

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161736- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 08:29:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 249



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO MODULADORES DE LXR

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE EXELIXIS, INC

DOMICILIO South San Francisco, California, USA

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22. BOGOTA, D.C. 24 de noviembre de 2011



No. 11-161736- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 08:29:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 249

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
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
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 ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-161736- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 08:29:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 249

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1.

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capitulo I

☐ Capitulo II

2.

SOLICITANTE

.(71)

Nombre:

EXELIXIS, INC

Dirección:

210 East Grand Avenue, P.O. Box 511, South San Francisco, CA 94083 -0511, US

Domicilio:

South San Francisco, Californis 94083-0511, US

Lugar de Constitución:

Delaware

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número:

3.

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre:

CARLOS ORLANDO MAYA
RODRIGUEZ

Dirección:

Cr. 13 A No 28-38, Mz 2
Bufete 230. Parque Central Bavaria

Teléfono:

3419841

Fax:

2435423

E-mail:

patent@tmtamayo.net

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número:

17.117.818

TP:

17.402

4.

INVENTOR(ES)

.(72)

Nombres:

1.- BUSCH, Brett B.,
2.- STEVENS, William C., Jr
3.- KICK, Ellen K.

Dirección:

1.- 7523 Mona Lane, San Diego, CA 92064, USA
2.- 8231 Camino Del Oro, La Jolla, CA 92037, USA.
3.- 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534, USA.

Nacionalidad o Domicilio:

1 Ciudadano de USA
2 Ciudadano de USA
3 Ciudadano de USA

OTROS INVENTORES EN HOJA ANEXA

5. PCT (86)

Solicitud internacional No.

PCT/US2010/036211

Fecha:

MAYO 26/2010

Publicación internacional No.

WO 2010/138598 A2

Fecha:

DICIEMBRE 02/2010

6. Título (54)

MODULADORES DE LXR

7.

Clasificación Internacional (51)

8. Prioridad

Si ☒ No ☐

(33) País de Origen

USA

(32) Fecha

28-may-09

(31) Número de Solicitud

61/181,736

9.

Comprobante de pago No.

11-113897

Fecha

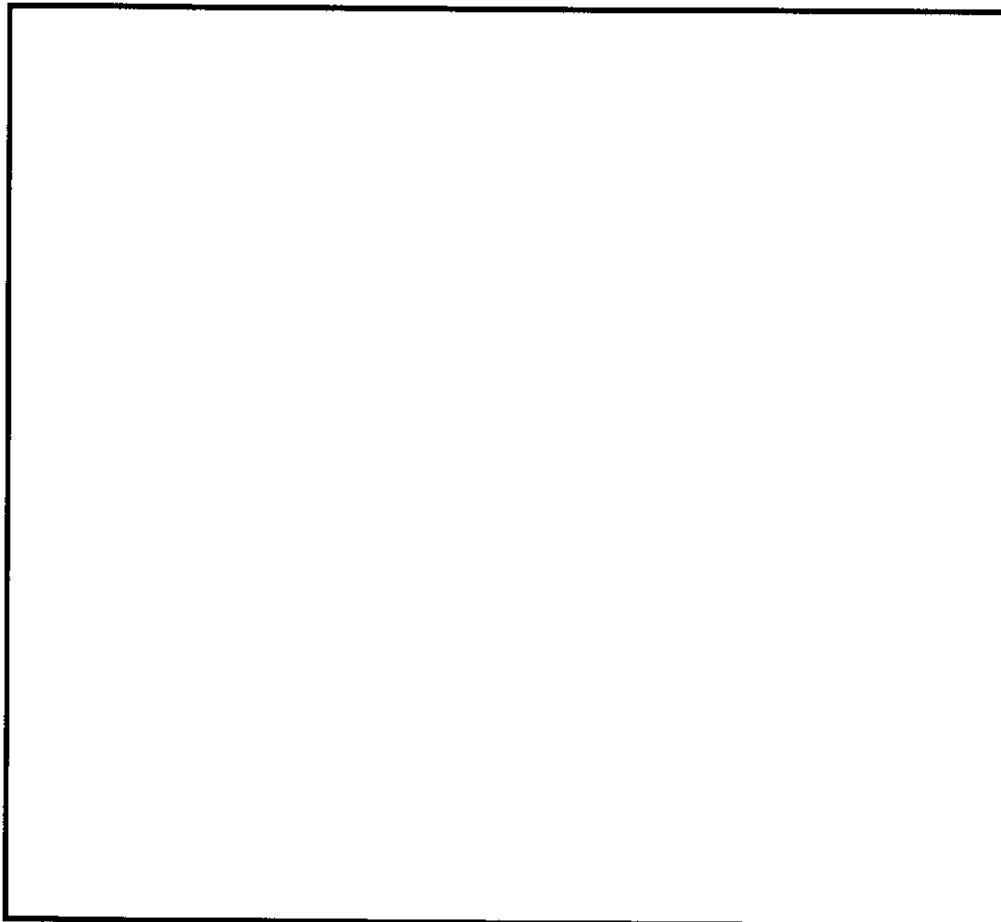
NOVIEMBRE 23/2011

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 (EXP.09-113466)
- ☒ Poderes, si fuere el caso (LA COPIA AUTENTICA REPOSA EN EL EXPEDIENTE 09-113466)
- ☐ 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, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros (INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL PCT/ISA/220, 210 Y 237)

11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA:

C.C. 17.117.818 TP 17.402

- Recibo de
Pago

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 113897
		Bogotá D.C., Noviembre 23 de 2011 - 11:45:04

RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS	NI 830.091.650
-------------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	416386670	23/11/2011	745.610.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-161736- -00000-0000
Fecha: 2011-11-25 08:29:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 249

- Poder
- Certificado de Existencia



N 007410568

FOLIO 336.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO CIENTO SESENTA

Y OCHO.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina,

a nueve de febrero de dos mil siete, ante mi, Escribano Autorizante, COM-

PARECE don **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad, casado, Libreta de

Enrolamiento número 4.526.965, domiciliado en Bartolomé Mitre 226, 4º pi-

so, de esta Ciudad.- El compareciente es persona de mi conocimiento, doy

fe, así como que DICE: I.- Que por escritura del día de la fecha pasada ante

mi, al folio 327 del Protocolo de este mismo Registro, se protocolizó un Po-

der otorgado por **EXELIXIS, INC.**, con domicilio en 170 Harbor Way P.O. Box

511, South San Francisco, California 94083, USA, a su favor.- II.- Que viene

por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para si las

facultades, a favor de **"CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS"** y/o **Carlos Or-**

lando Maya Rodriguez y/o Gustavo Calderon Rosero y/o Carmen Gra-

ciela Florez y/o Clara Cortes Charry y/o Mayerling Rocio Castelblanco

S., con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Manzana 02, Par-

que Central Bavaria, Bogotá, **COLOMBIA**, para actuar en dicho país con las

siguientes facultades: "... poder amplio y suficiente para recabar de las auto-

ridades nacionales que corresponda, sean estas administrativas y/o judicia-

les, la obtención de **"PATENTES, MARCAS, MODELOS, DISEÑOS Y SUS**

RENOVACIONES", y realizar todos los trámites conducentes para proteger

los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante

dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trá-

mites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos,

oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir;

aceptar cesiones y transferencias; solicitar testimonios; recibir documentos y

CECBA - LEY 434 GGBA

REGALIZACION

070219083506



19/02/2007 14:42:24 \$20.00

CECBA - LEY 404 GGBA

APOSTILLA

070219053883



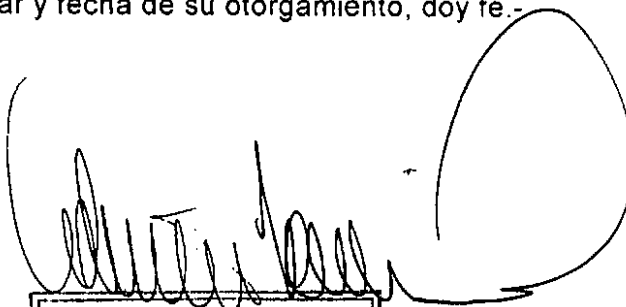
19/02/2007 14:42:29 \$39.00

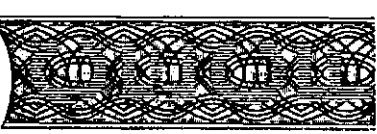


N 007410568

COLEGIO
ESCRIBANOS
de la CIUDAD
de BUENOS AIRES

otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue. Este documento tiene validez a partir del 01 de diciembre de 2006...".- LO TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresó, otorgó, aceptó y firmó, por ante mi, doy fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mi: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mi, al folio 336 del Protocolo del Registro 1331, a mi cargo. PARA LOS APODERADOS expido esta PRIMERA COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial número N 007410568 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-


ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO



DE
VOS
D de
JRES

L 007464707

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 070219083506/6 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Lunes 19 de Febrero de 2007

[Handwritten signature]
ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA



APOSTILLE



REPÚBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A - 00104498

1. PAÍS: REPÚBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

6. El día 19/02/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070219053883

9. Sello / Timbre

10. Firma



ESC. HUGO L. R. CHIOCCI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the sixteenth day of February, A.D. 2007

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0307885

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor
Secretary of State

Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "EXELIXIS, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE FOURTEENTH DAY OF APRIL, A.D. 2000, AT 10 O'CLOCK A.M.



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2452819 8100

AUTHENTICATION: 5438027

070176006

DATE: 02-16-07

**AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
EXELIXIS, INC.**

GEORGE SCANGOS and GLEN SATO hereby certify that:

1. The original name of this corporation is Exelixis Pharmaceuticals, Inc. and the date of filing the original Certificate of Incorporation of this corporation with the Secretary of State of the State of Delaware is November 15, 1994.
2. They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Exelixis, Inc., a Delaware Corporation.
3. The Certificate of Incorporation of this corporation is hereby amended and restated to read as follows:

I.

The name of the Corporation is Exelixis, Inc. (the "Corporation").

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

Corporation Trust Center
1209 Orange Street
Wilmington, Delaware 19805
County of New Castle

The name of the registered agent of the Corporation at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware.

IV.

This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is one hundred and ten million (110,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$0.001). Ten million (10,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$0.001).

482703 v2/PA
@c8f021.DOC

1.

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 10:00 AM 04/14/2000
001191686 - 2452819

Preferred Stock. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate (a "Preferred Stock Designation") pursuant to the Delaware General corporation Law ("DGCL"), to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences, and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series or any of them; and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

V.

A. Board of Directors. For the management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

1. **Powers.** The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors.

2. **Number of Directors.** The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted by the Board of Directors.

3. **Election of Directors.** Subject to the rights of the holders of any series of Preferred Stock to elect additional directors under specified circumstances, following the closing of the initial public offering pursuant to an effective registration statement under the Securities Act of 1933, as amended (the "1933 Act"), covering the offer and sale of Common Stock to the public (the "Initial Public Offering"), the directors shall be divided into three classes designated as Class I, Class II and Class III, respectively. Directors shall be assigned to each class in accordance with a resolution or resolutions adopted by the Board of Directors. At the first annual meeting of stockholders following the closing of the Initial Public Offering, the term of office of the Class I directors shall expire and Class I directors shall be elected for a full term of three years. At the second annual meeting of stockholders following the closing of the Initial Public Offering, the term of office of the Class II directors shall expire and Class II directors shall be elected for a full term of three years. At the third annual meeting of stockholders following the closing of the Initial Public Offering, the term of office of the Class III directors shall expire and Class III directors shall be elected for a full term of three years. At each succeeding annual meeting of stockholders, directors shall be elected for a full term of three years to succeed the directors of the class whose terms expire at such annual meeting.

Notwithstanding the foregoing provisions of this section, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

4. Removal of Directors.

a. Neither the Board of Directors nor any individual director may be removed without cause.

b. Subject to any limitation imposed by law, any individual director or directors may be removed with cause by the holders of a majority of the voting power of the corporation entitled to vote at an election of directors.

5. Vacancies.

a. Subject to the rights of the holders of any series of Preferred Stock, any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes and any newly created directorships resulting from any increase in the number of directors, shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such vacancies or newly created directorships shall be filled by the stockholders, except as otherwise provided by law, be filled only by the affirmative vote of a majority of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors, and not by the stockholders. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the director for which the vacancy was created or occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

b. If at the time of filling any vacancy or any newly created directorship, the directors then in office shall constitute less than a majority of the whole board (as constituted immediately prior to any such increase), the Delaware Court of Chancery may, upon application of any stockholder or stockholders holding at least ten percent (10%) of the total number of the shares at the time outstanding having the right to vote for such directors, summarily order an election to be held to fill any such vacancies or newly created directorships, or to replace the directors chosen by the directors then in offices as aforesaid, which election shall be governed by Section 211 of the DGCL.

B.

1. **Bylaw Amendments.** Subject to paragraph (h) of Section 43 of the Bylaws, the Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least sixty-six and two-thirds percent (66-2/3%) of the voting power of all of the then-outstanding shares of the voting stock of the corporation entitled to vote. The Board of Directors shall also have the power to adopt, amend, or repeal Bylaws.

2. **Election of Directors by Written Ballot.** The directors of the corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

3. **Action by Written Consent of the Stockholders.** No action shall be taken by the stockholders of the corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws or by written consent of stockholders in accordance with the Bylaws prior to the closing of the Initial Public Offering and following the closing of the Initial Public Offering no action shall be taken by the stockholders by written consent.

4. **Notice of Meetings.** Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the corporation.

VI.

A. **Indemnification.** A director of the Corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders, (ii) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of law, (iii) under Section 174 of the Delaware General Corporation Law, or (iv) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. If the Delaware General Corporation Law is amended after approval by the stockholders of this Article to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law, as so amended.

B. **Amendments to Articles VII of the Certificate of Incorporation.** Any repeal or modification of this Article VI shall be prospective and shall not affect the rights under this Article VI in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

VII.

A. **Amendments to Certificate of Incorporation.** The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph B. of this Article VIII, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. **Amendments to Articles V, VI, and VII of the Certificate of Incorporation.** Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the voting stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least sixty-six and two-thirds percent (66-2/3%) of the voting power of all of the then-outstanding shares of the voting stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Articles V, VI, VII and VIII.

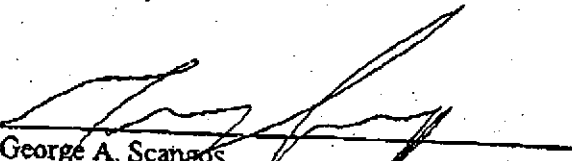
4. This Amended and Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the Board of Directors of this Corporation.

5. This Amended and Restated Certificate of Incorporation has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and the stockholders of the Corporation. The

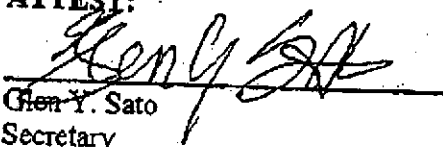
total number of outstanding shares entitled to vote or act by written consent was 10,672,686 shares of Common stock, 5,328,571 shares of Series A Preferred stock, 12,300,000 shares of Series B Preferred Stock, 7,875,000 shares of Series C Preferred Stock and 5,000,000 shares of Series D Preferred Stock. The number of shares voting in favor of the amendment and restatement equalled or exceed the vote required. The percentage vote required was a majority of the outstanding shares of Common Stock, Series A Convertible Preferred Stock, Series B Convertible Preferred Stock, Series C Convertible Preferred Stock and Series D Convertible Preferred Stock of the Corporation, voting together as a single class, holders of a majority of the outstanding shares of Common Stock of the Corporation, voting as a separate class, holders of at least 60% of the outstanding shares of Series A Convertible Preferred Stock of the Corporation, voting as a separate class, holders of at least 71% of the outstanding shares of Series B Convertible Preferred Stock of the Corporation, voting as a separate class, holders of at least 66 2/3% of the outstanding shares of Series C Convertible Preferred Stock of the Corporation, voting as a separate class, and holders of at least 66 2/3% of the outstanding shares of Series D Convertible Preferred Stock of the Corporation, voting as a separate class. Such vote approved this Amended and Restated Certificate of Incorporation by written consent in accordance with Section 228 of the General Corporation Law of the State of Delaware and written notice of such was given by the Corporation in accordance with said Section 228.

IN WITNESS WHEREOF, Exelixis, Inc. has entered this Amended and Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and the Secretary in South San Francisco, California, this 14th day of April, 2000.

EXELIXIS, INC.


George A. Scangos
President and Chief Executive Officer

ATTEST:


Glen Y. Sato
Secretary

TRADUCCIÓN PÚBLICA-----

APOSTILLA-----

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961.)-----

1. País: Estados Unidos de América-----

Este documento público-----

2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor-----

3. actuando en su carácter de Secretaria de Estado de
Delaware-----

4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de
Estado-----

CERTIFICADO-----

5. en Dover, Delaware-----

6. a los dieciséis días del mes de febrero del Año del Señor
2007-----

7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de
Delaware-----

8. 0307885-----

9. Sello/Timbre: [Aparece un sello que reza:] Oficina del
Secretario - 1793 Delaware 1855-----

10. Firma: [Aparece una firma ilegible y debajo reza:]
Secretario de Estado-----

Delaware. El Primer Estado. Página 1-----

Yo, HARRIET SMITH WINDSOR, Secretaria de Estado del Estado de
Delaware, por la presente certifico que la adjunta es copia
fiel del Acta Constitutiva Declarada Nuevamente de "Exelixis,

Inc.", presentado ante esta Oficina a los catorce días del mes de abril del Año del Señor 2000, a las 10:00.-----

[Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza:] Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado-----

[Aparece un sello con una leyenda que reza:] Oficina del Secretario. 1793 Delaware 1855-----

2452819 8100-----

070176006-----

AUTENTICACIÓN: 5438027. FECHA: 16-02-07-----

Estado de Delaware. Secretaría de Estado. Sección de Sociedades Anónimas. Presentado el 14/04/2000 a las 10:00.

001191686 - 2452819-----

ACTA CONSTITUTIVA REFORMADA Y DECLARADA NUEVAMENTE DE EXELIXIS, INC.-----

George Scangos y Glen Sato por la presente certifican que:----

1. La denominación original de esta sociedad anónima es Exelixis Pharmaceuticals, Inc. y la fecha de presentación del Acta Constitutiva original de esta sociedad anónima ante la Secretaría de Estado del Estado de Delaware es el 15 de noviembre de 1994.-----

2. Son el Presidente y Director Ejecutivo y el Secretario debidamente elegidos y en ejercicio de sus cargos, respectivamente, de Exelixis, Inc., una Sociedad Anónima de Delaware.-----

3. El Acta Constitutiva de esta sociedad anónima por la presente se reforma y se declara nuevamente y reza lo siguiente:-----

I. La denominación de la Sociedad Anónima es Exelixis, Inc. (la "Sociedad Anónima").-----

II. El domicilio de la sede de la Sociedad Anónima en el Estado de Delaware es: Coporation Trust Center. 1209 Orange Street, Wilmington, Delaware 19805, Condado de New Castle-----

El nombre del agente inscripto de la Sociedad Anónima en ese domicilio es The Corporation Trust Company-----

III. El objeto de la Sociedad Anónima es realizar todos los actos o las actividades lícitas para las cuales se pueden constituir sociedades anónimas conforme a la Ley General de Sociedades Anónimas del Estado de Delaware.-----

IV. La Sociedad Anónima está facultada para emitir dos clases de acciones que se denominarán, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferidas". El número total de acciones que la sociedad anónima está autorizada a emitir es de ciento diez millones (110.000.000) de acciones. Cien millones (100.000.000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una de las cuales tiene un valor nominal de una décima de centavo de dólar estadounidense (\$0,001). Diez millones (10.000.000) de acciones serán Acciones Preferidas, cada una de las cuales tiene un valor nominal una décima de centavo de dólar estadounidense (\$0,001).-----

Acciones Preferidas. Las Acciones Preferidas pueden emitirse periódicamente en una o más series. Por la presente se autoriza al Directorio, mediante la presentación de un certificado (una "Denominación de Acciones Preferidas") conforme a la Ley General de Sociedades Anónimas de Delaware ("DGCL"), a fijar o modificar periódicamente la denominación, las facultades, preferencias y derechos de las acciones de cada una de las series y las habilitaciones, limitaciones o restricciones de todas las series no emitidas en forma completa de Acciones Preferidas, y a establecer periódicamente el número de acciones que constituyen alguna de las series o alguna de ellas; y a aumentar o disminuir el número de acciones de cualquier serie con posterioridad a la emisión de acciones de esa serie, pero no por debajo del número de acciones de esa serie que están en circulación a esa fecha. En el caso de que el número de acciones de alguna serie se disminuya de acuerdo con la oración precedente, las acciones que constituyen es disminución reanudarán el estatus que tenían con anterioridad a la aprobación de la resolución que originalmente fijó el número de acciones de esa serie.-----

V. A. Directorio. Para la administración del giro societario y la dirección de las operaciones de la Sociedad Anónima, y como una mayor definición, limitación y regulación de las facultades de la Sociedad Anónima, de sus directores y de sus

accionistas o cualquier clase de ellos, según sea el caso, se establece que:-----

1. Facultades. La administración del giro societario y la dirección de las operaciones de la Sociedad Anónima será ejercida por su Directorio.-----

2. Número de Directores. El número de directores que constituirán el Directorio completo se fijará exclusivamente por una o más resoluciones aprobadas por el Directorio.-----

3. Elección de Directores. De acuerdo con los derechos de los tenedores de cualquier serie de Acciones Preferidas de elegir directores en las circunstancias especificadas, con posterioridad al cierre de la oferta pública inicial conforme a una declaración de inscripción efectiva conforme a la Ley de Títulos Valores de 1933, y sus modificaciones (la "Ley de 1933"), que cubre la oferta y la venta de Acciones Ordinarias al público (la "Oferta Pública Inicial"), los directores se dividirán en tres clases denominadas Clase I, Clase II y Clase III, respectivamente. Se asignará a los Directores a cada clase de acuerdo con una resolución o resoluciones aprobadas por el Directorio. En la primera asamblea ordinaria de accionistas posterior al cierre de la Oferta Pública Inicial, el período de ejercicio del cargo de los directores de la Clase I vencerá y se elegirá a directores de la Clase I para un período completo de tres años. En la segunda asamblea ordinaria de accionistas posterior al cierre de la Oferta

Pública Inicial, el período de ejercicio de los directores de la Clase II vencerá y se elegirá a directores de la Clase II para un período completo de tres años. En la tercera asamblea ordinaria de accionistas posterior a la Oferta Pública Inicial, el período de ejercicio de los directores de la Clase III vencerá y se elegirá a directores de la Clase III para un período completo de tres años. En cada asamblea ordinaria de accionistas sucesiva, se elegirá a directores para un período completo de tres años para que sucedan a los directores de la clase cuyos períodos de ejercicio venzan en esa asamblea ordinaria.-----

Sin perjuicio de las disposiciones precedentes de esta cláusula, cada director se desempeñará en el cargo hasta que su sucesor sea debidamente elegido y habilitado o hasta su fallecimiento, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que constituyen el Directorio acortará el período de ejercicio de ningún director con incumbencia.-----

4. Remoción de Directores-----

a. Ni el Directorio ni ningún director individual podrá ser removido sin causa.-----

b. Sujeto a todas las limitaciones impuestas por ley, cualquier director o directores individuales podrá ser removido con causa por los tenedores de la mayoría del derecho a voto de la sociedad anónima con derecho a votar en la elección de los directores.-----

5. Vacantes-----

a. Sujeto a los derechos de cualquier serie de Acciones Preferidas, todas las vacantes en el Directorio que sean el resultado del fallecimiento, de la renuncia, de la inhabilitación, de la remoción o por otros motivos y todos los nuevos cargos de director creados como resultado de un aumento en el número de directores, serán, a menos que el Directorio determine por una resolución que todas esas vacantes o cargos de director creados nuevos sean cubiertos por los accionistas, excepto que por ley se disponga de otro modo, cubiertos solamente por el voto afirmativo de la mayoría de los directores que estén en ejercicio de sus cargos a esa fecha, aún cuando haya un número menor que el quórum del Directorio, y no por los accionistas. Todos los directores elegidos de acuerdo con la oración precedente ejercerán el cargo durante el resto del período completo del director para quien se creó u ocurrió la vacante y hasta que el sucesor de ese director haya sido elegido y habilitado.-----

b. Si en el momento de cubrirse una vacante o un cargo de director creado nuevo, los directores que entonces están desempeñando sus cargos constituyen una cantidad inferior a la mayoría del directorio completo (como estaba constituido con anterioridad inmediata ese aumento), el Tribunal del "Chancery" de Delaware podrá a pedido de un accionista o accionistas que sean tenedores de por lo menos el diez por

ciento (10%) del número total de las acciones en circulación a esa fecha que tienen derecho de votar por esos directores, ordenar en forma sumaria que se realice una elección para cubrir todas las vacantes o cargos de director creados nuevos, o para reemplazar a los directores elegidos por los directores que estaban desempeñando sus cargos en esa fecha como se dijo anteriormente, cuya elección estará regida por el Artículo 211 de la DGCL.-----

