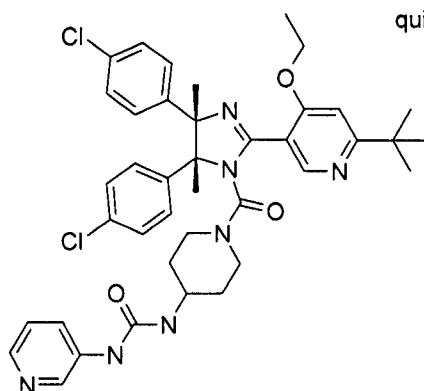


10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 160 se hace reaccionar la (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona (ejemplo 204) con isocianato de isopropilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+] = 707,3238$; hallado = 707,3236

Ejemplo 215

1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-piridin-3-il-urea

quiral



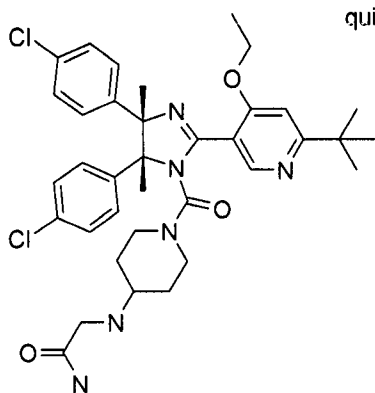
De manera similar al método descrito en el ejemplo 160 se hace reaccionar la (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona (ejemplo 204) con piridina-3-isocianato (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{46}Cl_2N_7O_3$ [(M+H)⁺] = 742,3034; hallado = 742,3029.

10

Ejemplo 216

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ilamino}-acetamida

quiral



15

De manera similar al método descrito en el ejemplo 160 se hace reaccionar la (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona (ejemplo 204) con yodoacetamida (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 679,2925; hallado = 679,2926.

Ejemplo 217

Ensayo de actividad "in vitro"

10 Se mide la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 mediante un ensayo HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence), en el que la MDM2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido que se asemeja a la región de la p53 que interacciona con la
15 MDM2 (Lane y col.). La fijación de la proteína GST-MDM2 y el péptido p53 (biotinilado en su extremo N) se registra mediante la transferencia FRET (fluorescence resonance energy transfer) entre el anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la aloficocianina conjugada con estreptavidina (APC).

20 El ensayo se realiza en placas de 384 hoyos de fondo plano negro (Costar), en un volumen total de 40 μ l por hoyo que contiene: 90 nM péptido biotinilado, 160 ng/ml GST-MDM2, 20 nM APC-estreptavidina (PerkinElmerWallac), 2 nM anticuerpo anti-GST marcado con Eu (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina
25 de suero bovino (BSA), 1 mM ditioneitol (DTT) y 20 mM tampón Tris-borato salino (TBS) del modo siguiente: se añaden 10 μ l de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada hoyo. Se añaden 10 μ l de los compuestos

diluidos (dilución 1:5 en el tampón de reacción) a cada hoyo, se mezcla por agitación. Se añaden 20 µl de péptido p53 biotinilado (180 nM solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada hoyo y se mezcla en el agitador. Se incuba a 37°C durante 1 h. Se añaden 20 µl de la mezcla de APC-estreptavidina y anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM Eu-anti-GST y 60 nM APC-estreptavidina solución de trabajo) en tampón TBS con un 0,2% de BSA, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se realiza la lectura mediante un aparato lector de placas idóneo para la TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Si no se indica lo contrario, los reactivos se adquieren en Sigma Chemical Co.

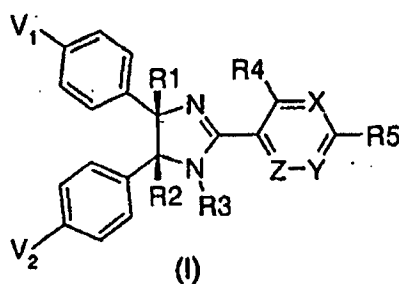
Los valores de la IC₅₀ que demuestran actividad biológica correspondiente a los compuestos que son objeto de esta invención se sitúan entre 0,005 µM y 2 µM. Los datos específicos de compuestos de algunos ejemplos son los siguientes:

<u>Ejemplo nº</u>		<u>IC₅₀ 0,2% de BSA; µM:</u>
20	4	0,046
	9	0,178
	22	0,031
	29	0,252
	40	0,077

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
INDICADAS EN EL
REPORTE
PRELIMINAR
INTERNACIONAL
SOBRE
PATENTABILIDAD**

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula



Donde X, Y y Z son carbono o nitrógeno,

5 con la condición de que al menos uno de X, Y y Z sea nitrógeno;

V₁ y V₂ se seleccionan del grupo conformado por halógeno, acetileno, ciano, trifluormetilo y nitro;

R¹ y R² son -H o -CH₃,

10 con la condición de que R¹ y R² no sean ambos -H;

R³ es -H o -C(=O)-R⁶;

R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃, o -OCH(CH₃)₂;

R⁵ se selecciona del grupo conformado por:

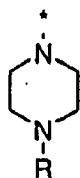
- 15 i) -H
ii) -halógeno,
iii) -CH₃,
iv) -CF₃,
v) -OCH₃ o -COCH₂CH₃,
20 vi) -C(CH₃)₂,
vii) -ciano,
viii) -C(CH₃)₃,

- ix) $-C(CH_3)_2-OR$ (donde R es $-H$, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$),
- x) $-C(CH_3)_2CH-OR$ (donde R es $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2-CH_2OCH_3$),
- xi) $-C(CH_3)_2CN$,
- 5 xii) $-C(CH_3)_2COR$ (donde R es $-CH_3$),
- xiii) $-C(CH_3)_2COOR$ (donde R es $-H$, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$),
- xiv) $-C(CH_3)_2CONR^aR^b$ (donde R^a es $-H$ o $-CH_3$ y R^b es $-H$ o $-CH_3$),
- xv) $-SCH_3$ o $-SO_2CH_3$,
- 10 xvi) $-NR^aR^b$ (donde R^a es $-H$ o $-CH_3$ y R^b es $-H$ o $-CH_3$), y
- xvii) 4-morfolinilo; y

R^6 se selecciona del grupo conformado por:

- i) -alquilo inferior,
- ii) -ciclopropilo o ciclobutilo,
- 15 iii) -fenilo o fenilo sustituido por cloro, $-OCH_3$ o ciano,
- iv) 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido o 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),
- v) $-NR^c_2$ (donde R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$,
- 20 $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

vi) -una piperazina sustituida de fórmula:



, en la que

R se selecciona del grupo conformado por:

- a) hidrógeno,
- 25 b) alquilo inferior,
- c) $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$ o 4-tetrahidro-2H-tiopiraniilo-1,1-dióxido,

- d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (donde R^d es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),
- 5 e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (donde R^e es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{R}^f$ (donde R^f es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), $-\text{COCH}_2-\text{R}^g$ (donde R^g es $-\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-metilpirrolidinilo}))$),
- 10 f) $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (donde R^h es alquilo inferior sustituido o no sustituido, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo sustituido o no sustituido, donde n es 0 ó 1, $-\text{NH}$ -cicloalquilo, $-\text{N}(\text{alquilo inferior})_n$ donde n es 1 ó 2; $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-heteroarilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo mono- o di-sustituido donde n es 0 ó 1, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ heteroarilo sustituido o no sustituido, $-\text{NH}$ arilo mono- o di-sustituido, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ heterociclo donde n es 0 ó 1, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ donde n es 2 ó 3, $-(\text{CH}_2)_n$ heterociclo sustituido o no sustituido donde n es 1 ó 2 o $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ heteroarilo mono- o di-sustituido,
- 15
- 20
- 25

g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (donde R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-\text{CF}_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

h) $-\text{COR}^j$ (donde R^j es alquilo inferior que está sustituido o no sustituido, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y

i) heteroarilo o heterociclo sustituido o no sustituido;

vii) una piperidina sustituida de fórmula:



, en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o 4-tetrahidro-2H-tiopiraniolo-1,1-dióxido,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (donde R^d es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),

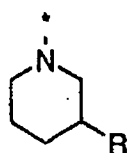
- CH₂CH₂CH₂R^e (donde R^e es -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CO-R^f (donde R^f es -CH₃, -CH₂CH₃, 5
ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), -COCH₂-R^g (donde R^g es H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o -N(CH₃)-(3-(1-metilpirrolidinilo))),
- 10 -CH₂-CO-R^h (donde R^h es alquilo inferior sustituido o no sustituido, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -(CH₂)_n-heteroarilo, donde n es 0 ó 1; -NH-alquilo inferior, -NH-cicloalquilo, -N (alquilo inferior)_n donde n es 1 ó 2, -NHCH₂C(OH)CH₂OH, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -
- 15 N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₃, -CH₂CH₂CH₂SO₂NH₂, -N(CH₂CH₃)heteroarilo, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NH(CH₂)_n heteroarilo mono- o di-sustituido donde n es 0 ó 1, -NHCH₂CH₂
- 20 heteroarilo sustituido o no sustituido, -NH arilo mono- o di-sustituido, -NH(CH₂)_n heterociclo donde n es 0 ó 1, -NH(CH₂)_n-OH donde n es 2 ó 3, heterociclo sustituido o no sustituido o -N(CH₂CH₃) heteroarilo mono- o di-sustituido,
- 25 -SO₂Rⁱ (donde Rⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, -CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-
- 30 (4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

-COR^j (donde R^j es alquilo inferior, cicloalquilo, 2-tetrahydrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

heteroarilo o heterociclo sustituido o no sustituido,

-NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-NHCONHCH₃, -NHCOO alquilo inferior, -NHCHCH₃, -NHCO alquilo inferior, -NH(CH₂)_n-SO₂-CH₃ donde n es 0-2, -NH(CH₃)SO₂CH₃, (1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-dietyl-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂ o -NHCH₂CH₂SO₂CH₃ y

viii) -una piperidina sustituida de fórmula:



donde R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂

donde alquilo inferior es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo a la reivindicación 1, donde

X, Y y Z son carbono o nitrógeno,
con la condición de que al menos uno de X, Y y Z es
5 nitrógeno;

V₁ y V₂ se seleccionan del grupo conformado por halógeno,
acetileno, ciano, trifluormetilo y nitro;

R¹ y R² son H o CH₃,
con la condición de que R¹ y R² no sean ambos H;

10 R³ es -H o -C(=O)-R⁶;

R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃ o -OCH(CH₃)₂;

R⁵ se selecciona del grupo conformado por:

-H

-halógeno,

15 -CH₃,

-CF₃,

-OCH₃ o -COCH₂CH₃,

-C(CH₃)₂,

-CN,

20 -C(CH₃)₃,

-C(CH₃)₂OR (donde R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),

-C(CH₃)₂CH-OR (donde R es -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃),

-C(CH₃)₂CN,

-C(CH₃)₂COR (donde R es -CH₃),

25 -C(CH₃)₂COOR (donde R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),

-C(CH₃)₂CONR^aR^b (donde R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃),

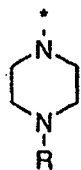
-SCH₃ o -SO₂CH₃,

$-NR^aR^b$ (donde R^a es $-H$ o $-CH_3$ y R^b es $-H$ o $-CH_3$) y 4-morfolinilo;

y R^6 se selecciona del grupo conformado por:

- i) -alquilo inferior,
- 5 ii) -ciclopropilo o ciclobutilo,
- iii) -fenilo o fenilo sustituido por cloro, OCH_3 o ciano,
- iv) 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1, 1-dióxido o 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),
- 10 v) $-NR^c_2$ (donde R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

vi) una piperazina sustituida de fórmula:



donde R se selecciona del grupo conformado por:

- 15 a) hidrógeno,
- b) alquilo inferior,
- c) $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$ o 4-tetrahidro-2H-tiopirranilo-1,1-dióxido,
- d) $-CH_2CH_2R^d$ (donde R^d es $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),
- 20 e) $-CH_2CH_2CH_2R^e$ (donde R^e es $-OH$, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CN$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (donde R^f es $-CH_3$, CH_2CH_3 , ciclopropilo,
- 25

fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), -
COCH₂-R^g (donde R^g es -H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -
NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol),
4-morfolinilo o -N(CH₃)-(3-(1-metilpirrolidinilo))),

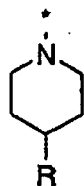
- 5 f) -CH₂-CO-R^h (donde R^h es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH-
CH₂CH(CH₃)₂, -NHCH₂CF₃, -NH-ciclopropilo, -NH-ter-butilo, -
NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂,
-N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NH-
CH₂CH₂OCH₃, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-
10 (piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-
morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-
dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-
oxopiperazinilo),

- 15 g) -SO₂Rⁱ (donde Rⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-
metilfenilo, 4-propilfenilo, CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo,
-NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-
pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-
4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-
oxopiperazinilo)),

- 20 h) -COR^j (donde R^j es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 2-tetra-
hidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃,
-N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo,
1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-
oxopiperazinilo)) y

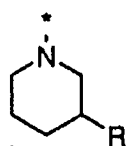
- 25 i) 4-tetrahidro-2H-tiopiranilo-1,1-dióxido, 4-piperidinil-
1-acetilo, 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida o 3-tetra-
hidro-tiofenilo-1,1-dióxido;

vii) una piperidina sustituida de fórmula:



- donde R es -H, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-(1-piperazinilo), CH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂,
 5 -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-diethyl-1-piperidinilcarboxamida),
 10 -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o 4-hidroxipiperidina y

- 15 viii) una piperidina sustituida de fórmula:



donde R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂

donde alquilo inferior es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

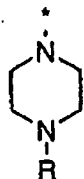
- 20 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

3. Los compuestos de las reivindicaciones 1 o 2 donde V₁ y V₂ son cloro.

4. Los compuestos de la reivindicación 3 donde R^3 es -
 $C(=O)-R^6$ y R^6 es seleccionado del grupo conformado por

- i) -alquilo inferior
- ii) -ciclopropilo, ciclobutilo,
- 5 iii) -fenilo o fenilo sustituido por cloro, OCH_3 o ciano,
- iv) -4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo,
 4-tiomorfolinilo, o 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-(1,4-
 diazepinil-5-oxo),
- v) $-NR^c_2$ (donde R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, -
 10 $CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

vi) -una piperazina sustituida de fórmula:

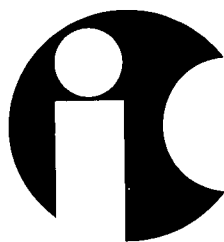


donde R se selecciona del grupo conformado por:

- a) hidrógeno,
- 15 b) alquilo inferior,
- c) $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$ o 4-tetrahidro-2H-
 tiopirranilo-1,1-dióxido,
- d) $-CH_2CH_2R^d$ (donde R^d es $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-$
 CH_2OCH_3 , $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$,
 20 $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 1-
 pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),
- e) $-CH_2CH_2CH_2R^e$ (en el que R^e es $-OH$, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2-$
 CH_2CH_3 , $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CN$, $-N(CH_3)_2$, 1-
 pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo,
 25 $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (donde
 R^f es $-CH_3$, CH_2CH_3 , ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-

- tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo), $-\text{COCH}_2\text{-R}^g$ (donde R^g es $-\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-metilpirrolidinilo}))$,
- 5 f) $-\text{CH}_2\text{-CO-R}^h$ (donde R^h es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH-ciclopropilo}$, $-\text{NH-ter-butilo}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),
- 10 g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (donde R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, CF_3 , 2-tienilo, 3-tienilo, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),
- 15 h) $-\text{COR}^j$ (donde R^j es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y
- 20 i) 4-tetrahidro-2H-tiopiranilo-1,1-dióxido, 4-piperidinil-1-acetilo, 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida, o 3-tetrahidro-tiofenilo-1,1-dióxido;
- 25

vii) -una piperidina sustituida de fórmula:



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. 10-36293

54. TÍTULO 3/3

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

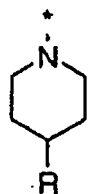
71. SOLICITANTE _____

DOMICILIO _____

74. APODERADO _____

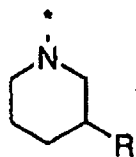
22. BOGOTÁ, D.C., _____

• PATENTE
• DE
INVENCIÓN
10-36293
3/b



Donde R es H, COOCH₃, COOCH₂CH₃, CONH₂, -OH, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-(1-piperazinilo), CH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), NH₂, NHCOCH₃, NHCOCH₂NH₂, NHCOCH₂NHCH₃,
 5 NHCOCH₂N(CH₃)₂, NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)), NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), NHCOCH₂-(1-piperidinacarboxamida), NHCOCH₂-(N,N-diethyl-1-piperidinilcarboxamida), NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)),
 10 NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)), NHCON(CH₃)₂, NHCSNHCH₃, NHCSNHPh, NHCH₂CONH₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o 4-hidroxipiperidina y

viii) -una piperidina sustituida de fórmula:



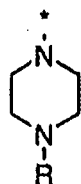
15

Donde R es -OH, CH₂OH, CH₂CH₂OH o C(O)NH₂

y donde alquilo inferior es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

5. El compuesto de la reivindicación 4 donde R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o
 20 -OCH(CH₃)₂ y R⁵ es -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂ o (donde R es H o CH₃), -C(CH₃)₂CH-OR (donde R es H o CH₃), -C(CH₃)₂CN o -C(CH₃)₂CO CH₃.

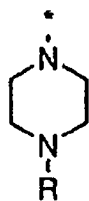
6. El compuesto de la reivindicación 5 donde R^6 es una piperazina sustituida de fórmula:



donde R es $-\text{CH}_2\text{COR}^h$.

7. El compuesto de la reivindicación 6 donde R^h es 4-
5 morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, NH_2 o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

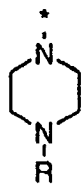
8. El compuesto de la reivindicación 5 donde R^6 es una piperazina sustituida de fórmula:



donde R es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$.

9. El compuesto de la reivindicación 3 donde R^d es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
10 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$ o CF_3 .

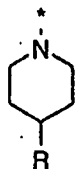
10. El compuesto de la reivindicación 5 donde R^6 es una piperazina sustituida de fórmula:



donde R es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$.