B. 1. Reformas del Estatuto. Conforme al párrafo (b) del Artículo 43 del Estatuto, el Estatuto podrá modificarse o reformarse o se podrá aprobar un nuevo Estatuto por el voto afirmativo de por lo menos el sesenta y seis y dos tercios por ciento ($66\frac{2}{3}\%$) de la facultad de voto de la totalidad de las acciones en circulación a esa fecha de las acciones votantes de la sociedad anónima que tienen derecho a voto. El Directorio también tendrá la facultad de aprobar, reformar o impugnar el Estatuto.-----

2. Elección de Directores mediante Boleta por Escrito. Los directores de la sociedad anónima no necesitan ser elegidos mediante boleta por escrito a menos que el Estatuto así lo establezca.-----

3. Medidas tomadas con el Consentimiento por Escrito de los Accionistas. Los accionistas de la sociedad anónima no tomarán ninguna medida excepto en una asamblea ordinaria o extraordinaria convocada de acuerdo con el Estatuto o por el

consentimiento dado por escrito de los accionistas de acuerdo con el Estatuto con anterioridad al cierre de la Oferta Pública Inicial y con posterioridad al cierre de la Oferta Pública Inicial los accionistas no tomarán ninguna medida por el consentimiento por escrito.-----

4. Notificación de Asambleas. La notificación con anticipación de las candidaturas de accionistas para la elección de directores y de los asuntos que presentarán los accionistas ante una asamblea de los accionistas de la sociedad anónima se efectuará en la forma establecida en el Estatuto de la sociedad anónima.-----

VI. A. Indemnización. Un director de la Sociedad anónima no será personalmente responsable ante la Sociedad Anónima o sus accionistas por daños y perjuicios monetarios por ninguna violación de un deber fiduciario como director, excepto por la responsabilidad (i) por una violación del deber de lealtad del director hacia la Sociedad Anónima o sus accionistas, (ii) por acciones u omisiones no realizados de buena fe o que implican conducta deliberada o una violación deliberada de la ley, (iii) conforme al Artículo 174 de la Ley General de Sociedades Anónimas, o (iv) por una transacción de la cual el director obtuvo un beneficio personal impropio. Si la Ley General de Sociedades Anónimas se reforma con posterioridad a la aprobación por los accionistas de esta Cláusula para autorizar una medida de la sociedad que elimine o limite adicionalmente

la responsabilidad personal de los directores, entonces la responsabilidad del director se eliminará o limitará en la medida máxima permitida por la Ley General de Sociedades Anónimas de Delaware, así reformada.-----

B. Reformas a las Cláusulas VII del Acta Constitutiva. Todas las impugnaciones o reformas de la presente Cláusula VI serán hacia el futuro y no afectarán los derechos otorgados conforme a la presente Cláusula VI que estén vigentes en la fecha en que supuestamente ocurra alguna acción u omisión de acción que dé origen a la responsabilidad o indemnización.-----

VII. A. Reformas del Acta Constitutiva. La Sociedad Anónima se reserva el derecho de reformar, modificar, cambiar o impugnar cualquier cláusula contenida en la presente Acta Constitutiva, en la forma establecida hoy o en adelante por ley, excepto por lo establecido en el párrafo B de la Cláusula VIII, y todos los derechos otorgados a los accionistas en la presente se otorgan conforme a esta reserva.-----

B. Reformas de las Cláusulas V, VI y VII del Acta Constitutiva. Sin perjuicio de otras cláusulas de la presente Acta Constitutiva o de toda disposición legal que de otro modo permitiría un voto menor o ningún voto, pero adicionalmente al voto afirmativo de los tenedores de cualquier clase o serie particular de las acciones votantes establecido por ley, la presente Acta Constitutiva o cualquier denominación de Acciones Preferidas, se necesitará el voto afirmativo de los

tenedores de por lo menos el sesenta y seis y dos tercios por ciento (66-2/3%) del derecho a voto de la totalidad de las acciones en circulación a esa fecha de las acciones votantes, votando juntas como una sola clase, para modificar, reformar o impugnar las Cláusulas V, VI, VII y VIII.-----

4. La presente Acta Constitutiva Reformada y Declarada Nuevamente ha sido debidamente aprobada por el Directorio de esta Sociedad Anónima.-----

5. La presente Acta Constitutiva Reformada y Declarada Nuevamente ha sido debidamente aprobada de acuerdo con las disposiciones de los Artículos 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades Anónimas del Estado de Delaware por el Directorio y los accionistas de la Sociedad Anónima. El número total de acciones en circulación que tienen derecho de votar o actuar por el consentimiento por escrito fue de 10.672.686 Acciones Ordinarias, 5.328.571 Acciones Preferidas de la Serie A, 12.300.000 Acciones Preferidas de la Serie B, 7.875.000 Acciones Preferidas de la Serie C y 5.000.000 Acciones Preferidas de la Serie D. El número de acciones que votaron a favor de la reforma y declaración nueva equivalió o superó el voto exigido. El porcentaje de votos necesarios fue la mayoría de las Acciones Ordinarias en circulación, Acciones Preferidas Convertibles de la Serie A, Acciones Preferidas Convertibles de la Serie B, Acciones Preferidas Convertibles de la Serie C y Acciones Preferidas Convertibles de la Serie D, votando

juntas como una sola clase, los tenedores de la mayoría de las Acciones Ordinarias en circulación de la Sociedad Anónima, votando como una clase separada, los tenedores de por lo menos el 60% de las Acciones Preferidas Convertibles de la Serie A en circulación de la Sociedad Anónima, votando como una clase separada, los tenedores de por lo menos el 71% de las Acciones Preferidas Convertibles de la Serie B en circulación votando como una clase separada, los tenedores de por lo menos el 66 2/3% de las Acciones Preferidas Convertibles de la Serie C en circulación de la Sociedad Anónima, votando como una clase separada, y los tenedores de por lo menos el 66 2/3% de las Acciones Preferidas Convertibles de la Serie D en circulación de la Sociedad Anónima votando como una clase separada. Esa votación aprobó la presente Acta Constitutiva Reformada y Declarada Nuevamente de la Sociedad Anónima por el consentimiento dado por escrito de acuerdo con el Artículo 228 de la Ley General de Sociedades Anónimas de Delaware y la Sociedad Anónima notificó por escrito de ello de acuerdo con el Artículo 228 mencionado.-----

EN FE DE LO CUAL, Exelixis, Inc. ha celebrado la presente Acta Constitutiva Reformada y Declarada Nuevamente que deberá ser firmada por su Presidente y Director Ejecutivo y por el Secretario en South San Francisco, California, a los 14 días del mes de abril del año dos mil.-----

EXELIXIS, INC. [Aparece una firma ilegible y un aclaración de
firma que reza:] George A. Scangos. Presidente y Director
Ejecutivo-----

DOY FE: [Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma
que reza:] Glen Y. Sato. Secretario-----

CERTIFICO QUE LA QUE ANTECEDE ES TRADUCCIÓN FIEL AL ESPAÑOL
DEL DOCUMENTO ORIGINAL REDACTADO EN IDIOMA INGLÉS QUE TUVE A
MI VISTA Y AL CUAL ME REMITO EN BUENOS AIRES A LOS NUEVE DÍAS
DEL MES DE ABRIL DEL AÑO DOS MIL SIETE-----

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Notary Public
Buenos Aires, Argentina

-Solicitud
Internacional en
ingles

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
2 December 2010 (02.12.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/138598 A2(51) International Patent Classification:
A61K 31/4164 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/036211

(22) International Filing Date:

26 May 2010 (26.05.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/181,736 28 May 2009 (28.05.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **EX-ELIXIS, INC.** [US/US]; 210 East Grand Avenue, P.O. Box 511, South San Francisco, CA 94083-0511 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BUSCH, Brett, B.** [US/US]; 7523 Mona Lane, San Diego, CA 92064 (US). **STEVENS, William, C., Jr.** [US/US]; 8231 Camino Del Oro, La Jolla, CA 92037 (US). **KICK, Ellen, K.** [US/US]; 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534 (US). **ZHANG, Haiying** [CN/US]; 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534 (US). **BOLLU, Venkatalah** [IN/US]; 10715 Wexford Street, Unit #6, San Diego, CA 92131 (US). **MARTIN, Richard** [CA/US]; 4293 Cordobes Cove, San Diego, CA 92130 (US). **MOHAN, Raju** [US/US]; 3125 Caminito Ricardo, Encinitas, CA 92024 (US).(74) Agent: **GREENFIELD, Michael, S.**; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff LLP, 300 S. Wacker Drive, Suite 3100, Chicago, IL 60606 (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, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

WO 2010/138598 A2

(54) Title: LXR MODULATORS

(57) Abstract: Compounds, pharmaceutically acceptable salts, isomers, or prodrugs thereof, of the invention are disclosed, which are useful as modulators of the activity of liver X receptors (LXR). Pharmaceutical compositions containing the compounds and methods of using the compounds are also disclosed.

LXR MODULATORS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0001] This invention relates to compounds that modulate the activity of liver X receptors (LXRs). The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention and methods of utilizing those compositions for modulating the activity of liver X receptor. In particular, imidazole isomers and derivatives are provided for modulating the activity of LXRs.

Nuclear Receptors

[0002] Nuclear receptors are a superfamily of regulatory proteins that are structurally and functionally related and are receptors for, *e.g.*, steroids, retinoids, vitamin D and thyroid hormones (see, *e.g.*, Evans (1988) *Science* 240:889-895). These proteins bind to *cis*-acting elements in the promoters of their target genes and modulate gene expression in response to ligands for the receptors.

[0003] Nuclear receptors can be classified based on their DNA binding properties (see, *e.g.*, Evans, *supra* and Glass (1994) *Endocr. Rev.* 15:391-407). For example, one class of nuclear receptors includes the glucocorticoid, estrogen, androgen, progesterin and mineralocorticoid receptors which bind as homodimers to hormone response elements (HREs) organized as inverted repeats (see, *e.g.*, Glass, *supra*). A second class of receptors, including those activated by retinoic acid, thyroid hormone, vitamin D₃, fatty acids/peroxisome proliferators (*i.e.*, peroxisome proliferator activated receptors or PPARs) and ecdysone, bind to HREs as heterodimers with a common partner, the retinoid X receptors (*i.e.*, RXRs, also known as the 9-*cis* retinoic acid receptors; see, *e.g.*, Levin *et al.* (1992) *Nature* 355:359-361 and Heyman *et al.* (1992) *Cell* 68:397-406).

[0004] RXRs are unique among the nuclear receptors in that they bind DNA as a homodimer and are required as a heterodimeric partner for a number of additional nuclear receptors to bind DNA (see, *e.g.*, Mangelsdorf *et al.* (1995) *Cell* 83:841-850). The latter receptors, termed the class II nuclear receptor subfamily, include many which are established or implicated as important regulators of gene expression.

[0005] There are three RXR genes (see, *e.g.*, Mangelsdorf *et al.* (1992) *Genes Dev.* 6:329-344), coding for RXR α , β , and γ , all of which are able to heterodimerize with any of the class II receptors, although there appear to be preferences for distinct RXR subtypes by

partner receptors *in vivo* (see, *e.g.*, Chiba *et al.* (1997) *Mol. Cell. Biol.* 17:3013-3020). In the adult liver, RXR α is the most abundant of the three RXRs (see, *e.g.*, Mangelsdorf *et al.* (1992) *Genes Dev.* 6:329-344), suggesting that it might have a prominent role in hepatic functions that involve regulation by class II nuclear receptors. See also, Wan *et al.* (2000) *Mol. Cell. Biol.* 20:4436-4444.

LXR α and LXR β

[0006] LXR α is found predominantly in the liver, with lower levels found in kidney, intestine, spleen and adrenal tissue (see, *e.g.*, Willy, et al. (1995) *Gene Dev.* 9(9):1033-1045). LXR β is ubiquitous in mammals and was found in nearly all tissues examined. LXRs are activated by certain naturally occurring, oxidized derivatives of cholesterol (see, *e.g.*, Lehmann, et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272(6):3137-3140). LXR α is activated by oxysterol and promotes cholesterol metabolism (Peet et al. (1998) *Cell* 93:693-704). Thus, LXRs appear to play a role in, *e.g.*, cholesterol metabolism (see, *e.g.*, Janowski, et al. (1996) *Nature* 383:728-731).

[0007] The nuclear receptor LXR plays a critical role in coordinate control of bile acid, cholesterol, and triglyceride metabolism to maintain lipid homeostasis. LXRs and bile acid/oxysterol-regulated genes are potential targets for developing drug therapies for lowering serum cholesterol and treating cardiovascular and liver diseases. Compounds with activity at LXR can have profound effects on lipid homeostasis, and can more effectively control disease or disorders in which LXR is implicated. This is accomplished through regulation of multiple genes involved in cholesterol homeostasis including Cyp7a1, a member of the cytochrome p450 family of enzymes and the rate limiting step in bile acid synthesis, as well as the ABC membrane transporters ABCA1, ABCG1, ABCG5, and ABCG8. ABCA1 is critical in the efflux of cholesterol and phospholipids to lipid-poor lipoproteins such as ApoA-I thus contributing to an increase in plasma HDL levels. In addition, ABCG5 and ABCG8 appear to mediate decreased intestinal absorption of cholesterol and facilitate cholesterol efflux from liver cells into the bile. Unfortunately, in addition to the anti-atherogenic effect of LXR agonists, studies in cell culture and animal model systems have demonstrated that LXR agonists increase plasma triglyceride levels and hepatic lipogenesis and promote the increased production of VLDL lipoprotein particles. Schultz et al., *Genes & Development* 14:2831-2838 (2000); Repa et al. *Genes & Development* 14:2811-2830 (2000). Strategies to minimize the undesirable lipid effects include identifying LXR β selective compounds that are also partial agonists. Partial agonists

can display tissue-specific activation or repression of nuclear receptors, as was demonstrated for the anti-estrogen tamoxifen, which functions as an antagonist of estrogen signaling in breast tissue and an agonist in the uterus. Characterization of LXR isoform-specific null mice indicate that LXR α is the predominant mediator of LXR activity in the liver. In macrophages, however, LXR β alone is sufficient to mediate the effects of LXR ligands on target gene expression. Therefore compounds with limited LXR α activity should have anti-atherogenic activity while limiting unwanted hepatic effects.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0008] Thus, we recognized that there is a need for compounds, compositions and methods of modulating the activity of the LXR nuclear receptors in ways that separate the desirable effects on cholesterol metabolism and atherogenesis from increased plasma triglyceride levels and an increase in hepatic lipogenesis. Although full agonists of LXR cause both the desirable and undesirable effects, the present invention describes compounds that have a beneficial separation between the two, and thus have an improved therapeutic index between increased reverse cholesterol transport and detrimental effects on plasma triglycerides and LDL-cholesterol.

[0009] In one aspect, the present invention comprises compounds or an individual isomer or mixture of isomers, an isotope or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which are useful as modulators of the activity of liver X receptors (LXRs).

[0010] Compounds for use in compositions and methods for modulating the activity of nuclear receptors are provided. In particular, compounds of the invention which are useful for modulating the liver X receptors, LXR α and LXR β , and in particular, LXR β .

[0011] In one aspect, the compounds provided herein are agonists of LXR. In another aspect, the compounds provided herein are antagonists of LXR. Agonists that exhibit low efficacy are, in certain aspects, antagonists.

[0012] Another aspect of this invention is directed to methods of treating, inhibiting, or ameliorating the symptoms of a disease or disorder that is modulated or otherwise affected by LXR activity or in which LXR activity is implicated, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0013] Another aspect of this invention is directed to methods of modulating cholesterol metabolism to a subject in need thereof, comprising administering an effective cholesterol

metabolism-modulating amount of a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0014] Another aspect of this invention is directed to methods of preventing or treating atherosclerosis in a subject in need thereof, comprising administering an effective cholesterol level-reducing amount of a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0015] Another aspect of this invention is directed to methods of modulating LXR activity to a subject in need thereof, comprising contacting the nuclear receptor with a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0016] Another aspect of this invention is directed to methods of treating, inhibiting or ameliorating one or more symptoms of hypocholesterolemia in a subject in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0017] Another aspect of this invention is directed to methods of increasing cholesterol efflux from cells of a subject in need thereof, comprising administering an effective cholesterol efflux-increasing amount of a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0018] Another aspect of this invention is directed to methods of increasing the expression of ATP-Binding Cassette A1 (ABCA1) and ATP-Binding Cassette G1 (ABCG1) in the cells of a subject in need thereof, comprising administering an effective ABCA1 and ABCG1 expression-increasing amount of a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0019] Another aspect of this invention is directed to methods of treating, inhibiting, or ameliorating one or more symptoms of a disease or disorder which is affected by cholesterol or bile acid levels, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0020] Another aspect of this invention is directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

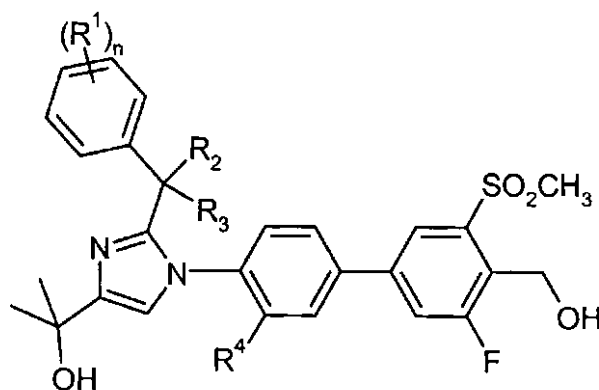
[0021] Another aspect of this invention is directed to regulation of reverse cholesterol transport and inflammatory signaling pathways that are implicated in human disease pathology including atherosclerosis and associated diseases such as myocardial infarction and ischemic stroke in a subject in need thereof, comprising administering an effective reverse cholesterol transport and inflammatory signaling pathways regulating amount of a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0022] Another aspect of this invention is directed to treatment of the metabolic syndrome which comprises a constellation of disorders of the body's metabolism including obesity, hypertension, insulin resistance, and diabetes including treatment of diseases resulting from compromised metabolism and immunity including atherosclerosis and diabetes as well as autoimmune disorders and diseases in a subject in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0023] Another aspect of this invention is directed to treatment of the atherosclerosis, insulin resistance, osteoarthritis, stroke, hyperglycemia, dyslipidemia, psoriasis, age and UV exposure-dependent skin wrinkling, diabetes, cancer, Alzheimer's disease, inflammation, immunological disorders, lipid disorders, obesity, macular degeneration, conditions characterized by a perturbed epidermal barrier function, conditions of disturbed differentiation or excess proliferation of the epidermis or mucous membrane, or cardiovascular disorders in a subject in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0024] In one aspect, the present invention comprises a compound of formula I,



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is chloro, fluoro, methyl or trifluoromethyl;

R^2 is H or methyl;

R^3 is H or methyl;

R^4 is H, chloro, fluoro, or methyl; and

n is 1, or 2.

[0025] In some embodiments, the compound of formula I is one in which R^2 and R^3 are methyl.

[0026] In some embodiments, the compound of formula I is one in which R^1 is chloro or fluoro. In some such embodiments, R^2 and R^3 are methyl.

[0027] In some embodiments, the compound of formula I is one in which R^4 is fluoro. In some such embodiments, R^1 is chloro or fluoro and R^2 and R^3 are methyl.

[0028] In some embodiments, the compound of formula I is one in which R^2 and R^3 are H. In some such embodiments, R^1 is chloro or fluoro.

[0029] In some embodiments, the compound of formula I is one in which R^2 is methyl and R^3 is H. In some such embodiments, n is 2, R^1 is chloro, and R^4 is fluoro.

[0030] In another aspect, the invention comprises a compound of structural formula I according to any of the foregoing embodiments together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents.

[0031] In another aspect, the invention comprises a method of treating a disease or disorder comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of (a) a compound of structural formula I according to any of the foregoing embodiments or (b) a pharmaceutical composition comprising a compound of structural formula I according to any of the foregoing embodiments together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents, wherein the disease or disorder is atherosclerosis, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia, hypertriglyceridemia, lipodystrophy, hyperglycemia, diabetes mellitus, dyslipidemia, atherosclerosis, gallstone disease, acne vulgaris, acneiform skin conditions, diabetes, Parkinson's disease, cancer, Alzheimer's disease, inflammation, immunological disorders, lipid disorders, obesity, conditions characterized by a perturbed epidermal barrier function, conditions of disturbed differentiation or excess proliferation of the epidermis or mucous membrane, or cardiovascular disorders.

[0032] In some embodiments, the disease or disorder for treatment is hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia, hypertriglyceridemia, lipodystrophy, hyperglycemia, atherosclerosis, diabetes mellitus, or dyslipidemia.

[0033] In another embodiment, the present invention comprises a compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, selected from:

No.	Name
1	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
2	2-(2-(2-(2-chloro-6-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-3-methyl-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
3	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-chloro-3-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
6	2-(2-(2-(2-Chloro-phenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)-propan-2-ol;
7	2-(2-(2-(2-chloro-6-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
8	2-{1-(3,3'-Difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-[2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
10	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)[(¹³ CD ₃) ₂]propan-2-ol;
11	2-(2-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
12	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
13	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
14	2-(2-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
15	2-(2-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
16	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-fluorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
17	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-methylbenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
18	2-(2-(2,6-dichlorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
19	2-[2-(2-Chloro-5-fluoro-benzyl)-1-(3'-fluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol;

20	2-[2-(2-Chloro-benzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol; or
21	2-{2-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol.

[0034] In another embodiment, the present invention comprises a compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, selected from:

No.	Name
1	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
2	2-(2-(2-(2-chloro-6-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-3-methyl-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
3	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-chloro-3-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
6	2-(2-(2-(2-Chloro-phenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
7	2-(2-(2-(2-chloro-6-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
8	2-{1-(3,3'-Difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-[2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-propan-2-ol; or
9	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
21	2-{2-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol.

[0035] In another embodiment, the present invention comprises a compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, selected from:

No.	Name
11	2-(2-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
12	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
13	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
14	2-(2-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
15	2-(2-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
16	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-fluorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
17	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-methylbenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;

18	2-(2-(2,6-dichlorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
19	2-[2-(2-Chloro-5-fluoro-benzyl)-1-(3'-fluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol; or
20	2-[2-(2-Chloro-benzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol.

[0036] In another embodiment, the present invention comprises a compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, selected from:

No.	Name
3	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-chloro-3-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol; or
21	2-{2-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol.

[0037] In another embodiment, the present invention comprises a compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is 2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol.

[0038] In another embodiment, the present invention comprises a compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is 2-(2-(2-(2-chloro-3-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol.

[0039] In another embodiment, the present invention comprises a compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is 2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol.

[0040] In another embodiment, the present invention comprises a compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is 2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol..

[0041] In another embodiment, the present invention comprises a compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is 2-{2-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1-[3,3'-

difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol.

[0042] The various compounds described herein, or their pharmaceutically acceptable salts, may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to isomers, such as enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms. Such forms may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)-, or as (*D*)- or (*L*)- for amino acids. The present invention is meant to include all such possible individual stereoisomers and mixtures thereof, including their racemic and optically pure enantiomeric or diastereomeric forms. The compounds are normally prepared as racemates and can conveniently be used as such, or optically active (+) and (-), (*R*)- and (*S*)-, or (*D*)- and (*L*)- isomers or corresponding diastereomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or they may be resolved from racemic mixtures using conventional techniques, such as chiral chromatography or reverse phase HPLC. When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended that the compounds include both *E* and *Z* geometric isomers.