11. El compuesto de la reivindicación 9 donde R^e es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$
15 o $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

12. El compuesto de la reivindicación 5 donde R⁶ es una piperidina sustituida de fórmula



Donde R es 4-tetrahidro-2H-tiopirani-1,1-dióxido, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o -CH₂COR^h donde R^h es NH₂,

13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
- [(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- rac-[(4S*,5R*)-2-(6-ter-butil-2-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]-metanona y
 4-[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona.

10 14.Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por:

rac-[(4S*,5R*)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 15 2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,
 [2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona,
 20 ácido 4-[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico dimetilamida,
 N-(2-(4-[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-acetamida,
 25 1-{4-[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,
 30 [(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-metanona,

[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

2-[4-[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida y

[1,4']bipiperidinil-1'-il-[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,

10 15.Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,

15 [2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,

[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,

20 [2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona,

[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,

25 [2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,

30 1-[1-[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il]-[1,4]diazepan-5-ona,

[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,

amida de ácido 1-[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico y
5 amida de ácido 1-[2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-3-carboxílico.

10 16. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

15 rac-[(4S*,5R*)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-

20 [4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-N-ter-butil-2-[4-[(4S*,5R*)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida,

25 rac-2-[4-[(4S*,5R*)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona,

rac-4-[4-[(4S*,5R*)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-

30 butironitrilo,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfonil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

- rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metil-sulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
- rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
- rac*-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dietoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- rac*-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-2-metil-sulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida,
- rac*-[(4S*,5R*)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 1-[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona,
- y
- 1-(1-[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-[1,4]diazepan-5-ona.

17. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por
- [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,

- [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona, amida de ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico,
- 5 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 10 4-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,
- [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-
- 15 (3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- (2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
- 20 (4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida y
- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(tiazol-2-ilamino)-etanona.
- 25 18. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por
- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ona,
- 30 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona,

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-acetamida,
- dimetilamida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- 10 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-tetrazol-1-il-etanona,
- 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionamida,
- 15 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-propionamida
- 20 y
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-acetamida.
- 25

19. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

- [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,
- 30 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(4-metil-tiazol-2-il)-etanona,

ter-butil éster de ácido 9-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxílico,

- 5 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-metanona,
2-(9-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
10 3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-acetamida,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
amida de ácido 3-(4-[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimi-
15 din-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-propano-1-sulfónico,
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-
piperidin-1-il-metanona,
20 2-[1-[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperidin-4-il]-acetamida y
[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-
25 metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona.

20. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

- rac-[(4S*,5R*)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-
30 [4-(1,2-dihidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,

- [(4S,5R)-2-(2-ter-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
5 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
10 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
15 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-iso-propil-piperazin-1-il)-metanona y
20 [1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona.
- 25 21.Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,
30 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona,

- clorhidrato de ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético,
 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furano-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
 5 dimetilamida de ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,
 10 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-etanona,
 15 4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona,
 1-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-[1,4]diazepan-5-ona,
 20 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona y
 25 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona.

22. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

- 30 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-metanona,

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,
1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
5 [1,4]diazepan-5-ona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(R)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona,
10 -{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,3-dihidroxi-propil)-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
15 piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida,
N-ter-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
20 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il)-metanona,
25 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona y
4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona.
30

23.Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

- 4-[4-(2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetil)-piperazin-1-il]-benzoni-trilo,
- 5 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-acetamida,
- 10 4-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-piperazin-2-ona,
- 15 4-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-metil-piperazin-2-ona,
- [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,4-dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 20 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-metanona,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona,
- 25 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida y
- 30 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-[1,4]dioxan-2-ilmetil-acetamida.

24. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

- [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 5 terbutil éster de ácido {(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-carbámico,
- 10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-tiazol-5-il-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida,
- 15 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-fenil-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida,
- 20 (3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,
- N-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-oxalamida,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-metanona
- 30 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona y

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida.

25. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

Etil éster de ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico,

10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,

1-azetidin-1-il-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

15 imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida,

20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,

2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,

25 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-

30 cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona,

- 5 (2-hidroxi-etil)-amida de ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico y
- 10 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona.

26. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

- 15 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida,
- 20 4-(2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il)-acetil)-piperazin-2-ona,
- 25 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-acetamida,
- 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-metil-piridin-3-il)-acetamida,
- 30 2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,

2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-etil-N-piridin-3-il-acetamida,
2-(4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-acetamida,
5 ter-butilamida de ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-2-carboxílico,
10 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-mor-
15 folin-4-il-piperidin-1-il)-metanona y
N-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida.

27.Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del
20 grupo conformado por
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
25 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-metil-metanosulfonamida,
30 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida,

[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etilamino)-piperidin-1-il]-metanona,
Metil éster de ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético,
2-(1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona,
10 2-(1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-N,N-dimetil-acetamida,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-di-etilamino-piperidin-1-il]-metanona,
15 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-piperidin-1-il}-metanona y
2-(1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida
20

28. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

1-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-metil-urea,
25 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
30 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(piperazina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,

- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metilsulfanil-propan-1-ona,
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metanosulfonil-propan-1-ona,
5 (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
10 (2-metanosulfonil-etil)-metil-amida de ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
15 (2-hidroxil-etil)-amida de ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
20 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etoxi)-piperidin-1-il]-metanona y
rac-4-[(4S*,5R*)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona.
25

29. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionada del grupo conformado por
rac-[(4S*,5R*)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
30

- 4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida,
- 5 *rac*-1-{1-[(4S*,5R*)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,
- 10 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-acetamida,
- 15 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,
- ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- 20 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- metil-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico y
- 30 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida.

30. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-ilmetil-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-furan-2-ilmetil-acetamida,
- ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-3-il-acetamida,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,
- dimetilamida de ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-sulfónico,
- (2-hidrox-etil)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico y

(2-hidroxietil)-metilamida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carboxílico.

31. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por
- 5 bis-(2-metoxietil)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carboxílico,
- ter-butil éster de ácido (1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-
- 10 dihidroimidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-carbámico,
- (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-metanona,
- 15 Ter-butil éster de ácido 4-([(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-amino)-piperidina-1-carboxílico,
- (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida de ácido (4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-clorofenil)-
- 20 4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carboxílico,
- etilanida de ácido 4-([(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-amino)-piperidina-1-carboxílico,
- (1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido (4S,5R)-2-
- 25 (6-ter-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carboxílico,
- 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona,
- 30 Metil éster de ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxipiridin-3-il)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

- ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
- 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionamida,
- 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionitrilo,
- 10 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-isopropil-urea,
- 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-piridin-3-il-urea y
- 15 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-ter-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ilamino}-acetamida.

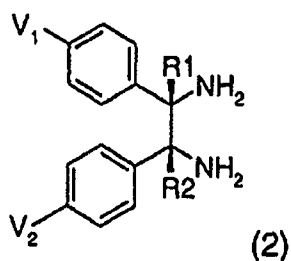
32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto
20 de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

33. Un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para el uso como medicamento.

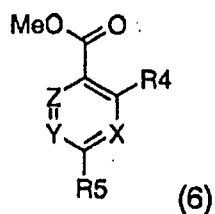
34. Un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31
25 para el uso como medicamento en el tratamiento del cáncer.

35. Un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para el uso como medicamento en el tratamiento de tumores sólidos.

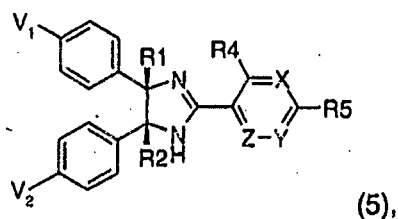
36. Un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para el uso como medicamento en el tratamiento de tumores de seno, pulmón y próstata.
- 5 37. El uso de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento del cáncer.
38. El uso de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de tumores sólidos.
- 10 39. El uso de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 31 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de tumores de seno, colon, pulmón y próstata.
- 15 40. El proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, donde un compuesto de fórmula (2)



Reacciona con un compuesto de fórmula (6)



para producir un compuesto de fórmula (5)



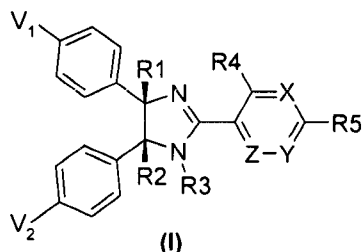
Y dicho compuesto de fórmula (5) reacciona a continuación con fosgeno en la presencia de una base seguida de la reacción subsiguiente con un grupo R³-amino apropiado, para producir los compuestos de fórmula (I), y donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V₁, V₂, X, Y y Z tienen los significados dados en la reivindicación 1.