[0043] The invention also includes isotopically-labeled compounds of the invention, wherein one or more atoms is replaced by an atom having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ²H or D and ³H or T, carbon such as ¹¹C, ¹³C, and ¹⁴C, chlorine, such as ³⁶Cl, fluorine such as ¹⁸F, iodine, such as ¹²³I and ¹²⁵I, nitrogen, such as ¹³N and ¹⁵N, oxygen, such as ¹⁵O, ¹⁷O, and ¹⁸O, phosphorus, such as ³²P, and sulfur, such as ³⁵S. Certain isotopically-labeled compounds of the invention, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, ³H, and carbon-14, ¹⁴C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection. Substitution with heavier isotopes such as deuterium, ²H or D, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increase *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with positron emitting isotopes, such as ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, and ¹³N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

[0044] Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those

described herein, using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed.

Definitions

[0045] The following terms and expressions used herein have the indicated meanings.

[0046] “Nuclear receptor” refers to a receptor that activates or represses transcription of one or more genes in the nucleus (but can also have second messenger signaling actions), typically in conjunction with other transcription factors. The nuclear receptor is activated by the natural cognate ligand for the receptor. Nuclear receptors are ordinarily found in the cytoplasm or nucleus, rather than being membrane-bound. A nuclear receptor is a member of a superfamily of regulatory proteins that are receptors for various endogenous small molecules, *e.g.*, steroids, retinoids, vitamin D and thyroid hormones. These proteins bind to cis-acting elements in the promoters of their target genes and modulate gene expression in response to a ligand. Nuclear receptors may be classified based on their DNA binding properties. For example, the glucocorticoid, estrogen, androgen, progestin and mineralocorticoid receptors bind as homodimers to hormone response elements (HREs) organized as inverted repeats. Another example are receptors, including those activated by retinoic acid, thyroid hormone, vitamin D₃, fatty acids/peroxisome proliferators and ecdysone, that bind to HREs as heterodimers with a common partner, the retinoid X receptor (RXR). Among the latter receptors is LXR.

[0047] “Liver X receptor” or “LXR” refers to a nuclear receptor implicated in cholesterol biosynthesis. As used herein, the term LXR refers to both LXR_α and LXR_β, two forms of the protein found in mammals. Liver X receptor-α or LXR_α refers to the receptor described in U.S. Pat. Nos. 5,571,696, 5,696,233 and 5,710,004, and Willy et al. (1995) *Gene Dev.* 9(9):1033-1045. Liver X receptor-β or LXR_β refers to the receptor described in Peet et al. (1998) *Curr. Opin. Genet. Dev.* 8(5):571-575; Song et al. (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 761:38-49; Alberti et al. (2000) *Gene* 243(1-2):93-103; and references cited therein; and in U.S. Pat. Nos. 5,571,696, 5,696,233 and 5,710,004.

[0048] “Pharmaceutically acceptable” refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problems or complications commensurate with a reasonable benefit/risk ratio or which have otherwise been approved by the United States Food and Drug Administration as being acceptable for use in humans or domestic animals.

[0049] “Pharmaceutically acceptable salt” refers to both acid and base addition salts.

[0050] “Pharmaceutically acceptable acid addition salt” refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases, which are not biologically or otherwise undesirable, and which are formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, salicylic acid, and the like.

[0051] “Base addition salt” refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids, which are not biologically or otherwise undesirable. These salts are prepared from addition of an inorganic base or an organic base to the free acid. Salts derived from inorganic bases include, but are not limited to, the sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum salts and the like. Preferred inorganic salts are the ammonium, sodium, potassium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from organic bases include, but are not limited to, salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, ethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, N-ethylpiperidine, polyamine resins and the like. Particularly preferred organic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline and caffeine.

[0052] “Therapeutically effective amount” refers to that amount of a compound which, when administered to a subject, is sufficient to effect treatment for a disease or disorder described herein. The amount of a compound which constitutes a “therapeutically effective amount” will vary depending on the compound, the disorder and its severity, and the age of the subject to be treated, but can be determined routinely by one of ordinary skill in the art.

[0053] “Modulating” or “modulate” refers to the treating, prevention, suppression, enhancement or induction of a function, condition or disorder. For example, it is believed that the compounds of the present invention can modulate atherosclerosis by stimulating the removal of cholesterol from atherosclerotic lesions in a human.

[0054] “Treating” or “treatment” as used herein covers the treatment of a disease or disorder described herein, in a subject, preferably a human, and includes:

- i. inhibiting a disease or disorder, *i.e.*, arresting its development; or
- ii. relieving a disease or disorder, *i.e.*, causing regression of the disorder.

[0055] “Subject” refers to a warm blooded animal such as a mammal, preferably a human, or a human child, which is afflicted with, or has the potential to be afflicted with one or more diseases and disorders described herein.

[0056] “Atherosclerosis” refers to a process whereby atherosclerotic plaques form within the inner lining of the artery wall leading to atherosclerotic cardiovascular diseases.

Atherosclerotic cardiovascular diseases can be recognized and understood by physicians practicing in the relevant fields of medicine, and include without limitation, restenosis, coronary heart disease (also known as coronary artery disease or ischemic heart disease), cerebrovascular disease including ischemic stroke, multi-infarct dementia, and peripheral vessel disease, including intermittent claudication, and erectile dysfunction.

[0057] “Dyslipidemia” refers to abnormal levels of lipoproteins in blood plasma including both depressed and/or elevated levels of lipoproteins (*e.g.*, elevated levels of Low Density Lipoprotein, (LDL), Very Low Density Lipoprotein (VLDL) and depressed levels of High Density Lipoprotein (HDL).

[0058] “EC₅₀” refers to a dosage, concentration or amount of a particular test compound that elicits a dose-dependent response at 50% of maximal expression of a particular response that is induced, provoked or potentiated by the particular test compound.

[0059] “Cholesterol” refers to a steroid alcohol that is an essential component of cell membranes and myelin sheaths and, as used herein, incorporates its common usage. Cholesterol also serves as a precursor for steroid hormones and bile acids.

[0060] “Triglyceride(s)” or “TGs” refers to three fatty acid molecules esterified to a glycerol molecule and serve to store fatty acids which are used by muscle cells for energy production or are taken up and stored in adipose tissue.

[0061] “IC₅₀” refers to an amount, concentration or dosage of a particular test compound that achieves a 50% inhibition of a maximal response, such as modulation of nuclear receptor, including the LXR_α or LXR_β activity, in an assay that measures such response.

[0062] “LXR” or “LXRs” refers to both LXR_α and LXR_β.

[0063] “LXR_α” (LXR alpha) refers to all mammalian forms of such receptor including, for example, alternative splice isoforms and naturally occurring isoforms. Representative

LXR_α species include, without limitation the rat (Genbank Accession NM_031627), mouse (Genbank Accession BC012646), and human (GenBank Accession No. U22662) forms of the receptor.

[0064] “LXR_β” (LXR beta) refers to all mammalian forms of such receptor including, for example, alternative splice isoforms and naturally occurring isoforms. Representative LXR_β species include, without limitation the rat (GenBank Accession NM_031626), mouse (Genbank Accession NM_009473), and human (GenBank Accession No. U07132) forms of the receptor.

[0065] “Obese” and “obesity” refer to a Body Mass Index (BMI) greater than 27.8 kg/m² for men and 27.3 kg/m² for women (BMI equals weight (kg)/(height)²(m²)).

Utility

[0066] The compounds of the invention exhibit valuable pharmacological properties and are particularly useful as LXR agonists, antagonists, inverse agonists, partial agonists and antagonists, or are selective to LXR_α or to LXR_β. The compounds of the invention are useful for the treatment of diseases or disorders described herein, such as those associated with, or having symptoms arising from the complications of, altered cholesterol transport, reverse cholesterol transport, fatty acid metabolism, cholesterol absorption, cholesterol re-absorption, cholesterol secretion, cholesterol excretion, or cholesterol metabolism.

[0067] These diseases include, for example, atherosclerosis, atherosclerotic cardiovascular diseases, (see, e.g., International Patent Application Publication Nos. WO 00/57915 and WO 00/37077), dyslipidemia, hyperglycemia, insulin resistance, diabetes, obesity, syndrome X (US Patent Application Publication No. 20030073614, International Patent Application Publication No. WO 01/82917), excess lipid deposition in peripheral tissues such as skin (xanthomas) (see, e.g., U.S. Patent Nos. 6,184,215 and 6,187,814), stroke, peripheral occlusive disease, memory loss (*Brain Research* (1997), Vol. 752, pp. 189-196), optic nerve and retinal pathologies (i.e., macular degeneration, retinitis pigmentosa), repair of traumatic damage to the central or peripheral nervous system (*Trends in Neurosciences* (1994), Vol. 17, pp. 525-530), prevention of the degenerative process due to aging (*American Journal of Pathology* (1997), Vol. 151, pp. 1371-1377), or Alzheimer's disease (see, e.g., International Patent Application Publication No. WO 00/17334; *Trends in Neurosciences* (1994), Vol. 17, pp. 525-530), prevention of degenerative neuropathies occurring in diseases such as diabetic neuropathies (see, e.g., International Patent Application Publication No. WO 01/82917), multiple sclerosis (*Annals of Clinical Biochem.* (1996), Vol.

33, No. 2, pp. 148-150), and autoimmune diseases (*J. Lipid Res.* (1998), Vol. 39, pp. 1740-1743).

[0068] Also provided, are methods of increasing the expression of ATP-Binding Cassette (ABCA1), (see, *e.g.*, International Patent Application Publication No. WO 00/78972) thereby increasing reverse cholesterol transport in mammalian cells using the claimed compounds and compositions.

[0069] Accordingly in another aspect, the invention also includes methods to remove cholesterol from tissue deposits such as atherosclerotic plaques or xanthomas in a subject with atherosclerosis or atherosclerotic cardiovascular disease manifest by clinical signs of such disease, wherein the methods comprise administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound or composition of the present invention. Additionally, the instant invention also provides a method for preventing or reducing the risk of a first or subsequent occurrence of an atherosclerotic cardiovascular disease event including ischemic heart disease, ischemic stroke, multi-infarct dementia, and intermittent claudication comprising the administration of a prophylactically effective amount of a compound or composition of the present invention to a subject at risk for such an event.

[0070] The compounds of the present invention can also be used in methods for decreasing hyperglycemia and insulin resistance, *i.e.*, in methods for treating diabetes (International Patent Application Publication No. WO 01/82917), and in methods of treatment, prevention, or amelioration of disorders related to, or arising as complications of diabetes, hyperglycemia or insulin resistance including the cluster of disease states, conditions or disorders that make up "Syndrome X" (See US Patent Application 20030073614) comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound or composition of the present invention to a subject in need of such treatment. Additionally, the instant invention also provides a method for preventing or reducing the risk of developing hyperglycemia, insulin resistance, diabetes or syndrome X in a subject, comprising the administration of a prophylactically effective amount of a compound or composition of the present invention to a subject at risk for such an event.

[0071] Diabetes mellitus, commonly called diabetes, refers to a disease process derived from multiple causative factors and characterized by elevated levels of plasma glucose, referred to as hyperglycemia. See, *e.g.*, LeRoith, D. et al., (eds.), DIABETES MELLITUS (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1996). Uncontrolled hyperglycemia is associated with increased and premature mortality due to an increased risk for macrovascular diseases, including nephropathy, neuropathy, retinopathy, hypertension,

cerebrovascular disease and coronary heart disease. Therefore, control of glucose homeostasis is a critically important approach for the treatment of diabetes.

[0072] There are two major forms of diabetes: type 1 diabetes (formerly referred to as insulin-dependent diabetes or IDDM); and type 2 diabetes (formerly referred to as noninsulin dependent diabetes or NIDDM). Type 2 diabetes is a disease characterized by insulin resistance accompanied by relative, rather than absolute, insulin deficiency. Type 2 diabetes can range from predominant insulin resistance with relative insulin deficiency to predominant insulin deficiency with some insulin resistance. Insulin resistance is the diminished ability of insulin to exert its biological action across a broad range of concentrations. In insulin resistant individuals, the body secretes abnormally high amounts of insulin to compensate for this defect. When inadequate amounts of insulin are present to compensate for insulin resistance and adequate control of glucose, a state of impaired glucose tolerance develops. In a significant number of individuals, insulin secretion declines further and the plasma glucose level rises, resulting in the clinical state of diabetes. Type 2 diabetes can be due to a profound resistance to insulin stimulating regulatory effects on glucose and lipid metabolism in the main insulin-sensitive tissues: muscle, liver and adipose tissue. This resistance to insulin responsiveness results in insufficient insulin activation of glucose uptake, oxidation and storage in muscle and inadequate insulin repression of lipolysis in adipose tissue and of glucose production and secretion in liver. In Type 2 diabetes, free fatty acid levels are often elevated in obese and some non-obese subjects and lipid oxidation is increased.

[0073] Premature development of atherosclerosis and an increased rate of cardiovascular and peripheral vascular diseases are characteristic features of subjects with diabetes. Hyperlipidemia is an important precipitating factor for these diseases. Hyperlipidemia is a disorder generally characterized by an abnormal increase in serum lipids, *e.g.*, cholesterol and triglyceride, in the bloodstream and is an important risk factor in developing atherosclerosis and heart disease. For a review of disorders of lipid metabolism, see, *e.g.*, Wilson, J. et al., (ed.), Disorders of Lipid Metabolism, Chapter 23, Textbook of Endocrinology, 9th Edition, (W. B. Sanders Company, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1998). Hyperlipidemia is usually classified as primary or secondary hyperlipidemia. Primary hyperlipidemia is generally caused by genetic defects, while secondary hyperlipidemia is generally caused by other factors, such as various disease states, drugs, and dietary factors. Alternatively, hyperlipidemia can result from both a combination of primary and secondary causes of hyperlipidemia. Elevated cholesterol levels are associated with a number of disease states,

including coronary artery disease, angina pectoris, carotid artery disease, strokes, cerebral arteriosclerosis, and xanthoma.

[0074] Dyslipidemia, or abnormal levels of lipoproteins in blood plasma, is a frequent occurrence among diabetics, and has been shown to be one of the main contributors to the increased incidence of coronary events and deaths among diabetic subjects (see, *e.g.*, Joslin, E. Ann. Chim. Med. (1927), Vol. 5, pp. 1061-1079). Epidemiological studies since then have confirmed the association and have shown a several-fold increase in coronary deaths among diabetic subjects when compared with non-diabetic subjects (see, *e.g.*, Garcia, M. J. et al., Diabetes (1974), Vol. 23, pp. 105-11 (1974); and Laakso, M. and Lehto, S., Diabetes Reviews (1997), Vol. 5, No. 4, pp. 294-315). Several lipoprotein abnormalities have been described among diabetic subjects (Howard B., et al., Arteriosclerosis (1978), Vol. 30, pp. 153-162).

[0075] Further provided by this invention are methods of using the compounds of the invention to treat obesity, as well as the complications of obesity. Obesity is linked to a variety of medical disorders including diabetes and hyperlipidemia. Obesity is also a known risk factor for the development of type 2 diabetes (See, *e.g.*, Barrett-Conner, E., Epidemiol. Rev. (1989), Vol. 11, pp. 172-181; and Knowler, et al., Am. J Clin. Nutr. (1991), Vol. 53, pp. 1543-1551).

Administration and Formulation

[0076] A compound of the invention can be administered to subject in need thereof by any accepted route of administration. Acceptable routes of administration include, but are not limited to, buccal, cutaneous, endocervical, endosinusial, endotracheal, enteral, epidural, interstitial, intra-abdominal, intra-arterial, intrabronchial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronary, intradermal, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidermal, intraesophageal, intragastric, intragingival, intraileal, intralymphatic, intramedullary, intrameningeal, intramuscular, intraovarian, intraperitoneal, intraprostatic, intrapulmonary, intrasinal, intraspinal, intrasynovial, intratesticular, intrathecal, intratubular, intratumor, intrauterine, intravascular, intravenous, nasal, nasogastric, oral, parenteral, percutaneous, peridural, rectal, respiratory (inhalation), subcutaneous, sublingual, submucosal, topical, transdermal, transmucosal, transtracheal, ureteral, urethral and vaginal.

[0077] A compound of the invention can be administered in any acceptable solid, semi-solid, liquid or gaseous dosage form. Acceptable dosage forms include, but are not limited to, aerosols, capsules, creams, emulsions, gases, gels, grains, liniments, lotions, ointments,

pastes, powders, solutions, suspensions, syrups and tablets. Acceptable delivery systems include, but are not limited to, biodegradable implants (e.g., poly(DL-lactide), lactide/glycolide copolymers and lactide/caprolactone copolymers), capsules, douches, enemas, inhalers, intrauterine devices, nebulizers, patches, pumps and suppositories.

[0078] A dosage form of the invention may be comprised solely of a compound of the invention or the compound of the invention may be formulated along with conventional excipients, pharmaceutical carriers, adjuvants, and/or other medicinal or pharmaceutical agents. Acceptable excipients include, but are not limited to, (a) antiadherents, such as croscarmellose sodium, crospovidone, sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, starch and talc; (b) binders, such as cellulose, gelatin, hydroxypropyl cellulose, lactose, maltitol, polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, sorbitol, starch, sugar, sucrose and xylitol; (c) coatings, such as cellulose, shellac, zein and enteric agents; (d) disintegrants, such as cellulose, crosslinked polyvinyl pyrrolidone, sodium carboxymethyl cellulose, methylcellulose, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate and starch; (e) filling agents, such as calcium carbonate, cellulose, dibasic calcium phosphate, glucose, lactose, mannitol, sorbitol and sucrose; (f) flavoring agents; (g) coloring agents; (h) glidants, such as calcium stearate, colloidal silicon dioxide, glyceryl behenate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, magnesium stearate, magnesium trisilicate, mineral oil, polyethylene glycols, silicon dioxide, starch, stearate, stearic acid, talc, sodium stearyl fumarate, sodium benzoate and zinc; (i) lubricants, such as calcium stearate, hydrogenated vegetable oils, magnesium stearate, mineral oil, polyethylene glycol, sodium stearyl fumarate, stearin, stearic acid and talc; and (j) preservatives, such as chlorobutanol, citric acid, cysteine, methionine, methyl paraben, phenol, propyl paraben, retinyl palmitate, selenium, sodium citrate, sorbic acid, vitamin A, vitamin C and vitamin E. Capsules may contain any of the afore listed excipients, and may additionally contain a semi-solid or liquid carrier, such as a polyethylene glycol or vegetable-based oils. Pharmaceutical carriers include soluble polymers, microparticles made of insoluble or biodegradable natural and synthetic polymers, microcapsules or microspheres, lipoproteins, liposomes and micelles.

[0079] The pharmaceutical composition may be in the form of a liquid, *e.g.*, an elixir, syrup, solution, emulsion, suspension, or other like forms or may be presented as a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Liquid preparations may contain conventional additives such as (a) liquid diluents, such as water, saline, Ringer's solution, fixed oils such as synthetic mono or diglycerides, or polyethylene glycols, glycerin, propylene glycol or other solvents; (b) surfactants, suspending agents, or emulsifying agents,

such as polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, saturated polyglycolized glycerides, monoglycerides, fatty acid esters, block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide, polyoxyl stearates, ethoxylated castor oils, and ethoxylated hydroxystearic acids; (c) buffers, such as acetates, citrates or phosphates; (d) chelating agents, such as ethylenediaminetetraacetic acid; (e) antibacterial agents, such as benzyl alcohol or methyl paraben; (f) antioxidants, such as ascorbic acid or sodium bisulfite; (g) isotonic agents, sodium chloride or dextrose; as well as sweetening and flavoring agents, dyes and preservatives.

[0080] A pharmaceutical composition of the invention will contain a therapeutically effective amount of a compound of the invention, as an individual stereoisomer or mixture of stereoisomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with the remainder of the pharmaceutical composition comprised of one or more pharmaceutically acceptable excipients. Generally, for oral administration, a compound of the invention, as an individual stereoisomer or mixture of stereoisomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof will comprise from 1% to 99% by weight of a pharmaceutically acceptable composition, with the remainder of the composition comprised of one or more pharmaceutically acceptable excipients. Typically, a compound of the invention, as an individual stereoisomer or mixture of stereoisomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof will comprise from 5% to 75% by weight of a pharmaceutically acceptable composition, with the remainder of the composition comprised of one or more pharmaceutically acceptable excipients. For parenteral administration, a compound of the invention, as an individual stereoisomer or mixture of stereoisomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof will comprise from 0.01% to 1% by weight of a pharmaceutically acceptable composition. Methods for preparing the dosage forms of the invention are known, or will be apparent, to those skilled in this art; for example, see Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

[0081] A therapeutically effective amount of a compound of the invention will vary depending upon a sundry of factors including the activity, metabolic stability, rate of excretion and duration of action of the compound, the age, weight, general health, sex, diet and species of the subject, the mode and time of administration of the compound, the presence of adjuvants or additional therapeutically active ingredients in a composition, and the severity of the disease for which the therapeutic effect is sought.

[0082] The compounds of the invention can be administered to human subjects at dosage levels in the range of about 0.1 to about 10,000 mg per day. A normal human adult having a

body weight of about 70 kilograms can be administered a dosage in the range of from about 0.15 μg to about 150 mg per kilogram of body weight per day. Typically, a normal adult human will be administered from about 0.1 mg to about 25 mg, or 0.5 mg to about 10 mg per kilogram of body weight per day. The compounds of the invention may be administered in one or more unit dose forms. The unit doses may be administered one to four times a day, or two times a day, or once a day. In an alternate method of describing an effective dose, an oral unit dose is one that is necessary to achieve a blood serum level of about 0.05 to 20 $\mu\text{g/ml}$ or about 1 to 20 $\mu\text{g/ml}$ in a subject. The optimum dose of a compound of the invention for a particular subject can be determined by one of ordinary skill in the art.

[0083] Compounds of the invention, or an individual isomer or mixture of isomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may also be administered simultaneously with, prior to, or after administration of one or more of the therapeutic agents described below. Such combination therapy includes administration of a single pharmaceutical dosage formulation which contains a compound of the invention and one or more additional active agents, as well as administration of the compound of the invention and each active agent in its own separate pharmaceutical dosage formulation. For example, a compound of the invention and an HMG-CoA reductase inhibitor can be administered to the subject together in a single oral dosage composition such as a tablet or capsule, or each agent administered in separate oral dosage formulations. Where separate dosage formulations are used, the compounds of the invention and one or more additional active agents can be administered at essentially the same time, *i.e.*, concurrently, or at separately staggered times, *i.e.*, sequentially; combination therapy is understood to include all these regimens.

[0084] In one embodiment, the compounds of the invention are used in combination with one or more of the following therapeutic agents in treating atherosclerosis: antihyperlipidemic agents, plasma HDL-raising agents, antihypercholesterolemic agents, cholesterol biosynthesis inhibitors (such as HMG CoA reductase inhibitors, such as lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin and rivastatin), acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors, probucol, raloxifene, nicotinic acid, niacinamide, cholesterol absorption inhibitors, bile acid sequestrants (such as anion exchange resins, or quaternary amines (*e.g.*, cholestyramine or colestipol)), low density lipoprotein receptor inducers, clofibrate, fenofibrate, benzofibrate, ciprofibrate, gemfibrozil, vitamin B₆, vitamin B₁₂, anti-oxidant vitamins, β -blockers, anti-diabetes agents, angiotensin II antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, platelet aggregation inhibitors, fibrinogen receptor antagonists, aspirin or fibric acid derivatives.

[0085] In another embodiment, the compounds of the invention are used in combination with one or more of the following therapeutic agents in treating cholesterol biosynthesis inhibitor, particularly an HMG-CoA reductase inhibitor. The term HMG-CoA reductase inhibitor is intended to include all pharmaceutically acceptable salt, ester, free acid and lactone forms of compounds which have HMG-CoA reductase inhibitory activity and, therefore, the use of such salts, esters, free acids and lactone forms is included within the scope of this invention. Compounds which have inhibitory activity for HMG-CoA reductase can be readily identified using assays well-known in the art. For instance, suitable assays are described or disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938 and WO 84/02131. Examples of suitable HMG-CoA reductase inhibitors include, but are not limited to, lovastatin (MEVACOR®; *see*, U.S. Patent No. 4,231,938); simvastatin (ZOCOR®; *see*, U.S. Patent No. 4,444,784); pravastatin sodium (PRAVACHOL®; *see*, U.S. Patent No. 4,346,227); fluvastatin sodium (LESCOL®; *see*, U.S. Patent No. 5,354,772); atorvastatin calcium (LIPITOR®; *see*, U.S. Patent No. 5,273,995) and rivastatin (also known as cerivastatin; *see*, U.S. Patent No. 5,177,080). The structural formulae of these and additional HMG-CoA reductase inhibitors that can be used in combination with the compounds of the invention are described at page 87 of M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs," *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 February 1996). In presently preferred embodiments, the HMG-CoA reductase inhibitor is selected from lovastatin and simvastatin.

[0086] In an additional embodiment, the compounds of the invention are used in combination with one or more of the following therapeutic agents in treating with one or more additional active diabetes agents depending on the desired target therapy (*see, e.g.*, Turner, N. et al., *Prog. Drug Res.* (1998), Vol. 51, pp. 33-94; Haffner, S., *Diabetes Care* (1998), Vol. 21, pp. 160-178; and DeFronzo, R. et al. (eds.), *Diabetes Reviews* (1997), Vol. 5, No. 4). A number of studies have investigated the benefits of combination therapies with oral agents (*see, e.g.*, Mahler, R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999), Vol. 84, pp. 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998), Vol. 21, pp. 87-92; Bardin, C. W.(ed.), *Current Therapy In Endocrinology And Metabolism*, 6th Edition (Mosby--Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. et al., *Ann. Intern. Med.* (1994), Vol. 121, pp. 928-935; Coniff, R. et al., *Clin. Ther.* (1997), Vol. 19, pp. 16-26; Coniff, R. et al., *Am. J. Med.* (1995), Vol. 98, pp. 443-451; Iwamoto, Y. et al., *Diabet. Med.* (1996), Vol. 13, pp. 365-370; Kwiterovich, P., *Am. J. Cardiol* (1998), Vol. 82 (12A), pp. 3U-17U). These studies indicate that diabetes and hyperlipidemia modulation can be further improved by the addition of a second agent to the therapeutic regimen.

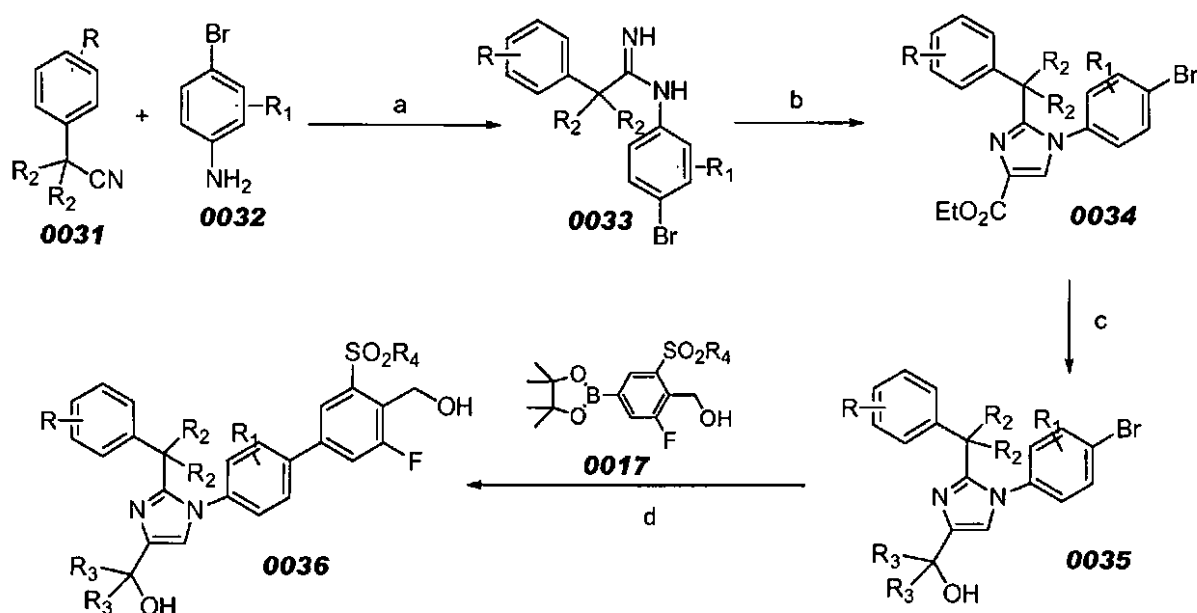
[0087] In a further embodiment, the compounds of the invention are used in combination with one or more of the following therapeutic agents in treating diabetes: sulfonylureas (such as chlorpropamide, tolbutamide, acetohexamide, tolazamide, glyburide, gliclazide, glynase, glimepiride, and glipizide), biguanides (such as metformin), thiazolidinediones (such as ciglitazone, pioglitazone, troglitazone, and rosiglitazone), and related insulin sensitizers, such as selective and non-selective activators of PPAR α , PPAR β and PPAR γ ; dehydroepiandrosterone (also referred to as DHEA or its conjugated sulphate ester, DHEA-SO₄); antiglucocorticoids; TNF α inhibitors; α -glucosidase inhibitors (such as acarbose, miglitol, and voglibose), pramlintide (a synthetic analog of the human hormone amylin), other insulin secretagogues (such as repaglinide, gliquidone, and nateglinide), insulin, as well as the therapeutic agents discussed above for treating atherosclerosis.

[0088] In yet another embodiment, the compounds of the invention are used in combination with one or more of the following therapeutic agents in treating obesity or obesity-related disorders. Such agents, include, but are not limited to, phenylpropanolamine, phentermine, diethylpropion, mazindol, fenfluramine, dexfenfluramine, phentiramine, β_3 adrenoceptor agonist agents; sibutramine, gastrointestinal lipase inhibitors (such as orlistat), and leptins. Other agents used in treating obesity or obesity-related disorders include neuropeptide Y, enterostatin, cholecystokinin, bombesin, amylin, histamine H₃ receptors, dopamine D₂ receptor modulators, melanocyte stimulating hormone, corticotrophin releasing factor, galanin and gamma amino butyric acid (GABA).

Synthesis

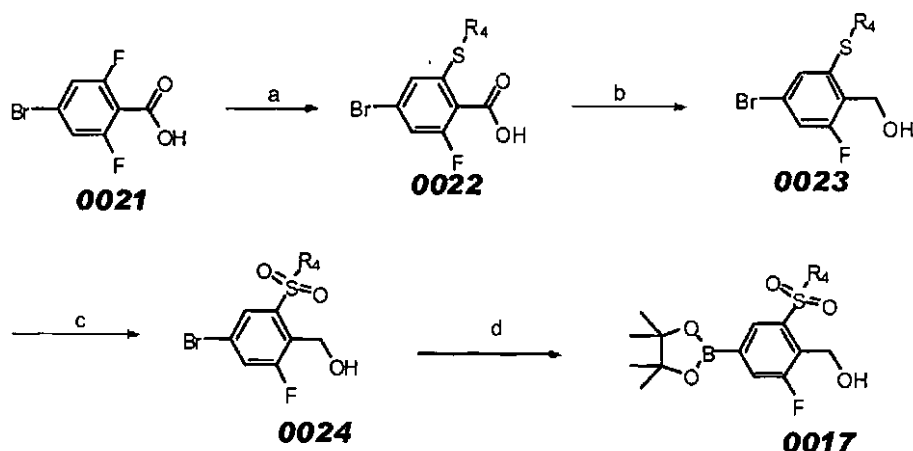
[0089] The compounds of the present invention may be prepared in a number of methods well known to those skilled in the art, including, but not limited to those described below, or through modifications of these methods by applying standard techniques known to those skilled in the art of organic synthesis. The compounds were named using ChemDraw Ultra 9.0 or 10.0 (CambridgeSoft). The reagents and starting materials are commercially available, or readily synthesized by well-known techniques by one of ordinary skill in the arts. It is understood that in the following description, combinations of substituents and/or variables of the depicted formulae are permissible only if such contributions result in stable compounds. Unless otherwise indicated, all compounds associated with NMR and/or mass spectra data were prepared and the NMR and mass spectra measured.

Scheme 1



(a) Me_3Al , Toluene, 0°C - 80°C ; (b) i. Ethyl bromopyruvate, NaHCO_3 , THF, 70 - 80°C ; ii. AcOH , toluene or TFA, EtOH, 80°C ; (c) R_3MgBr , THF or THF/ CH_2Cl_2 , 0°C - rt; (d) K_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DME/ H_2O , 80°C .

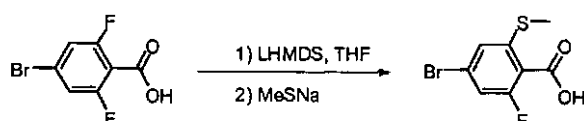
[0090] In general, compounds of formula (**0036**) are prepared by first reacting aniline of formula (**0032**) with 2-(phenyl)-2-methylpropanenitrile (**0031**) in the presence of trimethylaluminum to give compounds of formula (**0033**) after standard isolation procedures (Scheme 1). In a subsequent step, exposure of amidine (**0033**) to a haloester, such as ethyl α -bromopyruvate, under basic conditions at elevated temperature followed by dehydration conditions such as trifluoroacetic acid in ethanol provides 1*H*-imidazole of formula (**0034**) after standard isolation procedures. Compounds of formula (**0034**) are then subjected to functionality transformation, such as from ester to carbinol. In a palladium mediated coupling reaction, for example, Suzuki reactions, compounds of formula (**0035**) are then reacted with (2-fluoro-6-(sulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methanol (**0017**)(see Scheme 2 below) to afford compounds of formula (**0036**) after standard isolation procedures.

Scheme 2

a) i. 1.0 M LHMDs in THF; ii. R_4SNa , reflux; b) BH_3-THF , 0 °C-reflux; c) mCPBA, CH_2Cl_2 ; d) $PdCl_2(dppf)$, bis(pinacolato)diboron, KOAc, DMSO, 80 °C.

Scheme 2: step 2a

Preparation of 4-bromo-2-fluoro-6-(methylthio)benzoic acid



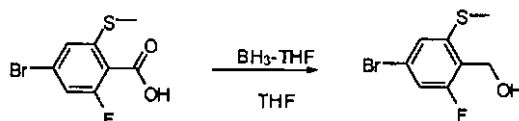
[0091] To a 500 mL round bottom flask attached with condenser was added 4-bromo-2,6-difluorobenzoic acid (16.0 g, 67.5 mmol) and anhydrous THF (110 mL). The reaction flask was cooled in an ice bath prior to dropwise addition of 1.0 M lithium *bis*-(trimethylsilyl)amide (74 mL, 1.1 equiv). The reaction suspension was stirred at room temperature for 20 min prior to addition of sodium thiomethoxide (5.21 g, 74.2 mmol). The reaction solution was allowed to stir at reflux for 3 hr. The reaction was determined to be complete after quenching a reaction aliquot in dilute aq. HCl and running GCMS: found m/z = 265, 267 parent ions. The cooled reaction mixture was quenched with H_2O and diluted with EtOAc (200 mL). The reaction mixture was transferred to a separatory funnel, and 1.0 N aq. HCl was added to give a pH = 2-3 solution. The ethyl acetate layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to afford 14.6 g (81 % yield) of the intermediate 6-fluoro-4-bromo-2-methylsulfanyl-benzoic acid as a waxy white solid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); GCMS m/z = 265, 267 $[M]^+$.

[0092] Alternatively, the intermediate 6-fluoro-4-bromo-2-methylsulfanyl-benzoic acid was prepared as follows:

[0093] To a 20L flask was charged dimethyl formamide (14.5 L, 10.0 vol), followed by sodium hydroxide (293.7 g, 1.2 eq) and the reaction mass cooled to -15 to -10 °C. 4-bromo-2,6-difluorobenzoic acid (1450 g, 1.0 equiv) was added over a period of 10-15 min at -15 to -10 °C and stirred for an additional 10-15 min. Sodium thiomethoxide (514.6 g, 1.2 equiv) was added over a period of 5-10 min at -10 to -5 °C. On completion of the addition the temperature of the reaction was raised to 25-28 °C over a period of 45 to 60 min and maintained at that temperature 1.5-2h. The temperature of the reaction was then raised to 60-65 °C over a period of 30-60 min and maintained at 60-65 °C for 5 h until the reaction was deemed complete. The reaction mixture was then cooled to 20-25 °C and quenched with a cooled (5-10 °C) solution of 2N HCl (5.045 L of 12N HCl in 30.3 L water). Following the quench, ethyl acetate (14.5 L, 10 vol) was added and the mixture stirred for 10-15 min. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (7.25 L, 5 vol). The two phases were separated and the combined organic layer was washed with a brine solution (725 g of NaCl in 3.625 L of water). The phases were separated and the organic layer was washed with water (5.0 vol, 7.25 L). The phases were separated and the organic layer was dried over sodium sulfate (1450 g). The organic layer was filtered to remove the sodium sulfate, which was then washed with ethyl acetate (2.9 L, 2 vol). The organic layer was concentrated under reduced pressure at 45-50 °C/ 30-40 mm Hg to ~1 to 1.2 volumes and petroleum ether (7.25 L, 5 vol) was added at 40-45 °C over a period of 15-20 min. The solution was cooled to 20-25 °C over a period of 20-25 min. The solid was filtered and washed with petroleum ether (2.9 L, 2.0 vol) and the product dried under vacuum at 25-28 °C, 0.4 to 0.7 mbar to afford 1410 g (87%, 99.40 Area %) of the intermediate 6-fluoro-4-bromo-2-methylsulfanyl-benzoic acid.

Step 2b

Preparation of (4-bromo-2-fluoro-6-(methylthio)phenyl)methanol



[0094] Into a N₂ purged 500 mL round bottom flask attached with condenser was added 6-fluoro-4-bromo-2-methylsulfanyl-benzoic acid (14.6 g, 55.0 mmol) and anhydrous THF (70 mL). The reaction solution was allowed to cool to 0 °C prior to dropwise addition of a

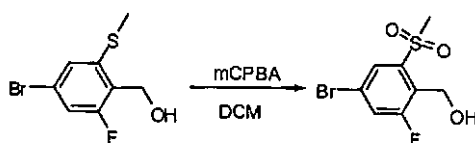
1.0 M BH_3 -THF (83 mL, 1.5 equiv) solution in THF. The reaction solution was stirred at room temperature then at reflux for an additional 2hr. The reaction solution was cooled prior to quenching with a 1:1 H_2O /THF solution. The reaction solution was transferred to a separatory funnel with EtOAc (100 mL) and an aqueous solution of K_2CO_3 was added. The ethyl acetate phase was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude product was chromatographed through a 110g SiO_2 column using a solvent gradient of 100 % Hx to 55% EtOAc. The purified title product was obtained as a solid white wax (13.7 g, 99 % yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 1H), 7.06 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.20-2.05 (br s, 1H); GCMS $m/z = 251, 253$ [M] $^+$.

[0095] Alternatively, the intermediate (4-bromo-2-fluoro-6-(methylthio)phenyl)methanol was prepared as follows:

[0096] To a 20 L flask was charged 4-bromo-2-fluoro-6-(methylthio)benzoic acid (1400 g, 1.0 eq) followed by THF (14 L, 10 vol) under nitrogen. To this solution was added borane-dimethyl sulfide complex (802.41 g, 1000 mL) at 25-28 °C over a period of 30-45 min. The reaction temperature was raised to 60-65 °C over a period of 30-45 min and the temperature maintained until HPLC showed <1 % of 4-bromo-2-fluoro-6-(methylthio)benzoic acid (~ 3-4 h). On completion of the reaction the mixture was cooled to 10-15 °C over a period of 30-40 min. The reaction was then quenched with methanol (2.1 L, 1.5 vol) over a period of 1 to 1½ h at 10-15 °C. The reaction mass was then concentrated under vacuum at 40-50 °C/ 0.4 to 0.7 mbar to 1 to 1.5 volumes. The resultant mixture was dissolved in DCM (8.4 L, 6 vol). The organic layer was washed with an ammonium chloride solution (560 g NH_4Cl in 2.8 L water, 2 vol). The phases were separated and the organic layer was washed with 10% NaHCO_3 solution (2.8 L, 2 vol), saturated brine solution (2.1 L, 1.5 vol) and water (4.2 L, 3 vol). The organic layer was separated and dried over sodium sulfate (700 g). The sodium sulfate was removed by filtration and washed with DCM (2.8 L, 2 vol). The organic layer was concentrated under vacuum at 40-45 °C/ 0.4 to 0.7 mbar to 1 to 1.2 vol to afford the product which was dried under vacuum at 45-50 °C/ 0.4 to 0.7 mbar. The title product was obtained in 90% yield (1200 g) with 90.07 Area%.

Step 2c

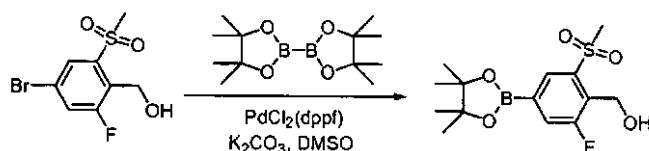
Preparation of (4-bromo-2-fluoro-6-(methanesulfonyl)phenyl)-methanol



[0097] To a 500 mL flask was added (4-bromo-2-fluoro-6-(methylthio)phenyl)methanol (13.7 g, 54.6 mmol) and anhydrous dichloromethane (125 mL). The solution was cooled to 0-3 °C in an ice bath prior to portionwise addition of 3-chloroperbenzoic acid (77% max., Aldrich) (18.8 g, 2 equiv). The reaction solution was then allowed to warm to room temperature where it remained for 18 h. The reaction was then concentrated *in vacuo* to remove dichloromethane and the residue was washed into a separatory funnel with ethyl acetate and 1 M aq. NaOH. The ethyl acetate layer was separated, washed with 1 M aq. NaOH, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (Biotage, 65 x 200 mm SiO₂ column, gradient elution from 100% hexanes to 90 % ethyl acetate). Appropriate fractions were combined and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colorless, semi-crystalline solid, yield: 8.1 g (52%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (dd, *J* = 8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.45 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -111.8 ppm; GCMS *m/z* = 283, 285 [M]⁺.

Step 2d

Preparation of (2-fluoro-6-(methylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methanol



[0098] To a 100 mL round bottom flask, purged with dry N₂, was weighed (4-bromo-2-fluoro-6-(methanesulfonyl)phenyl)-methanol (1.98 g, 6.99 mmol), *bis*(pinacolato)diboron (2.13 g 1.2 equiv), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocene]palladium (II) dichloromethane adduct (560 mg, 10 mol%), potassium carbonate (2.06 g, 3 equiv), and DMSO (25 mL). The resulting suspension was allowed to stir at 90 °C for 3 h. An aliquot of reaction solution was found to contain no more starting bromide as determined by LCMS analysis. The cooled reaction suspension was diluted with ethyl acetate (50 mL) and water (50 mL) and filtered through a Celite padded Buchner Funnel. The resulting filtrate was transferred to a separatory funnel, and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, and the combined ethyl acetate phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash chromatography (Biotage SP-1, 40g SiO₂ column, gradient elution from 100% hexanes to 60 % ethyl acetate) to afford a clear viscous oil. The product was isolated as an

amorphous white powder by dissolving in dichloromethane and reprecipitation resulted upon addition of hexanes. The title compound was isolated as a solid white powder, yield: 1.9 g (82 % yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H) 3.05 (t, J = 8 Hz, 1H), 1.35 (s, 6H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -116.3 ppm.

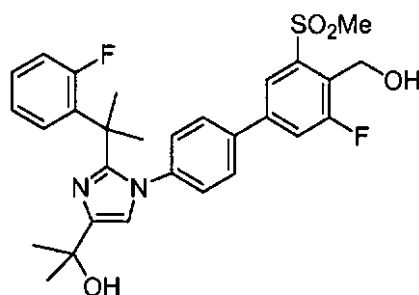
[0099] Alternatively, the intermediate (2-fluoro-6-(methylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methanol was prepared as follows:

[00100] To a 500 mL jacketed reactor equipped with a stir bar, temperature probe, reflux condenser and a nitrogen inlet was charged methyl tetrahydrofuran (MeTHF) (75 mL, 5 volumes) followed by potassium acetate (5.2 g, 52.98 mmoles, 1 equiv.) and (oxydi-2,1-phenylene)bis(diphenylphosphine) (322 mg; 597.3 μmoles , 0.01125 equiv.) and bis(pinacolato)diboron (17.51 g, 68.95 mmoles, 1.3 equiv.). The reaction flask was evacuated to less than 150 Torr, and then back filled with nitrogen. This degassing procedure was repeated 3 times. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (94.2 mg; 419.6 μmoles , 0.0075 equiv.) was charged to the reactor and the reaction flask was evacuated to less than 150 Torr, and then back filled with nitrogen and the sequence repeated 3 times. The resulting slurry was allowed to age at 20-25 $^\circ\text{C}$ for 15 min. Upon completion of the 15 min age, the slurry was heated to an internal temperature of 80 $^\circ\text{C}$. As the mixture in the reactor was heating to temperature, in a separate flask was charged (4-bromo-2-fluoro-6-(methanesulfonyl)phenyl)-methanol (15.03 g, 53.09 mmoles, 1 equiv.) followed by MeTHF (75 ml, 5 volumes). The resulting solution was degassed by bubbling nitrogen subsurface for at least 15 min. prior to use. Once the catalyst mixture had reached reflux, the degassed solution of (4-bromo-2-fluoro-6-(methanesulfonyl)phenyl)-methanol in MeTHF was added to the reaction in a single portion and allowed to react. The reaction typically takes ~20 hours to complete after the addition of substrate. Upon completion (typically <0.75 RAP of starting material the reaction was cooled to 20-25 $^\circ\text{C}$. Once at RT the reaction was diluted with MeTHF (75 ml, 5 volumes) and washed with a 5 wt% NaCl solution (7.5 volumes, 110 ml) for at least 15 min. The phases were separated and the upper product rich MeTHF stream was filtered through Celite to remove insoluble palladium residues. The Celite cake was washed with MeTHF (75 ml, 5 volumes). The reaction was treated with functionalized silica (30 equiv) to remove palladium and color. The slurry was agitated for at least 60 min and then filtered to remove the silica. The used silica was washed with MeTHF (5 volumes, 75 ml). The combined organic phase was washed with water (5 volumes, 75 ml). The organic was distilled to 5 volumes (75 ml)

under vacuum (60-70 Torr, bath temp of 30 °C). When the 75 ml landmark was reached the distillation was stopped and heptane (75 ml, 5 volumes) was added drop wise to the reaction solution. After ~35 ml of heptanes had been added the product began to crystallize from the solution. On completion of the addition the product was isolated by filtration and the wet cake washed with MeTHF-heptanes (1:9) solution (2 x 75 ml) and dried at 50 °C. The title product was obtained a white solid, 13.64 g, (78% yield) with 99.58 Area%.

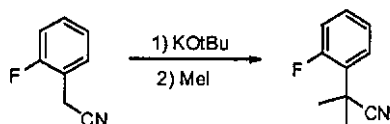
Example 1

2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol

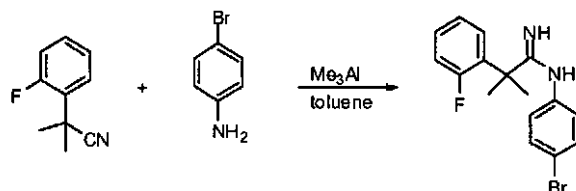


Example 1a

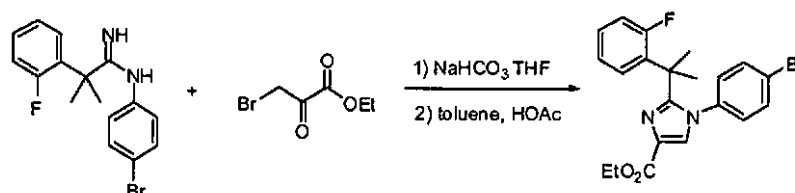
Preparation of 2-(2-fluorophenyl)-2-methylpropanenitrile



[00101] To a 500 mL 3-neck round bottom flask with an attached addition funnel that has been purged with dry N₂, was added 2-fluorophenylacetonitrile (11.0 g, 81.4 mmol) and anhydrous THF (70 mL). The reaction solution was cooled to -10 °C prior to dropwise addition of a 1.0 M potassium *tert*-butoxide solution (195 mL, 2.4 molar equiv) in THF. The reaction solution was stirred at -10 °C for 20 min prior to addition of iodomethane (15.2 mL, 244 mmol). The reaction solution was allowed to stir warming to room temperature for 4 hr. The reaction solution was quenched by addition of aq NH₄Cl and diluted with EtOAc (200 mL). The organic phase was partitioned, washed with aq NH₄Cl, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated *in vacuo* and chromatographed through a 240 g SiO₂ column on the Biotage SP-1 using a solvent gradient of 100 % Hx to 50 % EtOAc to afford 10.1 g (76 % yield) of title product. GCMS *m/z* = 163 [M]⁺.