41. Los compuestos novedosos, procesos, formulaciones y usos sustancialmente como están descritos previamente acá mismo.

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN**

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula



en la que X, Y y Z son carbono o nitrógeno,

5 con la condición de que por lo menos uno de X, Y y Z sea nitrógeno;

V₁ y V₂ se eligen entre el grupo formado por halógeno, acetileno, ciano, trifluormetilo y nitro;

R¹ y R² son -H o -CH₃,

10 con la condición de que R¹ y R² no sean ambos -H;

R³ es -H o -C(=O)-R⁶;

R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃ o -OCH(CH₃)₂;

R⁵ se elige entre el grupo formado por:

i) -H

15 ii) -halógeno,

iii) -CH₃,

iv) -CF₃,

v) -OCH₃ o -COCH₂CH₃,

vi) -C(CH₃)₂,

20 vii) -ciano,

viii) -C(CH₃)₃,

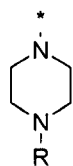
ix) -C(CH₃)₂-OR (en el que R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),

x) -C(CH₃)₂CH-OR (en el que R es -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₂-CH₂OCH₃),

- xi) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$,
- xii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COR}$ (en el que R es $-\text{CH}_3$),
- xiii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}$ (en el que R es $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
- xiv) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONR}^a\text{R}^b$ (en el que R^a es $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$ y R^b es $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$),
- xv) $-\text{SCH}_3$ o $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
- xvi) $-\text{NR}^a\text{R}^b$ (en el que R^a es $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$ y R^b es $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$) y
- xvii) 4-morfolinilo; y

R^6 se elige entre el grupo formado por:

- i) -alquilo inferior,
- ii) -ciclopropilo o ciclobutilo,
- iii) -fenilo o fenilo sustituido por cloro, $-\text{OCH}_3$ o ciano,
- iv) 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido o 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),
- v) $-\text{NR}^c_2$ (en el que R^c es hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$),
- vi) una piperazina sustituida de la fórmula:

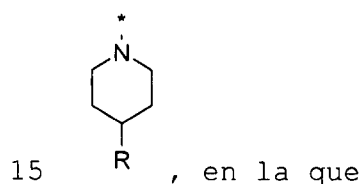


, en la que

- R se elige entre el grupo formado por:
 - a) hidrógeno,
 - b) alquilo inferior,
 - c) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o 4-tetrahidro-2H-tio-piraniilo-1,1-dióxido,
 - d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (en el que R^d es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$,

- CON(CH₃)₂, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo)),
- e) -CH₂CH₂CH₂R^e (en el que R^e es -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂-CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC-(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CO-R^f (en el que R^f es -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), -COCH₂-R^g (en el que R^g es -H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o -N(CH₃)-(3-(1-metilpirrolidinilo))),
- f) -CH₂-CO-R^h (en el que R^h es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -(CH₂)_n heteroarilo sustituido o sin sustituir, en el que n es el número 0 ó 1, -NH-cicloalquilo, -N-(alquilo inferior)_n en el que n es el número 1 ó 2; -NHCH₂C(OH)CH₂OH, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂-CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₂CH₂OH, -NH(CH₂OH)(CH₃)CH₃, -CH₂-CH₂CH₂SO₂NH₂, -N(CH₂CH₃)-heteroarilo, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, heteroarilo mono- o di-sustituido por -NH(CH₂)_n en el que n es el número 0 ó 1, -NHCH₂CH₂ heteroarilo sustituido o sin sustituir, -NH arilo mono- o di-sustituido, -NH(CH₂)_n-heterociclo, en el que n es el número 0 ó 1, -NH(CH₂)_n-OH en el que n es el número 2 ó 3, -(CH₂)_n heterociclo sustituido o sin sustituir, en el que n es el número 1 ó 2 o -N(CH₂CH₃)heteroarilo mono- o di-sustituido),

- g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (en el que R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-\text{CF}_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),
- h) $-\text{COR}^j$ (en el que R^j es alquilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y
- i) heteroarilo o heterociclo sustituido o sin sustituir;
- vii) una piperidina sustituida de la fórmula:

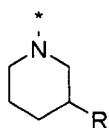


- R es hidrógeno, alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (en el que R^d es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (en el que R^e es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{R}^f$ (en el que R^f es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o

- 3-furanilo), $-\text{COCH}_2\text{-R}^g$ (en el que R^g es H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-(3-(1-metilpirrolidinilo))}$),
- 5 $-\text{CH}_2\text{-CO-R}^h$ (en el que R^h es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarilo}$, en el que n es el número 0 ó 1; $-\text{NH}$ -alquilo inferior, $-\text{NH}$ -cicloalquilo, $-\text{N}(\text{alquilo inferior})_n$ en el que n es el número 1 ó 2, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$,
- 10 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{heteroarilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{ heteroarilo mono- o di-sustituido}$, en el que n es el número 0 ó 1, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$
- 15 $\text{heteroarilo sustituido o sin sustituir}$, $-\text{NH arilo mono- o di-sustituido}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, en el que n es el número 0 ó 1, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ en el que n es el número 2 ó 3, $\text{heterociclo sustituido o sin sustituir}$; o $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{heteroarilo mono- o di-sustituido por}$;
- 20 $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (en el que R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-\text{CF}_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-
- 25 $\text{oxopiperazinilo})$);
- $-\text{COR}^j$ (en el que R^j es alquilo inferior, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo,

1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),
heteroarilo o heterociclo sustituido o sin sustituir,
-NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCO-
5 CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂,
-NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)),
-NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-NHCONHCH₃,
-NHCOO-alquilo inferior, -NHCHCH₃, -NHCO-alquilo infe-
rior, -NH(CH₂)_n-SO₂-CH₃ en el que n es un número 0-2,
10 -NH(CH₃)SO₂CH₃, (1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-
dietil-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxi-
piperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)),
-NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂ o
-NHCH₂CH₂SO₂CH₃ y

15 viii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la fórmula (I), según la reivin-
20 dicación 1, en la que

X, Y y Z son carbono o nitrógeno,
con la condición de que por lo menos uno de X, Y y Z sea
nitrógeno;

V₁ y V₂ se eligen entre el grupo formado por halógeno,
25 acetileno, ciano, trifluormetilo y nitro;

R¹ y R² son -H o -CH₃,

con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos $-H$;

R^3 es $-H$ o $-C(=O)-R^6$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

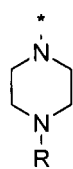
R^5 se elige entre el grupo formado por:

- 5 $-H$
 $-halógeno$,
 $-CH_3$,
 $-CF_3$,
 $-OCH_3$ o $-COCH_2CH_3$,
- 10 $-C(CH_3)_2$,
 $-CN$,
 $-C(CH_3)_3$,
 $-C(CH_3)_2-OR$ (en el que R es $-H$, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$),
 $-C(CH_3)_2CH-OR$ (en el que R es $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2-$
- 15 CH_2OCH_3),
 $-C(CH_3)_2CN$,
 $-C(CH_3)_2COR$ (en el que R es $-CH_3$),
 $-C(CH_3)_2COOR$ (en el que R es $-H$, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$),
 $-C(CH_3)_2CONR^aR^b$ (en el que R^a es $-H$ o $-CH_3$ y R^b es $-H$ o $-CH_3$),
- 20 $-SCH_3$ o $-SO_2CH_3$,
 $-NR^aR^b$ (en el que R^a es $-H$ o $-CH_3$ y R^b es $-H$ o $-CH_3$) y
 $-4-morfolinilo$; y
 R^6 se elige entre el grupo formado por:
- i) $-alquilo$ inferior,
- 25 ii) $-ciclopropilo$ o $-ciclobutilo$,
iii) $-fenilo$ o $-fenilo$ sustituido por cloro, $-OCH_3$ o ciano,

iv) 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido o 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),

v) $-NR^c_2$ (en el que R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$,
5 $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

vi) una piperazina sustituida de la fórmula:

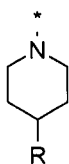


, en la que

R se elige entre el grupo formado por:

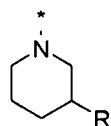
- a) hidrógeno,
- 10 b) alquilo inferior,
- c) $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$ o 4-tetrahidro-2H-tio-
piranilo-1,1-dióxido,
- d) $-CH_2CH_2R^d$ (en el que R^d es $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-$
 CH_2OCH_3 , $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$,
15 $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirro-
lidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo)),
- e) $-CH_2CH_2CH_2R^e$ (en el que R^e es $-OH$, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2-$
 CH_2CH_3 , $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CN$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-pi-
peridinilo, 4-morfolinilo, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC-$
20 $(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (en el que R^f es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,
ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o
3-furanilo), $-COCH_2-R^g$ (en el que R^g es $-H$, $-NHCH_2CH_2OH$,
 $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(pipe-
ridinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-N(CH_3)-(3-(1-metil-$
25 $pirrolidinilo))$),

- f) $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (en el que R^h es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH}-\text{ciclopropilo}$, $-\text{NH}-\text{tert-butilo}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),
- 10 g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (en el que R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, CF_3 , 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),
- 15 h) $-\text{COR}^j$ (en el que R^j es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y
- 20 i) 4-tetrahidro-2H-tiopiranilo-1,1-dióxido, 4-piperidinil-1-acetilo, 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida o 3-tetrahidro-tiofenilo-1,1-dióxido;
- vii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es -H, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-(1-piperazinilo), CH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-dietyl-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o 4-hidroxipiperidina y

viii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂ y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

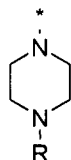
3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que V₁ y V₂ son cloro.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R³ es -C(=O)-R⁶ y R⁶ se elige entre el grupo formado por