Example 1b*Preparation of N-(4-bromophenyl)-2-(2-fluorophenyl)-2-methylpropanimidamide*

[00102] To an oven dried, N₂ purged 250 mL round bottom flask attached with addition funnel was added 4-bromoaniline (7.31 g, 42.5 mmol) and anhydrous toluene (40 mL). To the reaction solution at 0 °C was added a 2.0 M Me₃Al (32 mL, 1.5 molar equiv) solution. The reaction solution was stirred at 0 °C for 30 min, then a solution of 2-(2-fluorophenyl)-2-methylpropanenitrile (7.62 g, 46.7 mmol) in toluene (25 mL) was added to the reaction flask. The reaction solution was allowed to stir at 90 °C for 5 hr. The cooled reaction solution was quenched with an aq sodium potassium tartrate solution. After standing 20 min, the organic phase was partitioned and washed with sodium potassium tartrate solution. The organic solution was extracted with 1N aq HCl (100 mL x 3). The combined aq HCl solution was neutralized by addition of 1N aq NaOH and extracted with dichloromethane (200 mL x 2). The dichloromethane product solution was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (5.5 g, 39 % yield). GCMS m/z = 334, 336 [M]⁺.

Example 1c*Preparation of ethyl 1-(4-bromophenyl)-2-(2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazole-4-carboxylate*

[00103] To a 250 mL round bottom flask attached with condenser was added N-(4-bromophenyl)-2-(2-fluorophenyl)-2-methylpropanimidamide (5.0 g, 15 mmol), anhydrous THF (80 mL), NaHCO₃ (2.52 g, 30 mmol), and 90% ethyl bromopyruvate (1.90 mL, 15.1 mmol). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 2 hr prior to analysis by LCMS. The cooled reaction mixture was decanted and concentrated in *vacuo*. The residue was taken into toluene (65 mL) and acetic acid (1.8 mL). The solution was stirred at reflux for 1 hr. The cooled solution was washed with H₂O (150 mL x 3), dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated *in vacuo*, and chromatographed through a SiO₂ column using a 100 % Hx to 70

% EtOAc gradient to afford purified title compound (4.3 g, 67 % yield). LCMS (ES) : m/z = 431.3, 433.3 $[M+H]^+$.

Example 1d

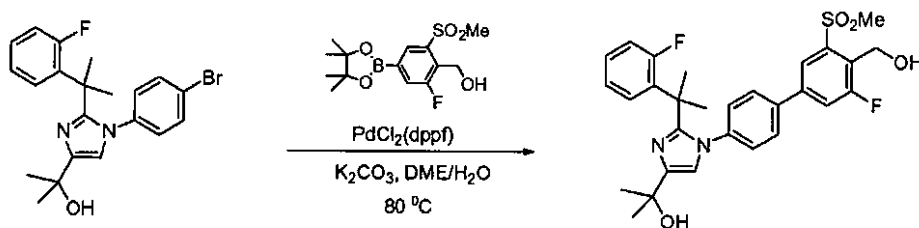
Preparation of 2-(1-(4-bromophenyl)-2-(2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol



[00104] To a 250 mL round bottom flask, purged with dry N_2 and attached with addition funnel, was added a 3.0M MeMgBr (12 mL, 3.7 equiv) solution in Et_2O . The flask was cooled to 0 °C prior to dropwise addition of ethyl 1-(4-bromophenyl)-2-(2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazole-4-carboxylate (4.22 g, 9.78 mmol) in a solution of anhydrous dichloromethane (80 mL). The reaction solution was allowed to stir, warming to room temperature over 1 hr. The reaction solution was quenched by addition of aq NH_4Cl . The mixture was poured to a separatory funnel and the dichloromethane layer was partitioned, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and chromatographed through a 40 g SiO_2 column using a gradient of 100 % Hx to 70 % EtOAc to yield the title compound (3.19 g, 78 % yield). LCMS (ES): m/z = 417.3, 419.3 $[M+H]^+$.

Example 1

Preparation of 2-(1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol



[00105] To a 50 mL round bottom flask was added 2-(1-(4-bromophenyl)-2-(2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol (380 mg, 911 μ mol), DME (25 mL) and H_2O (6 mL). The solution was sparged with N_2 for 10 min prior to addition of (2-fluoro-6-(methylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methanol (360 mg, 1.09 mmol), potassium carbonate (380 mg, 2.73 mmol), and dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) dichloromethane adduct (74 mg, 91 μ mol). The

reaction mixture was allowed to stir at 80 °C for 2h. The cooled reaction solution was diluted with EtOAc (30 mL) and filtered through a Celite padded Buchner funnel. The filtrate was washed with aq NH₄Cl (150 mL x 2). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash chromatography (Biotage SP-1, 25 g SiO₂ column, gradient elution from 5 % EtOAc to 100 % EtOAc) to afford the title compound (100 mg, 20 % yield). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 10 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.2 Hz), 7.08-7.16 (mult, 1H), 6.85-6.92 (mult, 3H), 6.77-6.84 (mult, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.30 (2, 3H), 3.02 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.62 (s, 6H); ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -112.1, -113.5 ppm; LCMS (ES) *m/z* = 541.3 [M+H]⁺, 563.2 [M+Na]⁺.

Examples 2-8

[00106] All of the following compounds were made in a similar manner to that described in Example 1 using appropriate anilines and 2-(phenyl)-2-methylpropanenitriles. If not commercially available, nitriles were made using standard techniques that are readily apparent to one skilled in the art.

No.	Name	Structure	Data
2	2-(2-(2-(2-chloro-6-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-3-methyl-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 589.3 [M+H] ⁺
3	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 627.2 [M+H] ⁺
4	2-(2-(2-(2-chloro-3-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 575.3 [M+H] ⁺

No.	Name	Structure	Data
5	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 591.5 [M+H] ⁺
6	2-(2-(2-(2-Chloro-phenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)-propan-2-ol		MS (ES): 575.3 [M+H] ⁺
7	2-(2-(2-(2-chloro-6-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES) 593.3, 595.3 [M+H] ⁺
8	2-{1-(3,3'-Difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-[2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-propan-2-ol		MS (ES): 559.2 [M+H] ⁺

[00107] Compound 2 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.0, 1H), 7.12 – 6.96 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 8.2, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.4, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.0, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 2.4, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.4, 3H), 1.59 (s, 6H).

[00108] Compound 3 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.1, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.3, 2.1, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.3, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 5.4, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.0, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

[00109] Compound 4 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 10.0, 1.8, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.3, 2H),

6.92 – 6.71 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.08 (dd, $J = 7.0, 1.6$, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.90 (t, $J = 7.0$, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.60 (s, 6H).

[00110] Compound 5 has the following NMR characteristics: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89-7.90 (mult, 1H), 7.82-7.85 (mult, 1H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.07-7.09 (mult, 2H), 6.94-6.98 (mult, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.55 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.93-4.95 (mult, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.45 (s, 6H).

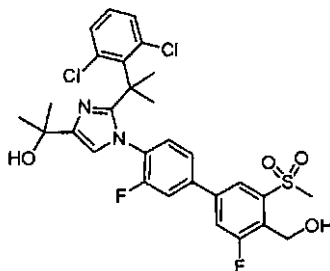
[00111] Compound 6 has the following NMR characteristics: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 9.9, 1.8$, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 10.3, 1.9$, 1H), 6.97 (ddd, $J = 23.4, 9.0, 4.0$, 2H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 5.4$, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 2.92 (t, $J = 6.9$, 1H), 1.61 (s, 12H).

[00112] Compound 7 has the following NMR characteristics: ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.95-7.90 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H, $J = 11, 1.5$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J = 9.5, 1.5$ Hz), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 5.57 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 4.95 (d, 2H, $J = 4.3$ Hz), 4.71 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.46 (s, 6H).

[00113] Compound 8 has the following NMR characteristics: ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.96-7.90 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, $J = 11, 1.5$ Hz), 7.34 (dd, 1H, $J = 9.5, 1.5$ Hz), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.57 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 4.94 (d, 2H, $J = 4.3$ Hz), 4.70 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.47 (s, 6H).

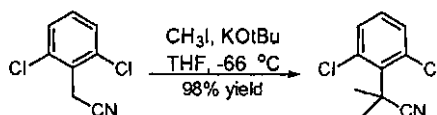
Example 9

2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol



Example 9a

Preparation of 2-(2,6-dichlorophenyl)-2-methylpropanenitrile

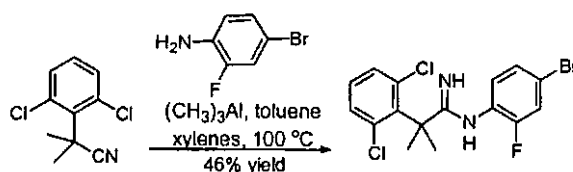


[00114] To a 1 M solution of potassium *tert*-butoxide (403 mL, 403 mmol) at -66°C (acetone / dry ice) was slowly added 2-(2,6-dichlorophenyl)acetonitrile (25.0 g, 134 mmol) in

anhydrous THF (150 mL). The mixture was stirred at -66 °C for 20 minutes. Then, iodomethane (33.6 mL, 538 mmol) was added drop-wise over 25 minutes at -66 °C. At this stage, it was exothermic and a large amount of light yellow precipitate was observed. The suspension was stirred at -60 °C for 30 minutes. The reaction mixture was quenched with 200 mL ice water, and extracted with ether (3 x 150 mL). The organics were combined, washed with 150 mL brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated on a rotary evaporator. The crude product (30 g, yellow oil) was purified by column chromatography (ISCO, 330 g silica, 20% EtOAc in hexanes) to afford 2-(2,6-dichlorophenyl)-2-methylpropanenitrile (28.2 g, 132 mmol, 98% yield) as a light yellowish oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35 (d, 2H, *J* = 8.03 Hz), 7.16 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 2.09 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 134.6, 133.8, 131.4, 129.0, 124.1, 38.6, 29.2; MS *m/e* 214.10 (M+H⁺); HPLC (XBridge 5μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, Solvent A: 10 % MeOH/water with 0.2 % H₃PO₄, Solvent B: 90 % MeOH/water with 0.2 % H₃PO₄, gradient with 0-100 % B over 4 minutes): 3.16 minutes.

Example 9b

Preparation of *N*-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2,6-dichlorophenyl)-2-methylpropanimidamide

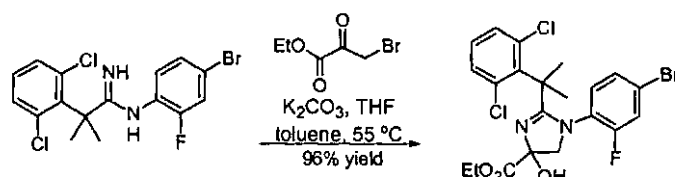


[00115] 2-(2,6-Dichlorophenyl)-2-methylpropanenitrile (20 g, 93 mmol) and 4-bromo-2-fluoroaniline (28.4 g, 149 mmol) were dissolved in anhydrous o-xylene (200 mL) and heated to 100 °C under N₂. Trimethylaluminum (2 M) in toluene (140 mL, 280 mmol) was added drop-wise (~0.9 mL per minute) over 2.5 hours while the reaction mixture was stirred at 100 °C. After addition, the reaction mixture was stirred at 100 °C for 30 minutes, and then cooled to -5 °C. The reaction mixture was very carefully quenched with potassium sodium tartrate (20 g in 100 mL water) (Caution: gas and heat formation). The reaction mixture was filtered through Celite 545. The filtrate was washed with 1N HCl (4 X 70 mL). The aqueous was neutralized with 2N NaOH and extracted with EtOAc (4 X 100 mL). The organics were combined, washed with brine, dried with Na₂SO₄, and concentrated on a rotary evaporator to afford 24 g of crude product. The crude product was recrystallized with 72 mL of MTBE and 240 mL of hexane to give *N*-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2,6-dichlorophenyl)-2-methylpropanimidamide (17.5 g, 43.3 mmol, 46.4% yield) as a white solid (purity: 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 7.42 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (m, 2H), 7.16 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.93 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 2.11 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 166.5, 156.1, 153.7, 140.6, 138.5, 135.9, 131.4, 128.6, 128.0, 125.7, 119.5, 112.9, 50.0, 29.2; MS m/e 403.09 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC (XBridge 5μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, Solvent A: 10 % MeOH/water with 0.2 % H_3PO_4 , Solvent B: 90 % MeOH/water with 0.2 % H_3PO_4 , gradient with 0-100 % B over 4 minutes): 2.32 minutes.

Example 9c

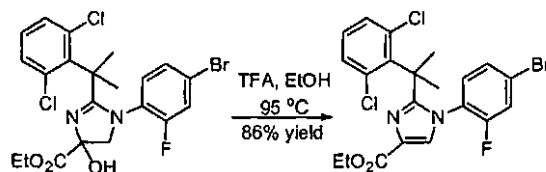
Preparation of ethyl 1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-carboxylate



[00116] To a mixture of N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2,6-dichlorophenyl)-2-methylpropanimidamide (48.0 g, 119 mmol), K_2CO_3 (41.0 g, 297 mmol) in toluene (180 mL) and THF (180 mL) at $55\text{ }^\circ\text{C}$ was added slowly a solution of ethyl 3-bromo-2-oxopropanoate (23.3 mL, 166 mmol) in 24 mL of THF over 50 minutes. The reaction mixture was kept at $55\text{ }^\circ\text{C}$ for 1.5 hours. A white slurry was observed. The reaction mixture was cooled to $5\text{ }^\circ\text{C}$. HCl (0.5N, 450 mL) was added drop-wise (end point pH = 9~10). After addition, the suspension was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$. The solid was collected by filtration, washed with water (2 x 50 mL), and then dried in a vacuum oven at $60\text{ }^\circ\text{C}$ overnight. Ethyl 1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-carboxylate (59 g, 114 mmol, 96% yield) was obtained as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.11 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 6.72 (t, 1H, $J = 8.28$ Hz), 4.35 (m, 2H), 4.25 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 3.80 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, $J = 7.03$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 173.0, 171.5, 159.8, 157.8, 137.3, 135.7, 132.1, 131.1, 128.1, 127.4, 125.6, 122.2, 120.1, 93.5, 62.5, 45.5, 30.2, 14.0; MS m/e 517.05 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC (XBridge 5μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, Solvent A: 10 % MeOH/water with 0.2 % H_3PO_4 , Solvent B: 90 % MeOH/water with 0.2 % H_3PO_4 , gradient with 0-100 % B over 4 minutes): 2.74 minutes.

Example 9d

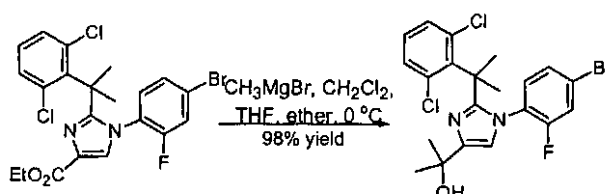
Preparation of ethyl 1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazole-4-carboxylate



[00117] To a mixture of ethyl 1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-carboxylate (38 g, 73 mmol) in EtOH (200 mL) was added TFA (25.0 g, 220 mmol). The mixture was subsequently heated to 95 °C. HPLC analysis after 2.5 hours showed < 1% of alcohol intermediate remaining. The mixture was diluted with 300 mL of CH₂Cl₂ and cooled to approximately 5 °C with an ice bath. The mixture was neutralized with 1N NaOH (120 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). The combined organic layers were concentrated on a rotary evaporator to give crude material. Recrystallization in EtOH (5 mL / 1 g) provided 32 g of ethyl 1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazole-4-carboxylate as an off-white solid (86% yield). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.22 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.25 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz), 1.94 (s, 6H), 1.27 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz); MS *m/e* 502.68 (M+H⁺); HPLC (XBridge 5μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, Solvent A: 10 % MeOH/water with 0.2 % H₃PO₄, Solvent B: 90 % MeOH/water with 0.2 % H₃PO₄, gradient with 0-100 % B over 4 minutes): 3.87 minutes.

Example 9e

Preparation of 2-(1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol

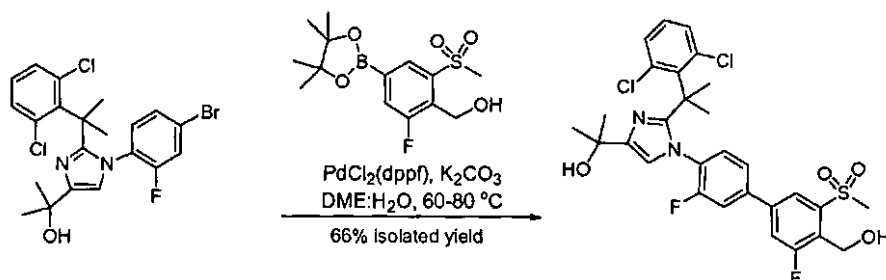


[00118] To a mixture of methylmagnesium bromide (60.0 mL, 180 mmol, 3M in ether) in 120 mL of THF cooled with an ice/salt bath (-15 to -17 °C) was added slowly a solution of ethyl 1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazole-4-carboxylate (30 g, 60 mmol) in 65 mL of CH₂Cl₂ and 87 mL of THF over 45 minutes. The internal temperature was carefully kept below 0 °C. A further 2 X 20 mL of CH₂Cl₂ was used to wash forward the residual material. The reaction mixture temperature was maintained below 0 °C for 1 hour with stirring. Then the reaction mixture was diluted with 100 mL of

CH₂Cl₂, and saturated NH₄Cl was added slowly. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 X 80 mL). Organics were combined, washed with brine, dried with Na₂SO₄, and concentrated on a rotary evaporator to afford 2-(1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol (28.5 g, 58.6 mmol, 98% yield) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.13 (dd, 1H, *J* = 9.03, 2.01 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.75 (t, 1H, *J* = 8.16 Hz), 6.55 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.58 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 158.1, 156.1, 154.5, 147.8, 139.3, 135.7, 131.3, 130.3, 127.8, 126.9, 122.7, 119.8, 115.1, 68.7, 44.8, 31.1, 29.9; MS *m/e* 485.05 (M+H⁺); HPLC (XBridge 5μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, Solvent A: 10 % MeOH/water with 0.2 % H₃PO₄, Solvent B: 90 % MeOH/water with 0.2 % H₃PO₄, gradient with 0-100 % B over 4 minutes): 2.78 minutes.

Example 9

Preparation of 2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol



[00119] To a 1 L 3-necked round bottom flask under nitrogen was added 2-(1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol (12.0 g, 24.7 mmol), [2-fluoro-6-methanesulfonyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-methanol (9.78 g, 29.6 mmol), K₂CO₃ (10.2 g, 74 mmol), DME (120 mL) and water (12 mL). The mixture was heated to 60 °C, and then 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium (II) chloride complex (4.06 g, 4.94 mmol) was added under nitrogen. The reaction mixture was heated to 80 °C for 30 minutes. The resulting darkly colored mixture was cooled with an ice bath, and partitioned in 200 mL of CH₂Cl₂ and 200 mL of water. The organic layers were combined and dried with Na₂SO₄. After concentration, the crude product was purified by flash chromatography (ISCO, 330g silica, 0% to 100% EtOAc in hexanes) to afford 12.79 g of crude product (85% yield) as a light yellow solid.

[00120] Recrystallization was carried out by dissolving 9.5 g of crude product in acetone (80 mL) at 65 °C. The resulting solution was cooled slowly to 25 °C over 5 hours, and then cooled to 0 °C for an additional 30 minutes. Crystals began to form at 45 °C. The solid was collected by filtration and rinsed with cold acetone. After drying in an oven at 45 °C under vacuum for 14 hours, 4.9 g of pure product was obtained. To recover additional crystalline product, the mother liquid was concentrated to approximately 10 mL and passed through a silica pad. EtOAc (100 mL) was used to elute the compound. The filtrate was concentrated under vacuum to give a crude solid. The crude solid was recrystallized in acetone following the procedure above to afford an additional 2.5 g of product. The combined recovery for the two crops after recrystallization was a 78% yield. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.94 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H, *J* = 11.29, 1.51 Hz), 7.34 (d, 1H, *J* = 9.54 Hz), 7.14 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.58 (t, 2H, *J* = 5.27 Hz), 4.96 (d, 2H, *J* = 4.27 Hz), 4.70 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.45 (s, 6H); MS *m/e* 609.16 (M+H⁺); HPLC (XBridge 5μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, Solvent A: 10 % MeOH/water with 0.2 % H₃PO₄, Solvent B: 90 % MeOH/water with 0.2 % H₃PO₄, gradient with 0-100 % B over 4 minutes): 2.56 minutes.

[00121] Alternatively, Example 9 was prepared as follows:

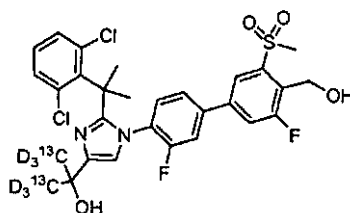
[00122] To a 1 L 3-necked round bottom flask under nitrogen was added methyltetrahydrofuran ("MeTHF", 6.9 kg), 2-(1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol (1.994 kg, 4.1 moles) and (2-fluoro-6-(methylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methanol (1.38 kg, 4.19 moles). The mixture was agitated at 23 °C for 15 min until all the solids dissolved. At the conclusion of this period, (oxydi-2,1-phenylene)bis(diphenylphosphine) (0.022 kg, 0.041 moles) and Pd(OAc)₂ (0.01 kg, 0.045 moles) were added as a slurry via a subsurface line. Upon completion of addition, the mixture was rinsed with additional MeTHF (1.65 kg). The resulting mixture was evacuated to less than 80 Torr and backfilled with nitrogen. This process was repeated two more times. After completion of the degassing sequence, the reaction mixture was agitated for at least 15 min and a clear, golden color was observed. In a separate reaction vessel, a solution of potassium hydroxide (0.352 kg) in water (10.00 kg) was prepared and degassed by sparging the solution with nitrogen gas for at least 15 min prior to use. The KOH solution (10.35 kg) was transferred into the reactor by vacuum. The reaction temperature exhibited a known exotherm from 20 °C to 29 °C. Upon completion of addition, the resulting biphasic mixture was degassed by a series of pressure swings. The mixture was warmed to between 45-50 °C where it was stirred for at least 2 h.

After this time, the reaction mixture was analyzed by HPLC, which indicated the reaction was complete. The reaction mixture was cooled to 23 °C and the stirring was stopped. The mixture was allowed to separate for 30 min and the lower spent KOH stream was removed. The product rich organic was passed through a column of thiourea functionalized silica gel (0.782 kg) (Silicycle) at ~0.1 kg per min to remove the palladium. The product rich organic phase was washed with a 5% NaHCO₃ solution (5 vol) and the phases separated. The organic phase was washed with water (5 vol) and the organic and aqueous phases separated.

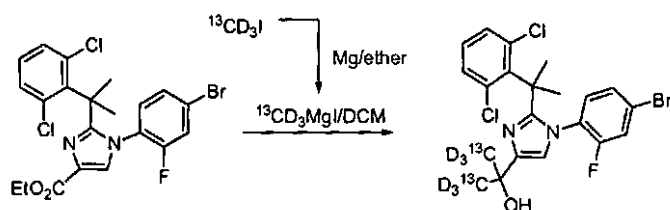
[00123] The product rich organic phase was polish filtered into a clean reaction vessel and then concentrated to ~8 volumes (~16 L) under vacuum (80 Torr, Tjacket = 60 °C). Once at the prescribed volume, the reaction mixture was allowed to cool to 25 °C. Once at the prescribed temperature the reaction mixture was seeded with 2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol (0.5%, 0.008 kg). The resulting slurry was stirred at 25 °C for about 18 h. At the conclusion of this period, the reaction mixture was concentrated to ~8 L under vacuum (150 Torr, Tjacket = 60 °C). Once at the prescribed volume, the reaction mixture was heated to 50 °C and isopropyl acetate (IPAc, 13.90 kg) was added to the reactor during a 90 min period. Upon completion of addition, the reaction mixture was cooled to 25 °C during a 3 h period. Once at the prescribed temperature the reaction mixture was stirred at room temperature for about 16 h. At the conclusion of this period, the reaction mixture was filtered, deliquored, and washed with additional IPAc (10.4 kg). The filter cake was dried via suction on the filter under a stream of dry nitrogen to yield a white solid. The white solid was transferred to a dryer and dried at 50 °C under full vacuum to afford 2.03 kg of product (81% yield, 99.40 AP, 98 wt%).