- i) -alquilo inferior,
- ii) -ciclopropilo, ciclobutilo,
- iii) -fenilo o fenilo sustituido por cloro, OCH₃ o ciano,
- iv) -4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, o 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo),

v) $-NR^c_2$ (en el que R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

vi) una piperazina sustituida de la fórmula:



5 en la que R se elige entre el grupo formado por:

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

c) $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$ o 4-tetrahidro-2H-tiopirani-1,1-dióxido,

10 d) $-CH_2CH_2R^d$ (en el que R^d es $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),

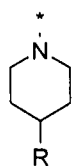
e) $-CH_2CH_2CH_2R^e$ (en el que R^e es $-OH$, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CN$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (en el que R^f es $-CH_3$, CH_2CH_3 , ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), $-COCH_2-R^g$ (en el que R^g es $-H$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-N(CH_3)-(3-(1-metilpirrolidinilo))$),

20

f) $-CH_2-CO-R^h$ (en el que R^h es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CF_3$, $-NH$ -ciclopropilo, $-NH$ -tert-butilo, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-NH$ -

25

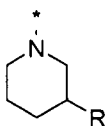
- CH₂CH₂OCH₃, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),
- 5 g) -SO₂Rⁱ (en el que Rⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),
- 10 h) -COR^j (en el que R^j es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 2-tetrahidrofurano, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) y
- 15 i) 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido, 4-piperidinil-1-acetilo, 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida o 3-tetrahidro-tiofenilo-1,1-dióxido;
- 20 vii) una piperidina sustituida de la fórmula:



- en la que R es -H, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-(1-piperazinilo), CH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpi-
- 25

perazinilo)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-dietyl-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o 4-hidroxipiperidina y

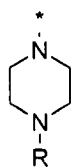
viii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o -OCH(CH₃)₂ y R⁵ es -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂ OR (en el que R es H o CH₃), -C(CH₃)₂ CH-OR (en el que R es H o CH₃), -C(CH₃)₂CN o -C(CH₃)₂COCH₃.

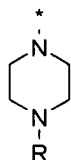
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁶ es una piperazina sustituida de la fórmula:



en la que R es -CH₂COR^h.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, NH₂ o N(CH₃)₂.

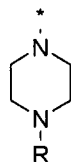
8. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁶ es una piperazina sustituida de la fórmula:



en la que R es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R^d es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$ o CF_3 .

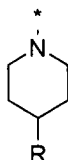
10. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^6 es una piperazina sustituida de la fórmula:



en la que R es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$.

11. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^e es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ o $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

12. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^6 es una piperidina sustituida de la fórmula



en la que R es 4-tetrahidro-2H-tiopiraniolo-1,1-dióxido, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o $-\text{CH}_2\text{COR}^h$, en el que R^h es NH_2 .

13. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

2-(4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida,

- [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 10 rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-2-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 15 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona y
- 20 4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-
- 5 [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,
- [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fe-
- 10 nil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona,
- dimetilamida del ácido 4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,
- 15 N-(2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida,
- 1-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,
- 20 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-metanona,
- [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fe-
- 25 nil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida y

[1,4']bipiperidinil-1'-il-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona.

15. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,

[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,

15 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,

[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,

20 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,

[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,

1-{1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
amida del ácido 1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico y
10 amida del ácido 1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-3-carboxílico.

16. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

15 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
20 rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-N-tert-butil-2-[4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida,
25

- rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-
4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona,
rac-4-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-
5 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsul-
fanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-
[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
10 rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metil-
sulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-2-ona,
rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-morfo-
lin-4-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
15 carbonil]-piperazin-2-ona,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dietoxi-pirimi-
din-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-meta-
nosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-2-metil-
20 sulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il}-acetamida,
25 rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-
(S)-2,3-dihidroxi-propil]-piperazin-1-il]-metanona,

1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona y

1-{1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona.

17. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona, amida del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

4-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
- (2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-acetamida y
10 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(tiazol-2-ilamino)-etanona.

18. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

15 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ona,
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona,
20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-acetamida,
25

- dimetilamida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-tetrazol-1-il-etanona,
- 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionamida,
- 10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-propionamida y
- 15 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-acetamida.

19. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,
- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(4-metil-tiazol-2-il)-etanona,
- 25

- 9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo, [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-metanona,
- 2-(9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-acetamida,
- 10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona, amida del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
- 15 imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico, rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperidin-1-il-metanona,
- 2-(1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-acetamida y
- 20 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona.
- 25 20. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,
[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,
- 10 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
- 15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 20 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona y

[1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona.

21. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre
5 el grupo formado por:

1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-dimetilamino-piperidin-1-il]-metanona,

clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético,

15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furano-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,

20 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-etanona,

- 4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona,
1-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-[1,4]diazepan-5-ona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona y
10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona.

22. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- 15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,
20 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(R)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona,
25

- {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,3-dihidroxi-propil)-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida,
N-tert-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-[2-(2-
15 hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il)-metanona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona y
4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona.
20

23. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- 4-[4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
25

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
5 (4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-
acetamida,
4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
10 piperidin-4-il}-piperazin-2-ona,
4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperidin-4-il}-1-metil-piperazin-2-ona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-
15 cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,4-
dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-
cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(1,1-
dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-metanona,
20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il}-1-piperidin-1-il-etanona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
25 piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida y
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il}-N-[1,4]dioxan-2-ilmetil-acetamida.

24. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidro-
xi-pirrolidin-1-il)-metanona,
{(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-pirrolidin-3-il}-carbamato de tert-butilo,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il}-N-tiazol-5-il-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il}-N-fenil-acetamida,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida,
(3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-
piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihi-
dro-imidazol-1-il]-metanona,
N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
pirrolidin-3-il}-oxalamida,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-metanona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona y
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida.

10 25. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

(1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo,

15 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,

1-azetidin-1-il-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

20 imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,

2-(4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona,
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico y
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona.

26. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona,

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-acetamida,
- 4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-acetamida,
- 10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metil-piridin-3-il)-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,
- 15 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-etil-N-piridin-3-il-acetamida,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-acetamida,
- tert-butilamida del ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-2-carboxílico,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona y

N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida.

27. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,

N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-metil-metanosulfonamida,

N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etilamino)-piperidin-1-il]-metanona,

{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,

2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-di-etilamino-piperidin-1-il)-metanona,

10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-piperidin-1-il)-metanona y
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida.

28. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-metil-urea,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-(piperazina-1-carbonil)-piperidin-1-il)-metanona,

- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metilsulfanil-propan-1-ona,
- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metanosulfonil-propan-1-ona,
- (2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-
- 10 carboxílico,
- (2-metanosulfonil-etil)-metil-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
- 15 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
- 20 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etoxi)-piperidin-1-il]-metanona y
- rac-4-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona.
- 25

29. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida,
- 10 rac-1-{1-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,
- 1-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,
- 15 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-acetamida,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,
- 20 ((S)-3,4-dihidroxi-butyl)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)metanona,

((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amida del ácido

5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
y

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
10 piperazin-1-il}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida.

30. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
15 piperazin-1-il}-N-piridin-3-ilmetil-acetamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-1-il}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
20 piperazin-1-il}-N-furan-2-ilmetil-acetamida,

ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético,

25 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida,

- 2-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-N-piridin-3-il-acetamida,
- 2-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona,
- 2-(1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,
- 10 dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-sulfónico,
- (2-hidroxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-
- 15 dihidro-imidazol-1-carboxílico y
- (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico.

31. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre

20 el grupo formado por:

- bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
- {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbamato de tert-butilo,
- 25

(4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,

4-[[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo,

(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

10 etilamida del ácido 4-[[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino)-piperidina-1-carboxílico,

(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

15 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona,

1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxilato de metilo,

20 ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

25 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionamida,

- 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionitrilo,
- 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-isopropil-urea,
- 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-piridin-3-il-urea y
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ilamino}-acetamida.

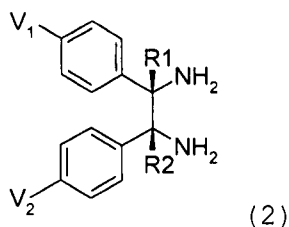
32. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 31, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

33. Un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 31 para el uso como medicamento.

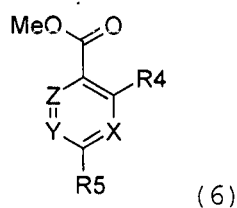
34. Un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 31 para el uso como medicamento destinado al tratamiento del cáncer, en particular de tumores sólidos, más en particular tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.

35. El uso de un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 31 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento del cáncer, en particular de tumores sólidos, más en particular tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.

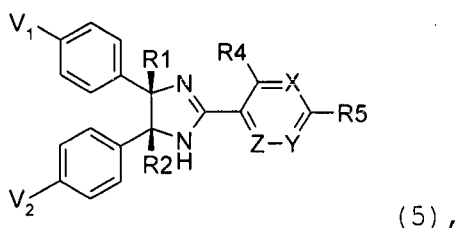
36. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (2)



5 con un compuesto de la fórmula (6)



para obtener un compuesto de la fórmula (5)

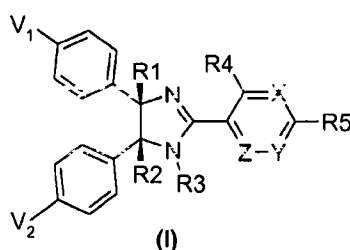


y dicho compuesto de la fórmula (5) se hace reaccionar después con fosgeno en presencia de una base, posteriormente tiene lugar una reacción con un grupo amina R³ apropiado, obteniéndose los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, V₁, V₂, X, Y y Z tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

15 37. Los nuevos compuestos, procesos, formulaciones y usos, sustancialmente tal como se han descrito.