Example 10

2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)[(¹³CD₃)₂]propan-2-ol

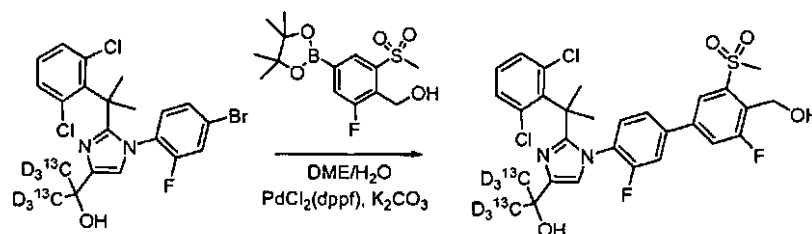


Preparation of 2-(1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl[(¹³CD₃)₂]propan-2-ol



[00124] Oven-dried magnesium (86 mg, 3.52 mmol) and anhydrous diethyl ether (3.20 mL) were transferred to an oven-dried 25 mL 14/20 round bottom flask under argon. [¹³CD₃]-Iodomethane (467 mg, 3.20 mmol) was added at room temperature and stirred at 33 °C for 1 hour. Visual signs indicated that the Grignard reagent formed (clear suspension changed to cloudy mixture with frothing and exotherm). The solution was cooled to room temperature and transferred via cannula to a chilled solution (ice/water bath) of ethyl 1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazole-4-carboxylate (400 mg, 0.800 mmol) in anhydrous dichloromethane (2.60 mL) under argon. The flask in which the Grignard reagent was prepared was rinsed with anhydrous ether (2 x 400 µL) and transferred via cannula to the ethyl ester-containing flask. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature and stirred for 1 hour. HPLC analysis indicated < 0.3% of starting material was present. The reaction was cooled to 0 °C, diluted with anhydrous dichloromethane (800 µL) and quenched by the slow, careful addition of sat. aqueous ammonium chloride (8 mL). The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 4 mL). The combined organic extracts were concentrated *in vacuo* to obtain 443.5 mg of crude product as a white solid. The crude product described above was combined with 244.3 mg (white solid) obtained from a similar reaction. The combined product was purified by silica gel flash chromatography (Isco RediSep cartridge, 12 g) and eluted with 10 to 20% EtOAc in hexane. 30 mL fractions were collected. The fractions were checked by TLC (Silica, 50% EtOAc, 50% hexane, R_f = 0.41) and HPLC. The pure product-containing fractions were combined and concentrated *in vacuo* to yield 531.2 mg of product as a white solid (90% yield): ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.47–7.58(m, 7H), 2.01(br s, 6H). HPLC: (YMC ODS-AQ, 3 µm, 150 x 4.6 mm, Mobile Phase A = 0.05% TFA in H₂O, Mobile Phase B = 0.05% TFA in ACN, 0 min 50% B, 9 min 95% B, 15 min 95% B, 15.5 min 50%B. Flow rate = 1 ml /min) T_r = 9.23 min (at 220 nm, Chemical purity = 98.8%), LCMS (+ ion) m/z = 487(0%), 493(59%), 495(100%), 497(47%), 498(8%).

Preparation of 2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)[(¹³CD₃)₂]propan-2-ol



[00125] To a 25 mL 14/20 round bottom flask under argon was added 2-(1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)[(¹³CD₃)₂]propan-2-ol (0.283 g, 0.572 mmol), (2-fluoro-6-(methylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methanol (0.227 g, 0.686 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (0.094 g, 0.114 mmol), potassium carbonate (0.237 g, 1.716 mmol), DME (4.30 mL) and water (0.215 mL) that had been previously sparged with argon. The mixture was heated to 80 °C for 1 hour. HPLC and LCMS analysis indicated starting material had been consumed. The reaction mixture was cooled with an ice-water bath, partitioned between dichloromethane (10 mL) and water (10 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic extracts were concentrated *in vacuo* to give 643.6 mg as a dark semi-solid.

[00126] Previously, a similar reaction for the preparation of 2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)[(¹³CD₃)₂]propan-2-ol had been completed that afforded 462.3 mg of a dark solid. The crude products from both experiments were combined and purified by silica gel flash chromatography (Isco RediSep cartridge, 80 g) after dissolving in dichloromethane and pre-absorbing onto silica gel. The flash column was eluted with 25 - 50% EtOAc in hexane. 30 mL fractions were collected. Fractions were checked by TLC (Silica, 50% EtOAc, 50% hexane, R_f = 0.09) and HPLC before combining the pure product-containing fractions and concentrating *in vacuo* to give 468.3 mg of 2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)[(¹³CD₃)₂]propan-2-ol as a yellow solid.

[00127] This material was further purified by recrystallization in acetone (4 mL) at 65 °C, cooled slowly to 25 °C over 5 hours (crystals started to form at 40 °C) then cooled to 0 °C for an additional 30 minutes. The solid was collected by filtration, rinsed with cold acetone and dried *in vacuo* to give 66.2 mg of the title compound as an off-white solid.

[00128] The mother liquor from this first recrystallization was concentrated and the residue was recrystallized from a minimal amount of acetone (1 mL) using the same procedure as outlined above to obtain a second crop of 276.4 mg of crystalline product as an off-white solid.

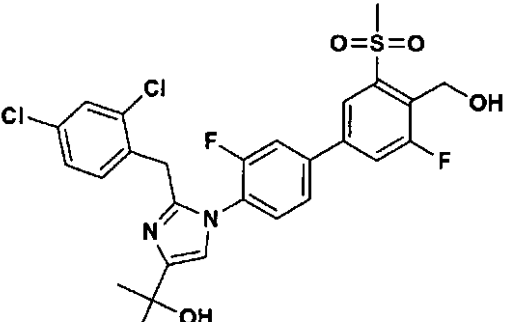
[00129] The mother liquor from the second recrystallization was concentrated and purified by preparative HPLC, $T_r = 15.0$ min (Prep HPLC conditions: Synergi Hydro-RP column, 4 μ , 80Å, 21.2 x 250 mm, Mobile Phase A = H₂O, Mobile Phase B = ACN, 0 min 30% B, 25 min 100% B. Flow rate = 16.0 ml /min. UV at 220 nm.)

[00130] The 3 purified isolates were combined to give 401.1 mg of 2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl) [(¹³CD₃)₂]propan-2-ol as a pale yellow solid (64% yield). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.86–7.96(m, 2H), 7.62 (dd, $J=11.33$ Hz, 2.01 Hz, 1H), 7.33(dd, $J=8.31$ Hz, 1.76 Hz, 1H), 7.09–7.19(m, 3H), 6.99–7.09(m, 1H), 6.81(s, 1H), 5.53–5.62(m, 1H), 4.89–4.99(m, 2H), 4.67(t, $J=3.15$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.08 (*residual acetone*, 8 mol%), 1.95(s, 6H). ¹³C-NMR (400 MHz, D6-DMSO) 29.61(t, $J=109.88$ Hz)

[00131] HPLC: (YMC ODS-AQ, 3 μ m, 150 x 4.6 mm, Mobile Phase A = 0.05% TFA in H₂O, Mobile Phase B = 0.05% TFA in ACN, 0 min 50% B, 9 min 95% B, 15 min 95% B, 15.5 min 50% B. Flow rate = 1 ml /min) $T_r = 9.66$ min (at 220 nm, Chemical purity = 99.8%). LCMS (+ ion) $m/z = 609(0\%), 617(100\%), 618(31\%), 619(74\%), 620(22\%), 621(16\%), 622(4.3\%), 623(1.3\%)$.

Examples 11-20

[00132] The following compounds were made in a similar manner to that described in Example 1, by substituting various phenyl acetonitrile reagents in place of 2-(phenyl)-2-methylpropanenitriles as the starting material:

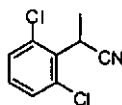
No.	Name	Structure	Data
11	2-(2-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 581.3, 583.3 [M+H] ⁺

No.	Name	Structure	Data
12	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 581.3 [M+H] ⁺
13	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 581.3, 583.3[M+H] ⁺
14	2-(2-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 565.3 [M+H] ⁺
15	2-(2-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 563.2, 565.2 [M+H] ⁺
16	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-fluorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 531.2 [M+H] ⁺

No.	Name	Structure	Data
17	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-methylbenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 509.5 [M+H] ⁺ ; 531.2 [M+Na] ⁺
18	2-(2-(2,6-dichlorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol		MS (ES): 586.5 [M+H] ⁺
19	2-[2-(2-Chloro-5-fluorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]propan-2-ol		MS (ES): 547.3 [M+H] ⁺
20	2-[2-(2-Chloro-benzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]propan-2-ol		MS (ES): 547.3 [M+H] ⁺

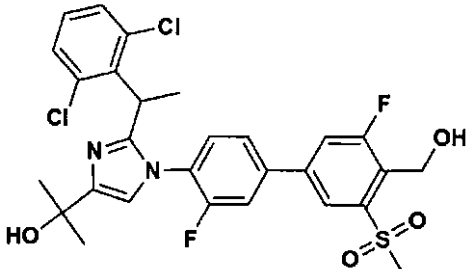
Example 21

[00133] Example for Compound 21



[00134] Into a 1 L flask was weighed 25.0 g (134 mmol) of 2,6-dichlorophenylacetonitrile and 250 mL of anhydrous THF. The resulting solution was cooled to -70°C and 134 mL of 1.0 M potassium *tert*-butoxide (1.0 M) in THF was added followed by 8.4 mL of iodomethane (1.0 eq). The reaction was stirred at -70°C for 1 h then was allowed to warm to room temperature over 3 h. The reaction was concentrated in vacuo to remove THF then was washed into a separatory funnel with ethyl acetate and 1 M HCl. The ethyl acetate was separated, washed with bisulfite, brine, was dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel flash chromatography (Biotage, 300 g SiO_2 , gradient elution from 100% hexanes to 10% ethyl acetate over 1 h). Appropriate fractions were combined and concentrated in vacuo to afford the desired product as a colorless oil, ~ 99% pure by GC, yield: 12.2 g (45%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.36(d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.22(t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.84(q, $J = 7$ Hz, 1H), 1.07(d, $J = 7$ Hz, 3H).

[00135] Compound 21 was made in a similar matter to that described in Example 1 using appropriate aniline and 2-(phenyl)propanenitrile as starting material.

No.	Name	Structure	Data
21	2-{2-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol		

[00136] Compound 11 has the following NMR characteristics: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.59 (dd, $J = 9.9$, 1.8, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 5.3$, 3.2, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.3$, 2.1, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 4.4$, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 17.4$, 1H), 2.86 (s, 1H), 1.63 (s, 6H).

[00137] Compound 12 has the following NMR characteristics: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.99 – 7.86 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.40 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.57 (t, $J = 5.3$, 1H), 4.95 (d, $J = 4.7$, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

[00138] Compound 13 has the following NMR characteristics: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.9$, 1.8, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.2$, 2.1, 1H), 7.22 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.6$, 6.1, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.5$, 2.6, 1H), 6.89 – 6.78 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.63 (2, $J = 5.5$, 6H).

[00139] Compound 14 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (t, *J* = 4.5, 2H), 7.70 (dd, *J* = 11.4, 1.8, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.3, 1.7, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.2, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.8, 2.6, 1H), 7.03 – 6.80 (m, 3H), 5.35 (t, *J* = 5.3, 1H), 4.73 (d, *J* = 4.1, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.4, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).

[00140] Compound 15 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 1.2, 1H), 7.72 – 7.53 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* = 18.0, 4.9, 5H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 2.1, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 1.64 (s, 6H).

[00141] Compound 16 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 1.8, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 8, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 7.0, 1.6, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.0, 1H), 2.70 (s, 1H), 1.64 (s, 6H).

[00142] Compound 17 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.16 – 7.00 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.5, 1H), 5.08 (dd, *J* = 7.1, 1.7, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 7.1, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.16 (d, *J* = 8.6, 3H), 1.64 (s, 6H).

[00143] Compound 18 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 5.6, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.94 (t, *J* = 7.0, 1H), 1.55 (s, 6H).

[00144] Compound 19 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 12.0, 8.4, 1.8, 3H), 7.28–7.26 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.93 – 6.76 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.29 (br s, 4H), 2.91 (s, 1H), 1.65 (s, 6H).

[00145] Compound 20 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.9, 1.8, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 10.3, 9.2, 2.0, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.18 – 7.01 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 0.7, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 1.64 (s, 6H).

[00146] Compound 21 has the following NMR characteristics: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.8, 1.6, 1H), 7.18 (d, *J* = 10.6, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.9, 2H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.94 (q, *J* = 7.0, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.39 (d, *J* = 24.5, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 7.1, 3H), 1.63 (s, 6H).

[00147] Standard physiological, pharmacological and biochemical procedures are available for testing the compounds to identify those that possess biological activities that

modulate the activity of the LXRs (LXR_{α} and LXR_{β}). Such assays include, for example, biochemical assays such as binding assays, fluorescence polarization assays, FRET-based coactivator recruitment assays (see, generally, Glickman et al., J. Biomolecular Screening (2002), Vol. 7, No. 1, pp. 3-10), as well as cell based assays including the co-transfection assay, the use of LBD-Gal 4 chimeras and protein-protein interaction assays, (see, Lehmann, et al., J. Biol Chem. (1997), Vol. 272, No. 6, pp. 3137-3140).

[00148] Compounds of the present invention show unexpected advantages over compounds previously disclosed in the art, such as those disclosed in PCT Publ. No. WO 2007/002563. The present compounds have been shown in an assay(s), such as those described below, to have a desirable partial LXR agonist character with increased potency in human whole blood and low LXR_{α} efficacy. Additionally, the compounds of the present invention also exhibit metabolic stability in a human liver microsomal assay. Such compounds should be more useful in the treatment, inhibition or amelioration of one or more diseases or disorders that are discussed herein.

Example A

Scintillation proximity assay (SPA)

[00149] The SPA assay measures the radioactive signal generated by the binding of ^3H -24,25-epoxycholesterol to LXR_{α} -RXR $_{\alpha}$ or LXR_{β} -RXR $_{\alpha}$ heterodimers. The basis of the assay is the use of SPA beads containing a scintillant, such that when binding to the receptor brings the labeled ligand into proximity with the bead, the energy from the label stimulates the scintillant to emit light. The light is measured using a standard microplate scintillation reader. The ability of a ligand to bind to a receptor can be measured by assessing the degree to which the compound can compete off a radiolabelled ligand with known affinity for the receptor.

Required Materials:

- [00150] 1. Label: ^3H -24,25-epoxy-cholesterol (NEN Life Science Products / Perkin Elmer))
- [00151] 2. LXR_{α} lysate: Baculovirus expressed LXR_{α} /RXR heterodimer both with a 6-HIS tag produced as a crude lysate
- [00152] 3. LXR_{β} lysate: Baculovirus expressed LXR_{β} /RXR heterodimer both with a 6-HIS tag produced as a crude lysate
- [00153] 4. SPA beads: Ysi copper His-tag SPA beads (Amersham)
- [00154] 5. Plates: Non-binding surface 384-well plate (Corning)

[00155] 6. Protein lysate dilution buffer: (20 mM Tris-HCl pH 7.9, 500 mM NaCl, 5 mM Imidazole).

[00156] 7. 2x SPA Buffer: (40 mM K₂HPO₄/KH₂PO₄ pH7.3, 100 mM NaCl, 0.05% Tween 20, 20% Glycerol, 4 mM EDTA)

[00157] 8. 2x SPA Buffer w/o EDTA: (40 mM K₂HPO₄/KH₂PO₄ pH7.3, 100mM NaCl, 0.05% Tween 20, 20% Glycerol)

Stock Solutions

[00158] 0.5 M K₂HPO₄/KH₂PO₄ pH 7.3

[00159] 0.5 M EDTA pH 8.0

[00160] 5 M NaCl

[00161] 10% Tween-20

[00162] Glycerol

Preparation of protein lysates

[00163] Baculovirus expression plasmids for human RXR α (accession No NM_002957), LXR α (accession No U22662), and LXR β (accession No U07132) were made by cloning the appropriate full-length cDNAs into the pBacPakhis2 vector (Clontech, CA) following standard procedures. Insertion of the cDNAs into the pBacPakhis2 vector polylinker created an in frame fusion to the cDNA to an N-terminal poly-His tag present in pBacPakhis1. Correct cloning was confirmed by restriction mapping, and /or sequencing.

[00164] Cell lysates were prepared by infecting healthy, Sf9 insect cells at a density of approximately 1.25×10^6 /ml at 27°C, in a total volume of 500 mL per 1L sized spinner flasks, cultured under standard conditions. To prepare the LXR α lysate, insect cells were co-transfected with the LXR α expression cassette at an M.O.I. of 2.0 and with the RXR expression cassette at a M.O.I. of approximately 1.0. To prepare the LXR β lysate, insect cells were co-transfected with the LXR β expression cassette at an M.O.I of approximately 2.0 and with the RXR expression cassette at a M.O.I. of approximately 1.0. In both cases cells were incubated for 48 hours at 27°C with constant shaking prior to harvesting.

[00165] After incubation, cells were harvested by centrifugation and pelleted. Cell pellets were resuspended in two volumes of ice-cold freshly prepared extraction buffer (20mM Tris pH 8.0, 10mM Imidazole, 400mM NaCl, containing one EDTA free protease inhibitor tablet (Roche Catalog No: 1836170) per 10 ml of extraction buffer).

[00166] Cells were homogenized slowly on ice using a Dounce homogenizer to achieve 80-90% cell lysis. The homogenate was centrifuged in a pre-chilled rotor (Ti50 or Ti70, or

equivalent) at 45,000 rpm for 30 minutes at 4°C. Aliquots of the supernatant were frozen on dry ice and stored frozen at -80°C until quantification and quality control. Aliquots of the lysates were tested in the SPA assay to ensure lot to lot consistency, and via SDS-PAGE analysis after purification using Ni-NTA Resin (Qiagen) and adjusted for protein concentration and expression level prior to use in screening assays.

Preparation of Screening Reagents

[00167] [³H] 24,25 Epoxycholesterol (EC) solution: For a single 384-well plate (or 400 wells), 21 µL of [³H] EC (specific activity 76.5 Ci/mmol, concentration 3.2 mCi/mL) was added to 4.4 mL of 2x SPA buffer to provide for a final concentration of 200 nM. For each additional 384-well plate, an additional 19.1 µL of [³H] EC was added to 4.0 mL of additional 2x SPA buffer. The final concentration of [³H] EC in the well was 50 nM.

[00168] LXR_α lysate (prepared as above) was diluted with protein lysate dilution buffer. 1400 µL of diluted LXR_α lysate was prepared per 384-well plate, (or 200 wells) and 1120 µL of diluted LXR_α lysate was prepared for each additional 384-well plate.

[00169] LXR_β lysate (prepared as above) was diluted with protein lysate dilution buffer. 1400 µL of diluted LXR_β lysate was prepared per 384-well plate, (or 200 wells) and 1120 µL of diluted LXR_β lysate was prepared for each additional 384-well plate.

[00170] SPA bead solution: For a 384-well plate (or 400 wells), 3.75 mL of 2x SPA buffer w/o EDTA, 2.25 mL of H₂O, and 1.5 mL of Ysi His-tag SPA beads (vortex well before taking) were mixed together. For each additional 384-well plate, an additional 3.5 mL of 2x SPA buffer w/o EDTA, 2.1 mL of H₂O, and 1.4 mL of Ysi His-tag SPA beads were mixed together.

Procedure:

[00171] Appropriate dilutions of each compound were prepared in a 96-well plate and pipetted into the appropriate wells of a 384 well plate at 3.5 µl per well.

[00172] 9.1 µL of [³H] EC was added to each well of column 2-23 of the multiwell plate.

[00173] 5 µl of diluted LXR_α lysate was added to each well of column 2-23 on odd rows of the multiwell plate.

[00174] 5 µL of diluted LXR_β lysate was added to each well of column 2-23 on even rows of the multiwell plate.

[00175] 17.5 µL of SPA bead solution was added to each well of column 2-23 of the multiwell plate.

- [00176] The plates were covered with clear sealer and placed in an incubator at ambient temperature for approximately 30 minutes.
- [00177] After incubation plates were analyzed using a luminescent plate reader (MicroBeta, Wallac) using the program n ABASE 3H_384DPM. The setting for n ABASE 3H_384DPM was:
- [00178] Counting Mode: DPM;
- [00179] Sample Type: SPA;
- [00180] ParaLux Mode: low background;
- [00181] Count time: 30 sec.
- [00182] Assays for LXR α and LXR β were performed in the identical manner. The determined Ki represents the average of at least two independent dose response experiments. The binding affinity for each compound may be determined by non-linear regression analysis using the one site competition formula to determine the IC₅₀ where:
- [00183] $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{X - \log \text{IC}_{50}})$.
- [00184] The Ki is then calculated using the Cheng and Prusoff equation where:
- [00185] $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{Concentration of Ligand}] / K_d \text{ of Ligand})$.
- [00186] For this assay, typically the Concentration of Ligand = 50 nM and the Kd of EC for the receptor is 200 nM as determined by saturation binding.
- [00187] The compounds of the invention demonstrated the ability to bind to LXR α and/or LXR β , when tested in this assay.

Example B

Co-Transfection Assay

[00188] To measure the ability of compounds to activate or inhibit the transcriptional activity of LXR in a cell based assay, the co-transfection assay was used. It has been shown that LXR functions as a heterodimer with RXR. For the co-transfection assay, expression plasmids for LXR α and LXR β are introduced separately via transient transfection into mammalian cells along with a luciferase reporter plasmid that contains one copy of a DNA sequence that is bound by LXR-RXR heterodimers (*LXRE*; Willy, P. *et. al.* 1995). LXRs heterodimerize with the endogenous RXR. Treatment of transfected cells with an LXR agonist increases the transcriptional activity of LXR, which is measured by an increase in luciferase activity. Similarly, LXR antagonist activity can be measured by determining the ability of a compound to competitively inhibit the activity of a LXR agonist.

Required Materials

- [00189] CV-1 African Green Monkey Kidney Cells
- [00190] Co-transfection expression plasmids, comprising full-length LXR α (pCMX-h LXR α or LXR β (pCMX-hLXR β), reporter plasmid (LXREx1-Tk-Luciferase), and control (pCMX-Galactosidase expression vector) (Willey et al. Genes & Development 9 1033-1045 (1995)).
- [00191] Transfection reagent such as FuGENE6 (Roche).
- [00192] 1x cell lysis buffer:
- 22.4 mM Tricine pH 8.0
 - 0.56 mM EGTA pH 8.0
 - 5.6 mM MgSO₄
 - 0.6% Triton X-100
 - 5.6% glycerol
- [00193] 10x luciferase substrate solution:
- 10 mM HEPES pH 6.5
 - 2.75 mM D-Luciferin
 - 0.75 mM Coenzyme-A
 - 3.7 mM ATP
 - 96 mM DTT

Preparation of Screening Reagents

[00194] CV-1 cells were prepared 24 hours prior to the experiment by plating them into T-175 flasks or 500 cm² dishes in order to achieve 70-80% confluency on the day of the transfection. The number of cells to be transfected was determined by the number of plates to be screened. Each well of a 384 well plate requires ~8000 cells. DNA Transfection Reagent was prepared by mixing the required plasmid DNAs with a cationic lipid transfection reagent FuGENE6 (Roche) by following the instructions provided with the reagents. Optimal DNA amounts were determined empirically per cell line and size of vessel to be transfected. For each T175 cm² flask a total of 20 μ g of DNA, 60 μ l of Eugene 6 and 1 ml of Optimem was mixed and added. Cells were then incubated at least 5 hours at 37°C to prepare screening cells.

- [00195] Luciferase assay reagent was prepared by combining before use:
- 1 part of 10x Luciferase substrate solution
 - 9 parts of 1X cell lysis buffer.

Procedure

[00196] Assay plates were prepared by dispensing 5 μ L of compound per well of a 384 well plate to achieve final compound concentration of 10 μ M and no more than 0.5% DMSO. Media was removed from the screening cells, the cells trypsinized, harvested cells by centrifugation, counted, and plated at a density of approximately 8000 cells per well in the 384 well assay plate prepared above in a volume of about 45 μ L. Assay plates containing both compounds and screening cells (50 μ L in total volume) were incubated for 20 hours at 37°C.

[00197] After incubation with compounds, media was removed from the cells and luciferase assay reagent (30 μ L/well) added. After ~2 minutes at ambient temperature, the assay plates were read on a luminometer (PE Biosystems Northstar reader with on-board injectors, or equivalent).

[00198] The LXR/LXRE co-transfection assay can be used to establish the EC₅₀/IC₅₀ values for potency and percent activity or inhibition for efficacy. Efficacy defines the activity of a compound relative to a high control ((N-(3-((4-fluorophenyl)-(naphthalene-2-sulfonyl)amino)propyl)-2,2-dimethylpropionamide)) or a low control (DMSO/vehicle). The dose response curves are generated from a 10 point curve with concentrations differing by ½ LOG units. Each point represents the average of 4 wells of data from a 384 well plate.

[00199] The data from this assay is fitted to the following equation, from which the EC₅₀ value may be solved:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top}-\text{Bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{EC}_{50}-X) * \text{HillSlope})}).$$

[00200] The EC₅₀/IC₅₀ is therefore defined as the concentration at which an agonist or antagonist elicits a response that is half way between the Top (maximum) and Bottom (baseline) values. The EC₅₀/IC₅₀ values represented are the averages of at least 2 and normally 3 independent experiments. The determination of the relative efficacy or % control for an agonist is by comparison to the maximum response achieved by ((N-(3-((4-fluorophenyl)-(naphthalene-2-sulfonyl)-amino)propyl)-2,2-dimethylpropionamide) that is measured individually in each dose response experiment.

[00201] For the antagonist assay, a LXR agonist can be added to each well of a 384 well plate to elicit a response. The % inhibition for each antagonist is therefore a measurement of the inhibition of the activity of the agonist. In this example, 100% inhibition would indicate that the activity of a specific concentration of LXR agonist has been reduced to baseline levels, defined as the activity of the assay in the presence of DMSO only.

[00202] Compounds of the present invention were tested in the LXR α assay described immediately above and were shown to have efficacy of less than or equal to 25% of the control compound.

[00203] Compounds of the present invention were tested in the LXR β assay described immediately above and were shown to have efficacy of greater than or equal to 30% of the control compound.

Example C

Human Whole Blood Assay

[00204] Human whole blood was collected in EDTA containing tubes and 0.5 mL aliquots were immediately mixed in a 96 well block with the appropriate serial dilution of test compound, in 0.5% DMSO. Compounds were incubated with blood at 37 °C with constant rocking for 4 hours. After incubation, cells were lysed in ABI Nucleic Acid Purification Lysis Solution (Applied Biosystems catalog # 4305895) and frozen at -80°C. Following cell lysis, total RNA was purified using an ABI 6100 RNA prep station according to the protocol provided by the manufacturer. cDNAs were synthesized, and mRNAs were quantitated using SYBR-Green Quantitative PCR (Q-PCR) on an ABI Prism 7900HT Sequence Detection System and reagents from Quanta Bioscience Inc (Quanta Bioscience catalog # 95047 and 95055).

Table 2.1: Primers Used for mRNA Quantitation by RT-PCR		
Gene	Forward Primer	Reverse Primer
ABCA1	GGTGATGTTTCTGACCAATGTGA	TGTCCTCATACCAGTTGAGAGAC
ABCG1	GACTGCGTGTCTGCAAAATC	GATGGGGGCATGATGACAATG
L-30	GCTGGAGTCGATCAACTCTAGG	CCAATTTGCTTTGCCTTGTC
B2M	GGCTATCCAGCGTACTCCAAA	CGGCAGGCATACTCATCTTTT

[00205] The quantity of each mRNA was determined by the $\Delta\Delta CT$ method (Michael W. Pfaffl. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. Nucleic Acids Research, 2001, Vol. 29, No. 9 e45) and normalized to the quantity of two control mRNAs, i.e. ribosomal protein L-30 (L-30) and beta-2-microglobulin (B2M). The induction of ABCA1 and ABCG1 by test compound was graphed as a percent of the reference compound, 2-(4-(5-(5-cyano-1-(2,4-difluorobenzyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridin-2-yl)thiophen-2-yl)-3-methylphenyl)acetic acid, and potency (EC_{50}) and activity (% MAX) were calculated by fitting a sigmoidal response curve as a function of log

transformed compound concentration using XLFit software according to the equation $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$. The full LXR α and LXR β pan agonist 2-(4-(5-(5-cyano-1-(2,4-difluorobenzyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridin-2-yl)thiophen-2-yl)-3-methylphenyl)acetic acid, (EC₅₀ 1-2 μ M) was used as a reference compound and its maximal activity was defined as 100%.

[00206] Compounds of the present invention were tested in the assay described immediately above and were shown to have a potency generally less than 1,000 nM, preferably, less than 100 nM, more preferably less than 20 nM.

Example D

High Throughput (HT) Metabolic Stability in Human Microsomes

[00207] The metabolic stability assay evaluates CYP-mediated metabolic stability *in vitro* using Human liver microsomes after a ten-minute incubation.

[00208] Test compound is received as a 3.5 mM stock solution in 100 percent DMSO. Compound is diluted to create a 50 μ M acetonitrile (ACN) solution containing 1.4% DMSO, which is then used as a 100x stock for incubation with human liver microsomes. Each compound is tested in duplicate. Compound, NADPH and liver microsome solutions are combined for incubation in three steps:

- 1) 152 μ l of liver microsome suspension, protein concentration of 1.1 mg/ml in 100 mM NaPi, pH 7.4, 5 mM MgCl₂ buffer, is pre-warmed at 37°C.
- 2) 1.7 μ l of 50 μ M compound (98.6% ACN, 1.4% DMSO) is added to the same tube and pre-incubated at 37 °C for 5 minutes.
- 3) The reaction is initiated by the addition of 17 μ l of pre-warmed 10 mM NADPH solution in 100 mM NaPi, pH 7.4.

[00209] Reaction components are mixed well, and 75 μ l are immediately transferred into 150 μ l quench/stop solution (zero-time point, T₀). Reactions are incubated at 37°C for 10 minutes and then an additional 75 μ l aliquot is transferred into 150 μ l quench solution. Acetonitrile containing 100 μ M DMN (a UV standard for injection quality control), is used as the quench solution to terminate metabolic reactions.

[00210] Quenched mixtures are centrifuged at 1500 rpm (~500 X g) in an Allegra X-12 centrifuge, SX4750 rotor (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) for fifteen minutes to pellet denatured microsomes. A volume of 90 μ l of supernatant extract, containing the mixture of parent compound and its metabolites, is then transferred to a separate 96-well plate for UV-

LC/MS-MS analysis to determine the per cent of parent compound that is remaining in the mixture.

UV-LC/MS-MS Sample Analysis - Structural Integrity Pre-Analysis

[00211] The Metabolic Stability structural integrity pre-analysis is used to assess the purity of compounds being assayed. Compounds are received in 96-well plates as 57 µl of a 3.5 mM DMSO solution. The 3.5 mM compound DMSO stock solutions are diluted 18-fold with a solution containing equal volumes of acetonitrile, isopropanol, and MilliQ-H₂O. The resulting solutions (200 µM) are analyzed for structural integrity by LC-UV/MS on a Thermo LCQ Deca XP Plus ion trap mass spectrometer, using a Waters XBridge C18, 5 µm, 2 x 50 mm column with a Waters Sentry 2.1 mm guard column, and the LC conditions described in the table below, with a 5 µl injection and a flow rate of 1 ml/min. The acquired data reflect purity by UV absorbance at 220 nm. Only results for those compounds with purity greater than 50% are reported.

Metabolic Stability - Structural Integrity HPLC Gradient*		
Gradient Time (min)	A %	B%
0.00	100	0
4.00	0	100
5.00	0	100
5.10	100	0
6.00	100	0

*Mobile Phase for structural integrity pre-analysis: (A) 98% water, 2% acetonitrile with 10 mM ammonium acetate; (B) 10% water, 90% acetonitrile with 10 mM ammonium acetate

Sample Analysis - Incubated Samples

[00212] MS/MS condition optimization is conducted on a Thermo TSQ Quantum triple-quadrupole mass spectrometer equipped with a Heated-electrospray (H-ESI) source by automated infusion to obtain the SRM transitions and their corresponding collision energy values. Compound solutions at a concentration of 20 µM in 1:1 methanol:water are infused at a flow rate of 90 µL/min, then combined with the mobile phase at a flow rate of 50 µL/min before being introduced into the source. All compounds are optimized first using mobile phase A and B (50% A and 50% B), and if necessary, using mobile phase C and D (also with a 50:50 composition). The optimized parameters, including polarity, SRM transition and collision energy, are stored in a Microsoft Access database.

[00213] The mass spectrometric conditions obtained from automated infusion are used to analyze incubation samples from the Metabolic Stability assay. The injection volume is 5 μ l and the flow rate is 0.8 ml/min. The gradient used is show in the table below. All samples are injected with the gradient using mobile phase A and B first. If necessary (for instance, for chromatographic reasons), samples are re-injected with the same gradient, but using mobile phase C and D. All LC-MS/MS analysis parameters are captured electronically in the raw data files.

Metabolic Stability - Sample Analysis Gradient*		
Gradient Time (min)	A % (or C%)	B% (or D%)
0.00	95	5
0.20	95	5
0.30	0	100
1.05	0	100
1.10	95	5
1.50	95	5

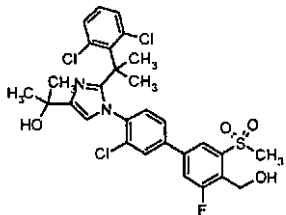
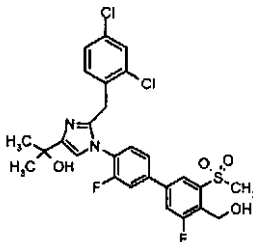
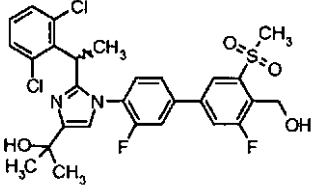
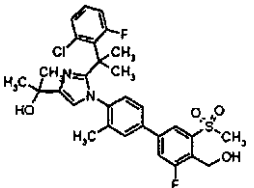
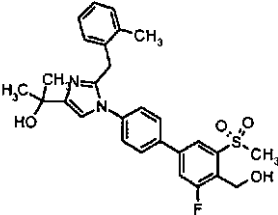
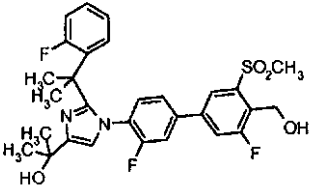
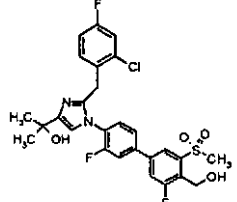
*Mobile Phase for reaction sample analysis: (A) 98% water, 2% acetonitrile with 0.1% formic acid; (B) 2% water, 98% acetonitrile with 0.1% formic acid; (C) 0.1% ammonium hydroxide in water; (D) 0.1% ammonium hydroxide in acetonitrile

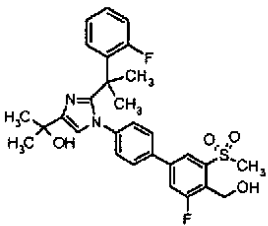
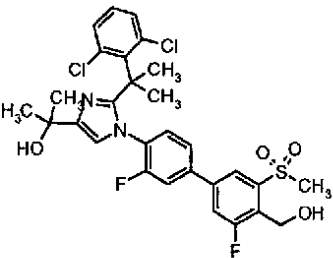
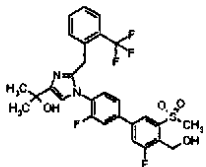
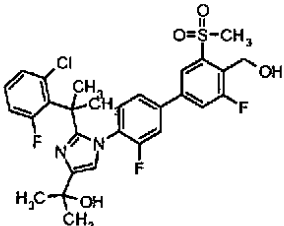
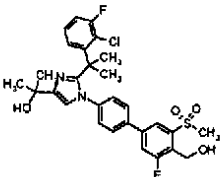
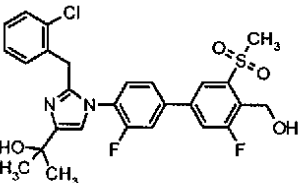
[00214] Peak integration is performed with the Xcalibur™ software. The percent remaining calculation is performed by comparing the LC-MS/MS peak areas from the T_{10minute} samples to those from the T_{0minute} samples for each compound.

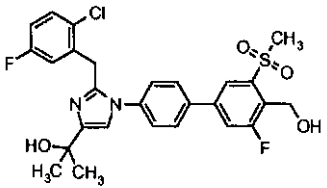
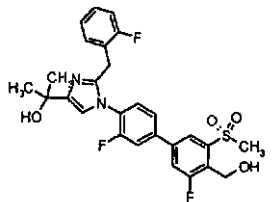
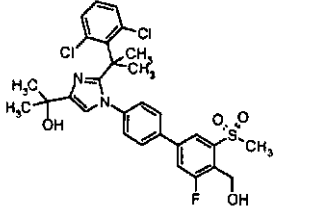
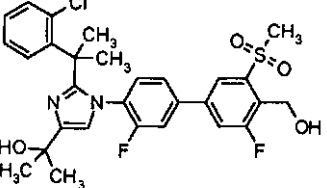
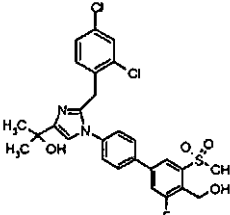
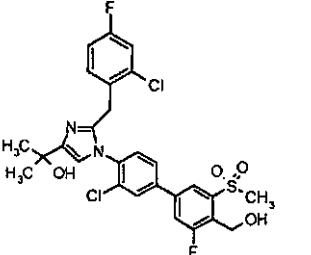
[00215] Compounds of the present invention were tested in the assay described immediately above and were shown to have greater than 80% of parent compound remaining at 10 minutes.

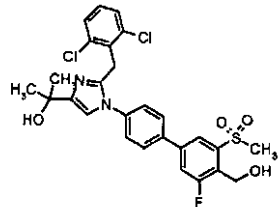
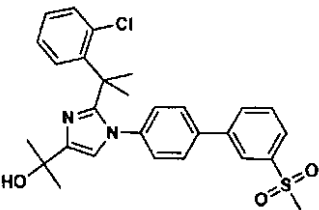
[00216] The following Table 1 presents the results of the LXR/LXRE co-transfection assay that measures LXR α EC₅₀ and efficacy, the human whole blood assay (hWBA) that measures the ability of the compounds to bind to LXR and induce ABCA1 gene expression relative to a reference compound, and the microsome metabolic stability assay. EC₅₀ values are given in ranges where A is ≤ 100 nM, B is 101 nM to <1,000nM and C is >1,000 nM.

Table 1

Structure	#	LXR α EC50 (nM)	LXR α Eff (%)	hWBA hABCA1 L30 EC50 (nM)	hWBA hABCA1 L30 Max P (%)	Human Microsome % Remaining
	3	A	6	A	16	>80%
	11	C	---	A	16	>80%
	21	A	18	A	17	>80%
	2	A	10	A	18	>80%
	17	B	13	A	20	>80%
	8	A	10	A	23	>80%
	14	A	15	A	24	>80%

Structure	#	LXR α EC50 (nM)	LXR α Eff (%)	hWBA hABCA1 L30 EC50 (nM)	hWBA hABCA1 L30 Max P (%)	Human Microsome % Remaining
	1	B	13	A	28	>80%
	9	A	20	A	28	>80%
	12	A	13	A	32	>80%
	7	A	15	A	33	>80%
	4	A	12	A	34	>80%
	20	B	15	A	35	>80%

Structure	#	LXRα EC50 (nM)	LXRα Eff (%)	hWBA hABCA1 L30 EC50 (nM)	hWBA hABCA1 L30 Max P (%)	Human Microsome % Remaining
	19	C	---	A	35	>80%
	16	A	19	A	41	>80%
	5	A	25	A	43	>80%
	6	A	25	A	35	>80%
	15	A	8	A	47	>80%
	13	A	18	A	50	>80%

Structure	#	LXR α EC50 (nM)	LXR α Eff (%)	hWBA hABCA1 L30 EC50 (nM)	hWBA hABCA1 L30 Max P (%)	Human Microsome % Remaining
	18	A	17	A	51	>80%
	Compound No. 19, Table 1, WO 2007/002563	B	38	C	55	>80%

[00217] The above representative data illustrates the unexpected desirable partial LXR agonist character, increased potency in human whole blood, low LXR α efficacy and metabolic stability in a human liver microsomal assay of the compounds of the present invention in comparison to compounds previously disclosed in the art, such as those disclosed in PCT Publ. No. WO 2007/002563.

Example E

In Vivo Potency and Maximum ABCG1 Induction in Cynomolgus Monkey

[00218] Compounds of the present invention were tested for their ability to induce the mRNA for the LXR target gene ABCG1 in blood cells when administered orally to cynomolgus monkeys.

[00219] Test compounds were formulated in 0.5% carboxymethyl cellulose (CMC, Sigma) and 2% Tween 80 (Sigma) by trituration. Each treatment group contained three male monkeys, each weighing 3.0-6.0 kg at the start of the study. Test compounds were formulated fresh each morning in vehicle, and animals that had been fasted the previous night were dosed between 7 and 7:30 AM by *po* gavage. For baseline blood cell mRNA determinations, 1 ml of venous blood was collected in an EDTA dry-coated tube and 1 volume of Dulbecco's Phosphate Buffered Saline without calcium or magnesium and 2 volumes of Nucleic Acid Purification Lysis Solution (Applied Biosystems, Inc.) were added. Samples were frozen at -80°C prior to RNA isolation and analysis. Test compounds were dosed following the baseline sample collection. At 5 hr post-dose, venous blood was

collected and processed as above for RNA determinations. An additional 0.5 ml of blood was also collected and analyzed for compound plasma concentrations.

[00220] *RNA isolation.* Frozen samples were allowed to thaw at room temperature, and then placed on ice. Total RNA was isolated on the ABI 6100 using a pre-loaded protocol according to the manufacturer's instructions (ABI Manual #4332809 Rev. B).

[00221] *cDNA Synthesis and Q-PCR Reactions.* qScript cDNA Synthesis Kit from Quanta Biosciences, Inc. was used to generate first-strand cDNA from each total RNA sample. 20 µl Reactions were carried out in 96-well Eppendorf AG twin-tec PCR plates on a MJ Research, Inc. model PTC-200 DNA Engine. Approximately 500 ng of total RNA was used for each reaction. Reactions were composed as follows: 4 µl 5X q-Script Reaction Mix plus 3-5 µl nuclease-free water plus 1 µl q-Script Reverse Transcriptase plus 10-12 µl input RNA. After mixing, reactions were centrifuged at 3750 rpm for 2 minutes at room temperature and run on a "q-Script" protocol (25°C for 5 minutes, followed by 42°C for 30 minutes, and then 85°C for 5 minutes) in a MJ Research thermocycler. Each reaction was diluted with 30 µl of nuclease-free water and used immediately for SYBR-green Q-PCR or stored at -20°C. SYBR-Green Q-PCR reactions were performed as follows. Reaction mixtures for the LXR target gene, ABCG1, and the internal standard normalization gene ribosomal protein L30 were prepared using validated forward/reverse primer sets [ABCG1 (X-Mmul-ABCG1-F1 and X-Mmul-ABCG1-R1); ribosomal protein L30 (SYBR-hL30-F1 and SYBR-hL30-R1)]. Information on sequences of these primer sets were obtained from the "Primer Bank" Web Site (<http://pga.mgh.harvard.edu/primerbank/index.html>) for L30 (Primer Bank # 4506631a1), and from Exelixis, Inc. (South San Francisco, California, USA) for ABCG1 (Mmul_ABCG1.TaqMan F1/R1).

[00222] Primer Sequences

Mmul_ABCG1.TaqMan.F1 5'-ACGCAGACAGCACTGGTGAA-3'

Mmul_ABCG1.TaqMan.R1 5'-CTTCCCTCCACCTGGAACCT-3'

hL30-F1 5'-GCTGGAGTCGATCAACTCTAGG-3'

hL30-R2 5'-CCAATTCGCTTTGCCTTGTC-3'

[00223] SYBR-Green reactions were assembled as follows. Per reaction, 10 µl 2X PowerSYBR[®] Green Supermix (Applied Biosystems Catalog # 4367659) plus 2 µl of 10 µM Gene Specific Forward/Reverse Primer Mix (final concentration of primers is 500 nM each) plus 4 µl water were mixed together with 4 µl of diluted RT reaction. Reaction mixes were

centrifuged at 3750 rpm for 2 minutes at room temperature and run on an Applied Biosystems model 7900HT SDS-Taqman System.

[00224] *Calculation of relative mRNA quantities, and in vivo compound potencies and maximal activities.* The relative amount of ABCG1 mRNA was calculated using the second derivative comparative Ct method ($2^{-\Delta\Delta C_t}$). Quantification was obtained after normalization to ribosomal protein L30 mRNA. Each sample was tested in duplicate and the average Ct was used for calculations.

[00225] *Calculation of in vivo potency of compounds in cynomolgus monkeys.* The concentration of test compound in plasma from each individual animal at 5 hrs post-dose was plotted vs. the fold induction vs. baseline of ABCG1 mRNA in blood cells for each animal at 5 hrs post-dose for all dose groups. Data from all dose groups were included on the same plot for each compound. The in vivo potency (EC_{50}) and maximum induction of ABCG1 mRNA for each compound was determined by non-linear curve fitting using a sigmoidal dose-response equation (Graphpad Prism 4.03 software).

[00226] *Quantitation of plasma compound concentrations by LC/MS/MS.* The following are details of the liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)-based bioanalytical methods used to quantitate test compounds in cynomolgus monkey plasma.

[00227] The LC/MS/MS analysis of the test compound was conducted against a standard curve ranging from 1 to 5000 nM. The standard curves were fitted with a linear regression weighted by reciprocal squared ($1/x^2$). Standards were analyzed in single replicates. Quality control samples were prepared in blank biological matrix at 3 concentrations within the range of the standard curve and were analyzed as replicates within each analytical set. The determined concentrations of more than 75% of the QCs were within 20% of their nominal values.

[00228] Sample preparation was conducted on Janus 8-tip and Janus Mini 96-tip automated liquid handlers. Aliquots (50 μ L) of the biological matrix (plasma) from in vivo studies and standard/QC samples were treated with 1 M ammonium carbonate in water pH 9.2 unadjusted (50 μ L) containing 200 nM of two internal standards (IS), followed by 300 μ L methyl t-butyl ether (MTBE) and partitioned by liquid-liquid extraction (LLE) using forty fill-expel tip repetitions for approximately 3 minutes. The aqueous and organic layers were then centrifuged for 2-min at 3900 rpm. The top organic layer extraction solvent MTBE (250 μ L) was removed to another clean 96-well plate and placed in a nitrogen evaporator for 15 min at 40°C to dryness. Aliquots (100 μ L) were used to reconstitute the dry extracts with

mobile phase consisting of 1:1 acetonitrile/water. A 10 μ L aliquot was first injected onto the high-Turboflow performance liquid chromatography (HTLC) extraction column, then eluted onto a second high-performance liquid chromatography (HPLC) column for LC/MS/MS-based analysis.

[00229] The LC system used for all analyses was an Aria TX-2 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) HPLC system consisting of 8 Shimadzu LC10AD pumps with 2 SCL-10AVP System Controllers (Columbia, MD, USA) and a dual arm CTC Analytics HTS PAL autosampler (Switzerland) equipped with a cooling stack that maintained samples at 10°C during analysis. The HPLC on-line extraction column was a Cyclone-P mixed polymer (0.5 x 50 mm, 50 μ M particle, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) kept at room temperature. The HPLC C18 analytical column used was an XBridge C18 (2.1 mm x 50 mm, 5 μ M particle, Waters Corporation, Milford, MA, USA) kept at room temperature. The mobile phase, which consisted of 0.1% formic acid in water (A) and 0.1% formic acid in acetonitrile (B), was delivered at a flow rate of 1.5 mL/min to the HTLC on-line extraction column and at 0.5 mL/min to the HPLC C18 analytical column. These flow rates change during the transfer step between 0.5 to 1.0 min. The retention times for the test compounds and internal standards were recorded. The total analysis time was 5.0 min. The gradients are summarized in the following tables.