Claims:

1. A compound of the formula



5

wherein X, Y and Z are carbon or nitrogen,
with the proviso that at least one of X, Y and Z is nitrogen;

10 V_1 and V_2 are selected from the group consisting of halogen, acetylene, cyano, trifluoromethyl and nitro;

R^1 and R^2 are -H or -CH₃,
with the proviso that R^1 and R^2 are not both -H;

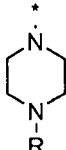
15

R^3 is -H or -C(=O)-R⁶;

R^4 is -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃, or -OCH(CH₃)₂;

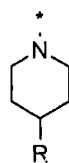
20 R^5 is selected from the group consisting of:

- i) -H
- ii) -halogen,
- iii) -CH₃,
- iv) -CF₃,
- 25 v) -OCH₃ or -COCH₂CH₃,
- vi) -C(CH₃)₂,
- vii) -cyano,
- viii) -C(CH₃)₃,
- ix) -C(CH₃)₂-OR (where R is -H, -CH₃ or -CH₂CH₃),

- x) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH-OR}$ (where R is -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH or -CH₂CH₂OCH₃),
 xi) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$,
 xii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COR}$ (where R is -CH₃),
 xiii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}$ (where R is -H, -CH₃, or -CH₂CH₃),
 5 xiv) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONR}^a\text{R}^b$ (where R^a is -H or -CH₃ and R^b is -H or -CH₃),
 xv) $-\text{SCH}_3$ or $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
 xvi) $-\text{NR}^a\text{R}^b$ (where R^a is -H or -CH₃ and R^b is -H or -CH₃), and
 xvii) 4-morpholinyl; and
- 10 R⁶ is selected from the group consisting of:
 i) -lower alkyl,
 ii) -cyclopropyl or cyclobutyl,
 iii) -phenyl or phenyl substituted by chloro, -OCH₃ or cyano,
 iv) 4-morpholinyl, 1-(3-oxopiperazinyl), 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, 4-
 15 thiomorpholinyl-1,1-dioxide or 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo),
 v) $-\text{NR}^c_2$ (wherein R^c is hydrogen, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃
 or -CH₂CH(OH)CH₂OH),
 vi) -a substituted piperazine of the formula:
- 20 , wherein
- R is selected from the group consisting of:
 a) hydrogen,
 b) lower alkyl,
 c) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ or 4-tetrahydro-2H-
 25 thiopyranyl-1,1-dioxide,
 d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (wherein R^d is -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃,
 -CH₃, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₃)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NH₂,
 -NHCOCH₃, -NHSC₂H₅, -N(CH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 4-
 30 morpholinyl),

- e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (wherein R^e is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{R}^f$ (wherein R^f is $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, cyclopropyl, phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl or 3-furanyl), $-\text{COCH}_2-\text{R}^g$ (wherein R^g is $-\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 4-morpholinyl or $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-methylpyrrolidinyl}))$),
- 5 f) $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (wherein R^h is substituted or unsubstituted lower alkyl, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n$ substituted or unsubstituted heteroaryl where n is 0 or 1, $-\text{NH}$ cycloalkyl, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_n$ where n is 1 or 2, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{heteroaryl}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ mono- or di- substituted heteroaryl where n is 0 or 1, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ substituted or unsubstituted heteroaryl, $-\text{NH}$ mono- or di- substituted aryl, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ heterocycle where n is 0 or 1, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ where n is 2 or 3, $-(\text{CH}_2)_n$ substituted or unsubstituted heterocycle where n is 1 or 2 or $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ mono- or di- substituted heteroaryl),
- 10 15 20 g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (wherein R^i is $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, phenyl, 4-methylphenyl, 4-propylphenyl, $-\text{CF}_3$, 2-thienyl, 3-thienyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazinyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),
- 25 h) $-\text{COR}^j$ (wherein R^j is lower alkyl which is substituted or unsubstituted, cycloalkyl, 2-tetrahydrofuranyl, 2-thienyl, 3-thienyl, $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazinyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)), and
- 30 i) substituted or unsubstituted heteroaryl or heterocycle;

vii) a substituted piperidine of the formula:



, wherein

R is hydrogen, lower alkyl, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ or 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxide,

5

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (wherein R^d is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOOCH}_3$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 4-morpholinyl),

10

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (wherein R^e is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{R}^f$ (wherein R^f is $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, cyclopropyl, phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl or 3-furanyl), $-\text{COCH}_2-\text{R}^g$ (wherein R^g is H , $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 4-morpholinyl or $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-methylpyrrolidinyl}))$),

15

$-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (wherein R^h is substituted or unsubstituted lower alkyl, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n$ heteroaryl where n is 0 or 1 $-\text{NH}$ lower alkyl, $-\text{NH}$ cycloalkyl, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_n$ where n is 1 or 2, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{heteroaryl}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ mono- or di- substituted heteroaryl where n is 0 or 1, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ substituted or unsubstituted heteroaryl, $-\text{NH}$ mono- or di-substituted aryl, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ heterocycle where n is 0 or 1, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ where n is 2 or 3, substituted or unsubstituted heterocycle or $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ mono- or di- substituted heteroaryl,

20

25

30

- 180 -

-SO₂Rⁱ (wherein Rⁱ is -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, phenyl, 4-methylphenyl, 4-propylphenyl, -CF₃, 2-thienyl, 3-thienyl, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),

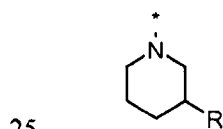
-COR^j (wherein R^j is lower alkyl, cycloalkyl, 2-tetrahydrofuranyl, 2-thienyl, 3-thienyl, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazinyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),

10

substituted or unsubstituted heteroaryl or heterocycle,

-NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂,
 15 -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂,
 -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetylpiperazinyl)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinyl)), -NHCOCH₂-NHCONHCH₃, -NHCOO lower alkyl,
 -NHCHCH₃, -NHCO lower alkyl, -NH(CH₂)_n-SO₂-CH₃ where n is 0-2,
 -NH(CH₃)SO₂CH₃, (1-piperidinecarboxamide), -NHCOCH₂-(1,1,1-diethyl-1-piperidinylcarboxamide), -NHCOCH₂-(1-(3-hydroxypiperidinyl)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinyl-4-methanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh,
 20 -NHCH₂CONH₂ or -NHCH₂CH₂SO₂CH₃ and

viii) -a substituted piperidine of the formula:



wherein R is -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, or -C(O)NH₂

and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

30 2. A compound of formula (I), according to claim 1, wherein

X, Y and Z are carbon or nitrogen,

with the proviso that at least one of X, Y and Z is nitrogen;

V₁ and V₂ are selected from the group consisting of halogen, acetylene, cyano, trifluoromethyl and nitro;

5

R¹ and R² are H or CH₃,

with the proviso that R¹ and R² are not both H;

R³ is -H or -C(=O)-R⁶;

10

R⁴ is -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃, or -OCH(CH₃)₂;

R⁵ is selected from the group consisting of:

-H

15

-halogen,

-CH₃,

-CF₃,

-OCH₃ or -COCH₂CH₃,

-C(CH₃)₂,

20

-CN,

-C(CH₃)₃,

-C(CH₃)₂OR (where R is -H, -CH₃ or -CH₂CH₃),

-C(CH₃)₂CH-OR (where R is -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH or -CH₂CH₂OCH₃),

-C(CH₃)₂CN,

25

-C(CH₃)₂COOR (where R is -CH₃),

-C(CH₃)₂COOR (where R is -H, -CH₃, or -CH₂CH₃),

-C(CH₃)₂CONR^aR^b (where R^a is -H or -CH₃ and R^b is -H or -CH₃),

-SCH₃ or -SO₂CH₃,

-NR^aR^b (where R^a is -H or -CH₃ and R^b is -H or -CH₃), and

30

-4-morpholinyl;

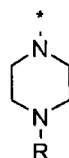
and R⁶ is selected from the group consisting of:

i) -lower alkyl,

ii) -cyclopropyl or cyclobutyl,

- iii) -phenyl or phenyl substituted by chloro, OCH₃ or cyano,
 iv) -4-morpholinyl, 1-(3-oxopiperazinyl), 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, 4-thiomorpholinyl-1,1-dioxide or 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo),
 v) -NR^c₂ (wherein R^c is hydrogen, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃
 5 or -CH₂CH(OH)CH₂OH),

vi) a substituted piperazine of the formula:



wherein R is selected from the group consisting of:

- 10 a) hydrogen,
 b) lower alkyl,
 c) -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH or 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxide,
 15 d) -CH₂CH₂R^d (wherein R^d is -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₂)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NH₂, -NHCOOCH₃, -NHSO₂CH₃, -N(CH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 4-morpholinyl),
 20 e) -CH₂CH₂CH₂R^e (wherein R^e is -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -CO-R^f (wherein R^f is -CH₃, CH₂CH₃, cyclopropyl, phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl or 3-furanyl), -COCH₂-R^g (wherein R^g is -H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃,
 25 -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 4-morpholinyl or -N(CH₃)-(3-(1-methylpyrrolidinyl))),
 f) -CH₂-CO-R^h (wherein R^h is -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCH₂CF₃, -NH-cyclopropyl, -NH-*tert*-butyl, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂,
 30 -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH,

-N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 1-(piperidinyl-3-carboxamide), 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl, 4-thiomorpholinyl-1,1-dioxide, 1-piperazinyl, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl),

5

g) -SO₂Rⁱ (wherein Rⁱ is -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, phenyl, 4-methylphenyl, 4-propylphenyl, CF₃, 2-thienyl, 3-thienyl, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazinyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),

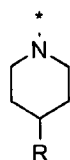
10

h) -CORⁱ (wherein Rⁱ is -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 2-tetrahydrofuranyl, 2-thienyl, 3-thienyl, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazinyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)), and

15

i) 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxide, 4-piperidinyl-1-acetyl, 4-piperidinyl-1-dimethylcarboxamide or 3-tetrahydro-thiophenyl-1,1-dioxide;

20 vii) a substituted piperidine of the formula:



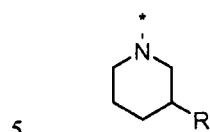
wherein R is -H, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-(1-piperazinyl), CH₂-(1-(3-oxopiperazinyl)), -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetylpiperazinyl)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinyl)), -NHCOCH₂-(1-piperidinecarboxamide), -NHCOCH₂-(N,N-diethyl-1-piperidinylcarboxamide), -NHCOCH₂-(1-(3-hydroxypiperidinyl)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinyl-4-methanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂,

25

30

1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-(4-methylpiperazinyl), 4-morpholinyl, 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo) or 4-hydroxypiperidine, and

viii) a substituted piperidine of the formula:



wherein R is -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH or -C(O)NH₂

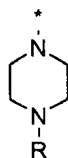
and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

10 3. The compound of claim 1 or 2 wherein V₁ and V₂ are chloro.

4. The compound of claim of claim 3 wherein R³ is -C(=O)- R⁶ and R⁶ is selected from the group consisting of

- 15 i) -lower alkyl,
 ii)-cyclopropyl, cyclobutyl,
 iii)-phenyl or phenyl substituted by chloro, OCH₃ or cyano,
 iv)-4-morpholinyl, 1-(3-oxopiperazinyl), 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, or 4-thiomorpholinyl-1,1-dioxide, 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo),
 20 v)-NR^c₂ (wherein R^c is hydrogen, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, or -CH₂CH(OH)CH₂OH),

vi)-a substituted piperazine of the formula:



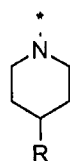
wherein R is selected from the group consisting of:

- a) hydrogen,
 b) lower alkyl,
 c) -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH or 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxide,

- d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (wherein R^d is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, or 4-morpholinyl),
- 5 e) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (wherein R^e is $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{R}^f$ (wherein R^f is CH_3 , CH_2CH_3 , cyclopropyl, phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl, 3-furanyl), $-\text{COCH}_2-\text{R}^g$ (wherein R^g is H , $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 4-morpholinyl or $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-methylpyrrolidinyl}))$),
- 10 f) $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (wherein R^h is $-\text{OCH}_3$, OCH_2CH_3 , $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH}$ -cyclopropyl, $-\text{NH}$ -*tert*-butyl, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-(piperidinyl-4-methanol), 1-(piperidinyl-3-carboxamide), 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl, 4-thiomorpholinyl-1,1-dioxide, 1-piperazinyl, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),
- 15 g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (wherein R^i is $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, phenyl, 4-methylphenyl, 4-propylphenyl, CF_3 , 2-thienyl, 3-thienyl, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)),
- 20 h) $-\text{COR}^j$ (wherein R^j is $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2-tetrahydrofuranyl, 2-thienyl, 3-thienyl, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-piperazinyl-4-ethanol, 1-(4-acetylpiperazinyl) or 1-(3-oxopiperazinyl)), and
- 30

i) 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxide, 4-piperidinyl-1-acetyl, 4-piperidinyl-1-dimethylcarboxamide, or 3-tetrahydro-thiophenyl-1,1-dioxide;

vii)-a substituted piperidine of the formula:



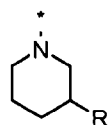
5

wherein R is H, COOCH₃, COOCH₂CH₃, CONH₂, -OH, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-(1-piperazinyl), CH₂-(1-(3-oxopiperazinyl)), NH₂, NHCOCH₃, NHCOCH₂NH₂, NHCOCH₂NHCH₃, NHCOCH₂N(CH₃)₂, NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂,

10 NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, NHCOCH₂-(1-(4-acetylpiperazinyl)), NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinyl)), NHCOCH₂-(1-piperidinecarboxamide), NHCOCH₂-(1,1,1-diethyl-1-piperidinylcarboxamide), NHCOCH₂-(1-(3-hydroxypiperidinyl)), NHCOCH₂-(1-(piperidinyl-4-methanol)), NHCON(CH₃)₂, NHCSNHCH₃, NHCSNHPh, NHCH₂CONH₂, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-(4-methylpiperazinyl), 4-morpholinyl, 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo) or 4-hydroxypiperidine, and

15

viii)-a substituted piperidine of the formula:



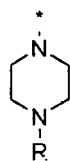
20

wherein R is -OH, CH₂OH, CH₂CH₂OH, or C(O)NH₂.

5. The compound of claim 4 wherein R⁴ is -OCH₃, -OCH₂CH₃, or -OCH(CH₃)₂ and R⁵ is -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂ or (where R is H or CH₃), -C(CH₃)₂CH-OR (where R is H or CH₃), -C(CH₃)₂CN or -C(CH₃)₂COCH₃.

25

6. The compound of claim 5 wherein R⁶ is a substituted piperazine of the formula:

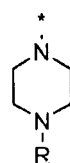


wherein R is $-\text{CH}_2\text{COR}^h$.

7. The compound of claim 6 wherein R^h is 4-morpholinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, NH_2 or $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

5

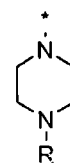
8. The compound of claim 5 wherein R^6 is a substituted piperazine of the formula:



wherein R is $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$.

10 9. The compound of claim 8 wherein R^d is $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$ or CF_3 .

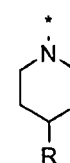
10. The compound of claim 5 wherein R^6 is a substituted piperazine of the formula:



15 wherein R is $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$.

11. The compound of claim 9 wherein R^e is $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ or $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

20 12. The compound of claim 5 wherein R^6 is a substituted piperidine of the formula



wherein R is 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl-1,1-dioxide, 1-(1,4-diazepinyl-5-oxo) or

—CH₂COR^h where R^h is NH₂,

13. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-
 5 4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetamide,
 [(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1,1-dioxo-hexahydro-thiopyran-4-yl)-
 piperazin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 10 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-
 methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-
 methanone,
 15 *rac*-[(4S*,5R*)-2-(6-*tert*-Butyl-2-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-
 methanone,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-
 20 methanone,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2-dimethylamino-4-ethoxy-pyrimidin-
 5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-
 piperazin-1-yl]-methanone,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-ethoxy-2-pyridin-3-yl-pyrimidin-5-
 25 yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-
 piperazin-1-yl]-methanone,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2,6-dimethoxypyridin-3-yl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonylpropyl)-piperazin-1-yl]-
 methanone and
 30 4-[(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one.

14. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

- rac*-[(4*S**,5*R**)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone,
- 5 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-((*R*)-3,4-dihydroxy-butyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 4-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid dimethylamide,
- 10 *N*-(2-{4-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-acetamide,
- 1-{4-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanone,
- [(4*S*,5*R*)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-{4-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-piperazin-1-yl}-methanone,
- 15 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 2-{4-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-*N,N*-dimethyl-acetamide and
- [1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-[2-(2-*tert*-butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-methanone.

- 25 15. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-hydroxy-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl)-methanone,
- [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxy-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl)-methanone,
- 30 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxymethyl-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl)-methanone,
- [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-methanone,

- [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone,
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-methanone,
 5 1-{1-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-[1,4]diazepan-5-one,
 [2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone,
 1-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-
 10 4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid amide and
 1-[2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-3-carboxylic acid amide.

16. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 15 [(4*S*,5*R*)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-
 20 yl]-methanone,
rac-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-11-*tert*-Butyl-2-{4-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-2-(2-*tert*-butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-
 25 chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetamide,
rac-2-{4-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone,
 30 *rac*-4-{4-[(4*S*^{*},5*R*^{*})-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-butyronitrile,

- rac*-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-ethoxy-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-ethoxy-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one,
- rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-ethoxy-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one
- rac*-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2,4-diethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- rac*-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-methoxy-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetamide,
- rac*-[(4S*,5R*)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 1-[(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-5-one
- and
- 1-{1-[(4S,5R)-2-(2-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-[1,4]diazepan-5-one.

25

17. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- [(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-methanesulfonylmethyl-piperidin-1-yl]-methanone,
- [(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperidin-1-yl]-methanone,

30

400

- [(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ ⁶-thiopyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-propane-1-sulfonic acid amide,
 [(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 4-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-butyronitrile,
 [(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3,3,3-trifluoro-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-ethanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 -(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-acetamide
 and
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2-(thiazol-2-ylamino)-ethanone.
18. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-propan-1-one,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2,2-dimethyl-propan-1-one,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-*tert*-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-(2-methoxy-ethyl)-acetamide,

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-cyclopropyl-acetamide,
 (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid dimethylamide,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2-tetrazol-1-yl-ethanone,
 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-propionamide,
 10 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-cyclopropyl-propionamide and
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-acetamide.
 20
19. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
 25 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2-(4-methyl-thiazol-2-yl)-ethanone,
 9-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-3,9-diaza-spiro[5.5]undecane-3-carboxylic acid tert-butyl ester,
 30 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3,9-diaza-spiro[5.5]undec-3-yl)-methanone,

- 2-{9-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-3,9-diaza-spiro[5.5]undec-3-yl}-acetamide,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 3-{4-[(4S,5R)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-propane-1-sulfonic acid amide,
- 10 *rac*-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperidin-1-yl-methanone,
- 2-[1-[(4S,5R)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-acetamide and
- [(4S,5R)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperidin-1-yl]-methanone.
- 15

20. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- rac*-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1,2-dihydroxy-ethyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
- [(4S,5R)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(methanesulfonylmethyl-piperidin-1-yl)-methanone,
- 25 [(4S,5R)-2-(2-tert-Butyl-4-ethoxy-pyrimidin-5-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
- rac*-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(3,6-dimethoxy-pyridazin-4-yl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 30 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-methanone,

- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl]-methanone,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-isopropyl-piperazin-1-yl]-methanone and
- [1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-methanone.
21. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanone,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-dimethylamino-piperidin-1-yl]-methanone,
- {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetic acid hydrochloride,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(tetrahydro-furan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 4-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid dimethylamide,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methoxy-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-ethanone,

- 4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetyl)-piperazin-2-one,
 1-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetyl)-
 5 [1,4]diazepan-5-one,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone and
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 10 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone.

22. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-methanone,
 15 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-pyrrolidin-1-yl-ethanone,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-5-one,
 20 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-((R)-3-methyl-piperazin-1-yl)-methanone,
 -{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-acetamide,
 25 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-isopropyl-N-methyl-acetamide,
 N-tert-Butyl-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetamide,
 30 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-methanone,

- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-{4-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-piperazin-1-yl}-methanone,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethanone and
- 4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-{4-cyclopropanecarbonyl-piperazin-1-yl}-methanone.
- 10
23. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- 4-[4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
- 15 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-acetamide,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-hydroxy-1-
- 20 hydroxymethyl-1-methyl-ethyl)-acetamide,
- 4-[1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-piperazin-2-one,
- 4-[1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-1-methyl-piperazin-2-
- 25 one,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3,4-dihydroxy-butyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
- 30 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl]-methanone,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-piperidin-1-yl-ethanone,

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide and
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-[1,4]dioxan-2-ylmethyl-acetamide.

24. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- 10 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methanone,
- {(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-pyrrolidin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-thiazol-5-yl-
- 15 acetamide,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-pyridin-3-yl-acetamide,
- 20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-phenyl-acetamide,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-pyridin-4-yl-acetamide,
- 25 (3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-methanone,
- 11-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-pyrrolidin-3-yl}-oxalamide,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
- 30 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-methanone
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethanone and

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acetamide.

- 5 25. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid ethyl ester,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-acetamide,
 10 1-Azetidin-1-yl-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanone,
 15 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-acetamide,
 20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-acetamide,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(7,8-dimethoxy-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-yl)-methanone,
 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[s][1,4]diazepin-1-yl)-methanone,
 30 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[(1S,5R)-6-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone,

(1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide and
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 5 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[(1S,5R)-6-(3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone.

26. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 10 dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-methanone,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-1-yl}-acetamide,
 4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-
 4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-1-yl}-acetyl)-
 15 piperazin-2-one,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(6-methoxy-2-
 methyl-pyridin-3-yl)-acetamide,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 20 dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-methyl-pyridin-3-
 yl)-acetamide,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-methoxy-pyridin-
 3-yl)-acetamide,
 25 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-ethyl-N-pyridin-3-yl-
 acetamide,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2,6-dimethyl-
 30 pyridin-3-yl)-acetamide,
 (S)-4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
 dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazine-2-carboxylic acid tert-
 butylamide,

- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-methanone,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl]-methanone
- and
- N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-acetamide.
27. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-methyl-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl]-methanone,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-methanone,
- N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-N-methyl-methanesulfonamide,
- N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-methanesulfonamide,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-methanone,
- {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-acetic acid methyl ester,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-1-pyrrolidin-1-yl-ethanone,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-N,N-dimethyl-acetamide,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-diethylamino-piperidin-1-yl]-methanone,

[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-{4-[(2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-methanone and
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-1-(2-hydroxy-ethyl)-acetamide.

28. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-3-methyl-urea,
- 10 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
- [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(piperazine-1-carbonyl)-piperidin-1-yl]-methanone,
- 15 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-3-methylsulfonyl-propan-1-one,
- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-3-methanesulfonyl-propan-1-one,
- 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid (2-methanesulfonyl-ethyl)-amide,
- 25 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid (2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amide,
- 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide,
- 30 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholine-4-carbonyl)-piperidin-1-yl]-methanone,

[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethoxy)-piperidin-1-yl]-methanone and
rac-4-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one.

29. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(morpholine-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one,
 2-[1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-acetamide,
rac-1-[1-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-[1,4]diazepan-5-one,
 1-[1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl]-[1,4]diazepan-5-one,
 2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-11-pyridin-2-yl-acetamide,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone,
 (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amide,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-methanone,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(3,4-dihydroxy-piperidin-1-yl)-methanone,
 (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid methyl-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amide and

2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-pyridin-2-ylmethyl-acetamide.

- 5 30. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-pyridin-3-ylmethyl-acetamide,
- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-pyridin-4-ylmethyl-acetamide,
- 10 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-11-furan-2-ylmethyl-acetamide,
- 15 {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-acetic acid,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-11-pyridin-2-ylmethyl-acetamide,
- 20 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-11-pyridin-3-yl-acetamide,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-methyl-piperazin-
- 25 1-yl)-ethanone,
- 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-11,11-bis-(2-methoxy-ethyl)-acetamide,
- 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazine-1-sulfonic acid
- 30 dimethylamide,
- (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide and

(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide.

31. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

- 5 (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid bis-(2-methoxy-ethyl)-amide,
{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-carbamic acid tert-butyl ester,
- 10 (4-Amino-piperidin-1-yl)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-methanone,
4-[[[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester,
- 15 (4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid (1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-amide,
4-[[[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid
- 20 ethylamide,
(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carboxylic acid (1-carbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-amide,
1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-
- 25 dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-one,
1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid methyl ester,
- 30 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidine-4-carboxylic acid,
3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-propionamide,
3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-propionitrile,

1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-3-isopropyl-urea,
1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-yl}-3-pyridin-3-yl-urea and
5 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-Butyl-4-ethoxy-pyridin-3-yl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperidin-4-ylamino}-acetamide.

32. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 31, together with a pharmaceutically acceptable excipient.

10

33. A compound according to claims 1 to 31 for use as a medicament.

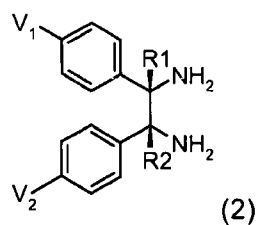
34. A compound according to claims 1 to 31 for use as a medicament in the treatment of cancer, in particular solid tumors, more particularly breast, colon,

15 lung and prostate tumors.

35. The use of a compound according to claims 1 to 31 for the manufacture of medicaments for the treatment of cancer, in particular solid tumors, more particularly breast, colon, lung and prostate tumors.

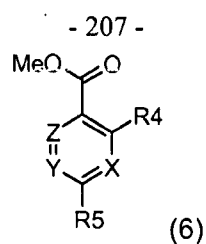
20

36. The process for the manufacture of the compounds of formula (I) according to claim 1, wherein a compound of the formula (2)

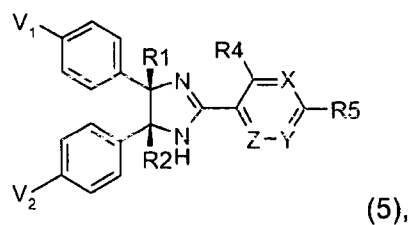


25

is reacted with a compound of the formula (6)



to give a compound of the formula (5)



5 and said compound of formula (5) is further reacted with phosgene in the presence of a base followed by the further reaction with an appropriate R^3 -amine group, to give the compounds of the formula (I), and wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , V_1 , V_2 , X, Y and Z have the significances given in claim 1.

10 37. The novel compounds, processes, formulations and uses substantially as described herein before.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036293- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:14:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 416

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INSTRUMENTO - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT (1)
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) (186)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) (293)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