Mobile Phase Gradient for HPLC C18 XBridge Analytical Column

Time (min)	% A	% B	Flow Rate (mL/min)	Curve
0 (Initial)	95	5	0.5	isocratic
0.50	95	5	0.3	isocratic
1.00	95	5	0.3	isocratic
1.10	95	5	0.5	isocratic
2.00	5	95	0.5	linear
2.50	5	95	0.5	isocratic
2.60	95	5	0.5	step

Mobile Phase Gradient for HTLC On-Line Extraction Cyclone-P Column

Time (min)	% A	% B	Flow Rate (mL/min)	Curve
0 (Initial)	100	0	1.5	isocratic
0.50	100	0	0.2	isocratic
1.00	100	0	0.2	isocratic

Mobile Phase Gradient for HPLC C18 XBridge Analytical Column

Time (min)	% A	% B	Flow Rate (mL/min)	Curve
1.10	0	100	1.5	step
2.00	0	100	1.5	isocratic
2.10	50	50	1.5	step
2.50	50	50	1.5	isocratic
2.60	100	0	1.5	step

[00230] The mass spectrometer used for all analyses was a Finnigan Quantum Ultra tandem mass spectrometer (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) equipped with a heated electrospray interface operating in both positive and negative ionization modes. Ultra-high-purity (UHP) nitrogen was used as the sheath and aux gases at flow rates of 55 psi for sheath and 25 units for aux. The desolvation temperature was 350°C and the source temperature was 350°C. Detection of each analyte was achieved through selected reaction monitoring (SRM). Positive ionization mode was used to quantitate the test compound and the internal standard. UHP argon at a pressure of 1.5×10^{-3} torr was maintained in the collision cell of quadrupole 2. The transitions monitored for a compound of the present invention and its internal standard were recorded.

[00231] The in vivo potency in cynomolgus monkey of test compounds, and the maximum ABCG1 induction derived from plots of plasma compound concentration at 5 hrs post-dose vs. fold mRNA induction at 5 hrs post-dose are shown in Table 2 below.

Table 2

Compound	EC ₅₀ ± S.E. (nM)	Maximum ABCG1 Induction (fold vs. baseline ± S.E.)
Compound No. 19, Table 1, WO 2007/002563	630 ± 168	12.4 ± 1.8
Example 4 Present Invention	141 ± 53	5.9 ± 0.8
Example 9 Present Invention	11 ± 6	8.9 ± 0.9

[00232] Examples 4 and 9 of the present invention are about four and sixty fold more potent than a compound known in the art after dosing in cynomolgus monkeys. Similarly, Examples 4 and 9 induce ABCG1 mRNA in blood to a maximum of about six and nine fold

compared to about twelve fold for a compound known in the art thereby demonstrating partial LXR activity in cynomologus monkey blood.

[00233] It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be incorporated within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated herein by reference for all purposes.

-Reindicaciones
en Ingles

WE CLAIM:

1. A compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, selected from:

No.	Name
1	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
2	2-(2-(2-(2-chloro-6-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-3-methyl-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
3	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-chloro-3-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
6	2-(2-(2-(2-Chloro-phenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)-propan-2-ol;
7	2-(2-(2-(2-chloro-6-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
8	2-{1-(3,3'-Difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-[2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
10	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)[(¹³ CD ₃) ₂]propan-2-ol;
11	2-(2-(2-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
12	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
13	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
14	2-(2-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
15	2-(2-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
16	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-fluorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
17	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-methylbenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
18	2-(2-(2,6-dichlorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
19	2-[2-(2-Chloro-5-fluoro-benzyl)-1-(3'-fluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol;
20	2-[2-(2-Chloro-benzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol; or

No.	Name
21	2-{2-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol.

2. The compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, of claim 1 selected from:

No.	Name
1	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
2	2-(2-(2-(2-chloro-6-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-3-methyl-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
3	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-chloro-3-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
6	2-(2-(2-(2-Chloro-phenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)-propan-2-ol;
7	2-(2-(2-(2-chloro-6-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
8	2-{1-(3,3'-Difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-[2-(2-fluorophenyl)propan-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
10	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)[(¹³ CD ₃) ₂]propan-2-ol; or
21	2-{2-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol.

3. The compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, of claim 1 selected from:

No.	Name
11	2-(2-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
12	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
13	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
14	2-(2-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
15	2-(2-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;

No.	Name
16	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-fluorobenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
17	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-methylbenzyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
18	2-(2-(2,6-dichlorobenzyl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
19	2-[2-(2-Chloro-5-fluoro-benzyl)-1-(3'-fluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol; or
20	2-[2-(2-Chloro-benzyl)-1-(3,3'-difluoro-4'-hydroxymethyl-5'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propan-2-ol.

4. The compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, of claim 1 selected from:

No.	Name
3	2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-chloro-3-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
10	2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)[(¹³ CD ₃) ₂]propan-2-ol; or
21	2-{2-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol.

5. A compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is 2-(1-(3-chloro-3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol.
6. A compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is 2-(2-(2-(2-chloro-3-fluorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol.
7. A compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is 2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3'-fluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol.

8. A compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is 2-(2-(2-(2,6-dichlorophenyl)propan-2-yl)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol.
9. A compound, isotope, or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is 2-{2-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hydroxymethyl)-5'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}propan-2-ol.
10. A composition comprising a compound of claims 1 to 9 and one or more pharmaceutically acceptable carriers.
11. A method of treating a disease or disorder comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to claims 1 to 9, wherein the disease or disorder is atherosclerosis, insulin resistance, osteoarthritis, stroke, hyperglycemia, dyslipidemia, psoriasis, age and UV exposure-related skin wrinkling, diabetes, cancer, Alzheimer's disease, inflammation, immunological disorders, lipid disorders, obesity, macular degeneration, conditions characterized by a perturbed epidermal barrier function, conditions of disturbed differentiation or excess proliferation of the epidermis or mucous membrane, or cardiovascular disorders.
12. The method of claim 11 wherein the disease or disorder is atherosclerosis, diabetes, Alzheimer's disease or dyslipidemia.
13. The method of claim 11 wherein the disease or disorder is atherosclerosis.
14. The method of claim 11 wherein the disease or disorder is diabetes.
15. The method of claim 11 wherein the disease or disorder is Alzheimer's disease.

C

C

●

C

O

●

C

**(12) SOLICITUD DE PATENTE INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE
COOPRACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**

**(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual**

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional:
2 de diciembre de 2010 (2-12-2010)



PCT

(10) Publicación Internacional Número:

WO 2010/138598 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes
A61K 31/4164 (2006.01)

(21) Solicitud de Patente Internacional Número:

PCT/US2010/036211

(22) Fecha de Presentación Internacional:

26 de mayo de 2010 (26-05-2010)

(25) Idioma de presentación:

Inglés

(26) Idioma de publicación:

Inglés

(30) Datos de la Prioridad:

61/181.736 28 de mayo de 2009 (28/05/2009) US

**(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
US):** EXELIXIS, INC. [US/US]; 210 East Grand Avenue,
P.O. Box 511, South San Francisco, CA 94083-0511 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para US):
BUSCH, Brett B. [US/US]; 7523 Mona Lane, San Diego,
CA 92074 (US). **STEVENS, William C., Jr.** [US/US];
8231 Camino del Oro, La Jolla, CA 92037 (US); **KICK,**
Ellen K. [US/US]; 311 Pennington-Rocky Hill Road,
Pennington, NJ 08534 (US). **ZHANG, Haiying** [CN/US];
311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534
(US). **BOLLU, Venkataiah** [IN/US]; 10715 Wexford
Street, Unit #6, San Diego, CA 92131 (US). **MARTÍN,**
Richard [CA/US]; 4293 Cordobés Cove, San Diego, CA
92130 (US). **MOHÁN, Raju** [US/US]; 3125 Caminito
Ricardo, Enchutas, CA 92024 (US).

(74) Agente: GREENFIELD, Michael, S.; McDonnell
Boehnen Hulbert & Berghoff LLP, 300 S. Wacker Drive,
Suite 3100, Chicago, IL 60606 (US).

**(81) Estados Designados (salvo que se indique de otro
modo, para todos los tipos de protección nacional
existentes):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.

**(84) Estados Designados (excepto que se indique de otro
modo, para todos los tipos de protección regional
existentes):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeo (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publicada:

-- sin informe de búsqueda internacional y se publicará
nuevamente cuando se reciba dicho informe (Norma 48.2(g)).

(56) Título: MODULADORES DE LXR

(57) Resumen de la invención: Se revelan compuestos de la invención, sales aceptables para uso farmacéutico, isómeros, o profármacos de los mismos, que son útiles como moduladores de la actividad de los receptores hepáticos X (LXR). También se revelan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos para utilizar los mismos.

MODULADORES DE LXR

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

[0001] Esta invención se refiere a compuestos que modulan la actividad de los receptores hepáticos X (LXR). La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y métodos para utilizar tales composiciones para modular la actividad de los receptores hepáticos X. En particular, se proveen isómeros de imidazol y derivados para modular la actividad de los LXR.

Receptores nucleares

[0002] Los receptores nucleares son una superfamilia de proteínas reguladoras que están estructural y funcionalmente relacionadas y que son receptores para, por ej., esteroides, retinoides, vitamina D y hormonas tiroideas (véase, por ej., Evans (1988) *Science* 240:889-895). Estas proteínas se unen a elementos de acción cis en los promotores de sus genes blanco y modulan la expresión génica en respuesta a ligandos para los receptores.

[0003] Los receptores nucleares pueden clasificarse en base a sus propiedades de unión a ADN (véase, por ej., Evans, *supra* y Glass (1994) *Endocr. Rev.* 15:391-407). Por ejemplo, una clase de receptores nucleares incluye los receptores de glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, progestinas y mineralocorticoides que se unen como homodímeros a elementos de respuesta a hormonas (HRE) organizados como repeticiones invertidas (véase, por ej.,

Glass, *supra*). Una segunda clase de receptores, que incluye los activados por ácido retinoico, hormona tiroide, vitamina D₃, ácidos grasos/proliferadores de peroxisoma (es decir, receptores activados por proliferadores de peroxisoma o PPAR) y ecdisona, se une a HRE como heterodímeros con un patrón común, los receptores retinoides X (es decir, RXR, también conocidos como receptores del ácido 9-*cis* retinoico; véase, por ej., Levin et al. (1992) *Nature* 355:359-361 y Heyman et al. (1992) *Cell* 68:397-406).

[0004] Los RXR son únicos entre los receptores nucleares dado que se unen a ADN como un homodímero y son requeridos como un patrón heterodimérico para que un número de receptores nucleares adicionales nuclear se unan a ADN (véase, por ej., Mangelsdorf et al. (1995) *Cell* 83:841-850). Los últimos receptores, denominados subfamilia de receptores nucleares de clase II, incluyen muchos que están establecidos o implicados como reguladores importantes de la expresión génica.

[0005] Existen tres genes RXR (véase, por ej., Mangelsdorf et al. (1992) *Genes Dev.* 6:329-344), que codifican RXR α , β , y γ , donde todos son capaces de heterodimerización con cualquiera de los receptores de clase II, si bien aparentemente existen preferencias por distintos subtipos de RXR para receptores compañeros *in vivo* (véase, por ej., Chiba et al. (1997) *Mol. Cell. Biol.* 17:3013-3020). En hígados adultos, el RXR α es el más abundante de los tres RXR (véase, por ej., Mangelsdorf et al. (1992) *Genes Dev.* 6:329-344), lo que sugiere que puede tener un rol prominente en las funciones hepáticas que

incluyen la regulación por medio de receptores nucleares de clase II. También véase, Wan et al. (2000) *Mol. Cell. Biol.* 20:4436-4444.

LXR α y LXR β

[0006] El LXR α se halla predominantemente en el hígado, con niveles inferiores hallándose en el riñón, intestino, bazo y tejido adrenal (véase, por ej., Willy, et al. (1995) *Gene Dev.* 9(9):1033-1045). El LXR β tiene gran presencia en mamíferos y se ha hallado en casi todos los tejidos examinados. Los LXR se activan por medio de ciertos derivados oxidados naturales de colesterol (véase, por ej., Lehmann, et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272(6):3137-3140). El LXR α se activa por medio de oxicoolesterol y promueve el metabolismo del colesterol (Peet et al. (1998) *Cell* 93:693-704). Así, aparentemente, los LXR juegan un rol en, por ej., el metabolismo del colesterol metabolism (véase, por ej., Janowski, et al. (1996) *Nature* 383:728-731).

[0007] El receptor nuclear LXR juega un rol crítico en el control coordinado del ácido biliar, colesterol, y metabolismo de triglicéridos para mantener la homeostasis de los lípidos. Los LXR y los genes regulados por ácido biliar/oxisterol son blancos potenciales para el desarrollo de terapias con fármacos para reducir el colesterol en suero y tratar enfermedades cardiovasculares y hepáticas. Los compuestos con actividad en LXR pueden tener efectos profundos sobre la homeostasis de los lípidos, y pueden controlar en forma más efectiva las enfermedades o trastornos en que esté implicado el LXR. Esto se logra a través de la regulación de genes múltiples involucrados en la homeostasis del colesterol que incluyen Cyp7a1, un

miembro de la familia citocromo p450 de enzimas y el paso de limitación de la velocidad en la síntesis de ácidos biliares, así como los transportadores de membrana ABC ABCA1, ABCG1, ABCG5, y ABCG8. El ABCA1 es crítico en el eflujo de colesterol y fosfolípidos a lipoproteínas escasas de lípidos tales como ApoA-I, contribuyendo así a un aumento en los niveles de HDL en plasma. Además, aparentemente ABCG5 y ABCG8 median la absorción intestinal disminuida de colesterol y facilitan el eflujo de colesterol desde células hepáticas hacia la bilis. Desafortunadamente, además de los efectos antiaterogénicos de los agonistas de LXR, los estudios en los sistemas de cultivo celular y modelo animal han demostrado que los agonistas de LXR aumentan los niveles de triglicéridos en plasma y la lipogénesis hepática y promueven la producción aumentada de partículas de lipoproteína VLDL. Schultz et al., *Genes & Development* 14:2831-2838 (2000); Repa et al. *Genes & Development* 14:28119-2830 (2000). Las estrategias para minimizar los efectos no deseables en lípidos incluyen identificar compuestos selectivos de LXR β que también sean agonistas parciales. Los agonistas parciales pueden mostrar activación o represión de tejido específico de receptores nucleares, como fue demostrada para el tamoxifen antiestrógenos, que funciona como un antagonista de la señalización de estrógenos en el tejido mamario y un agonista en el útero. La caracterización de LXR de ratones nulos de isoformas específicos indican que el LXR α es el mediador predominante de la actividad de LXR en el hígado. Sin embargo, en los macrófagos, LXR β solo es suficiente para mediar los efectos de los ligandos de LXR sobre la

expresión del gen blanco. Por lo tanto, los compuestos con actividad LXR α limitada deben tener actividad antiaterogénica mientras limitan los efectos hepáticos no deseados.

Síntesis de la invención

[0008] Así, se ha reconocido que existe una necesidad por compuestos, composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores LXR nucleares en formas que separan los efectos deseables sobre el metabolismo del colesterol y aterogénesis de niveles aumentados de triglicéridos en plasma y un aumento en la lipogénesis hepática. Si bien agonistas completos de LXR causan tanto los efectos deseables como los no deseables, la presente invención describe compuestos que tienen una separación beneficiosa entre los dos, y así tienen un índice terapéutico mejorado entre el aumento del transporte reverso del colesterol y los efectos perjudiciales sobre los triglicéridos en plasma y el colesterol LDL.

[0009] En un aspecto, la presente invención comprende compuestos o un isómero individual o mezcla de isómeros, un isótopo o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos, que son útiles como moduladores de la actividad de los receptores hepáticos X (LXR).

[0010] Se proveen compuestos para uso en composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores nucleares. En particular, compuestos de la invención que son útiles para modular los receptores hepáticos, LXR α y LXR β , y en particular, LXR β .

[0011] En un aspecto, los compuestos provistos en la presente son agonistas de LXR. En otro aspecto, los compuestos provistos en la presente son antagonistas de LXR. Los agonistas que exhiben poca eficacia son, en ciertos aspectos, antagonistas.

[0012] Otro aspecto de esta invención se dirige a métodos para tratar, inhibir, o mejorar los síntomas de una enfermedad o trastorno que es modulada o de otra forma afectada por la actividad de LXR o donde está implicada la actividad de LXR, que comprende administrar a un sujeto necesitado de dicho tratamiento una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[0013] Otro aspecto de esta invención se dirige a métodos para modular el metabolismo del colesterol a un sujeto necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad moduladora del metabolismo del colesterol efectiva de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[0014] Otro aspecto de esta invención se dirige a métodos para prevenir o tratar la aterosclerosis en un sujeto necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad reductora del nivel de colesterol efectiva de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[0015] Otro aspecto de esta invención se dirige a métodos para modular la actividad de LXR a un sujeto

necesitado de dicho tratamiento, que comprende contactar el receptor nuclear con compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[0016] Otro aspecto de esta invención se dirige a métodos para tratar, inhibir o mejorar uno o más síntomas de hipocolesterolemia en un sujeto necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[0017] Otro aspecto de esta invención se dirige a métodos para aumentar el eflujo de colesterol desde células de un sujeto necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad aumentadora del eflujo de colesterol efectiva de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[0018] Otro aspecto de esta invención se dirige a métodos para aumentar la expresión del Cassette A1 de unión a ATP (ABCA1) y Cassette G1 de unión a ATP (ABCG1) en las células de un sujeto necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad aumentadora de la expresión de ABCA1 y ABCG1 efectiva de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[0019] Otro aspecto de esta invención se dirige a métodos para tratar, inhibir, o mejorar uno o más síntomas

de una enfermedad o trastorno que es afectada por los niveles de colesterol o ácido biliar, que comprende administrar a un sujeto necesitado de dicho tratamiento una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[0020] Otro aspecto de esta invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos y al menos un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

[0021] Otro aspecto de esta invención se dirige a la regulación del transporte reverso de colesterol y de las vías de señalización inflamatorias que están implicados en patologías de enfermedades humanas que incluyen aterosclerosis y enfermedades asociadas tales como infarto de miocardio y apoplejía isquémica en un sujeto necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad reguladora del transporte reverso de colesterol y de las vías de señalización inflamatorias efectiva de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

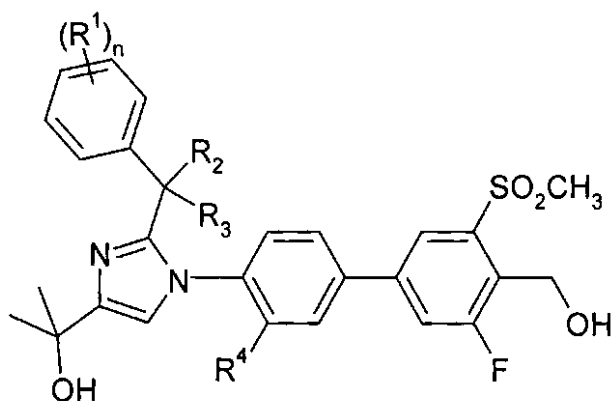
[0022] Otro aspecto de esta invención se dirige al tratamiento del síndrome metabólico que comprende una constelación de trastornos del metabolismo del cuerpo que incluyen obesidad, hipertensión, resistencia a insulina, y diabetes que incluyen el tratamiento de enfermedades que

resultan de metabolismos comprometidos e inmunidad, que incluyen aterosclerosis y diabetes así como también trastornos y enfermedades autoinmunes en un sujeto necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[0023] Otro aspecto de esta invención se dirige al tratamiento de la aterosclerosis, resistencia a insulina, osteoartritis, apoplejía, hiperglicemia, dislipidemia, psoriasis, arrugamiento de la piel relacionado con la edad y la exposición a rayos UV, diabetes, cáncer, enfermedad de Alzheimer, inflamación, trastornos inmunológicos, trastornos de los lípidos, obesidad, degeneración macular, afecciones caracterizadas por una función de barrera epidérmica perturbada, afecciones de diferenciación perturbada o proliferación en exceso de la epidermis o membrana mucosa, o trastornos cardiovasculares en un sujeto necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

Descripción detallada de la invención

[0024] En un aspecto, la presente invención comprende un compuesto de la Fórmula I,



I

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

R^1 es cloro, fluoro, metilo o trifluorometilo;

R^2 es H o metilo;

R^3 es H o metilo;

R^4 es H, cloro, fluoro, o metilo; y

n es 1, o 2.

[0025] En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I es aquel donde R^2 y R^3 son metilo.

[0026] En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I es aquel donde R^1 es cloro o fluoro. En algunas tales realizaciones, R^2 y R^3 son metilo.

[0027] En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I es aquel donde R^4 es fluoro. En algunas tales realizaciones, R^1 es cloro o fluoro y R^2 y R^3 son metilo.

[0028] En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I es aquel donde R^2 y R^3 son H. En algunas tales realizaciones, R^1 es cloro o fluoro.

[0029] En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I es aquel donde R^2 es metilo y R^3 es H. En algunas tales realizaciones, n es 2, R^1 es cloro, y R^4 es fluoro.

[0030] En otro aspecto, la invención comprende un compuesto de la Fórmula estructural I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes junto con uno o más vehículos, excipientes, o diluyentes aceptables para uso farmacéutico.

[0031] En otro aspecto, la invención comprende un método para tratar una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un sujeto necesitado de dicho tratamiento una cantidad efectiva para uso terapéutico de (a) un compuesto de la Fórmula estructural I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes o (b) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula estructural I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes junto con uno o más vehículos, excipientes, o diluyentes aceptables para uso farmacéutico, donde la enfermedad o trastorno es aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de la vesícula biliar, acné vulgaris, afecciones dérmicas acneiformes, diabetes, enfermedad de Parkinson, cáncer, enfermedad de Alzheimer, inflamación, trastornos inmunológicos, trastornos de los lípidos, obesidad, afecciones caracterizadas por una función de barrera epidérmica perturbada, afecciones de diferenciación perturbada o proliferación en exceso de la epidermis o membrana mucosa, o trastornos cardiovasculares.

[0032] En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno para tratamiento es hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia,

hiperglicemia, aterosclerosis, diabetes mellitus, o dislipidemia.

[0033] En otra realización, la presente invención comprende un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, seleccionado de:

N°	Nombre
1	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
2	2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
3	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
6	2-(2-(2-(2-Cloro-fenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-hidroximetil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)-propan-2-ol;
7	2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
8	2-(1-(3,3'-Difluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonilbifenil-4-il)-2-[2-(2-fluorofenil)propan-2-il]-1H-imidazol-4-il)-propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
10	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il) [(¹³ CD ₃) ₂]propan-2-ol;
11	2-(2-(2,4-diclorobencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

12	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
13	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
14	2-(2-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
15	2-(2-(2,4-diclorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
16	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
17	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-metilbencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
18	2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
19	2-[2-(2-Cloro-5-fluoro-bencil)-1-(3'-fluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol;
20	2-[2-(2-Cloro-bencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol; o
21	2-(2-[1-(2,6-diclorofenil)etil]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol.

[0034] En otra realización, la presente invención comprende un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, seleccionado de:

Nº	Nombre
1	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
2	2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

3	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
6	2-(2-(2-(2-Cloro-fenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-hidroximetil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)-propan-2-ol;
7	2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
8	2-{1-(3,3'-Difluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-2-[2-(2-fluorofenil)propan-2-il]-1H-imidazol-4-il}-propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
21	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)[(¹³ CD ₃) ₂]propan-2-ol; o

[0035] En otra realización, la presente invención comprende un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, seleccionado de:

N°	Nombre
11	2-(2-(2,4-diclorobencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
12	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
13	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
14	2-(2-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

15	2-(2-(2,4-diclorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
16	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
17	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-metilbencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
18	2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
19	2-[2-(2-Cloro-5-fluoro-bencil)-1-(3'-fluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol; o
20	2-[2-(2-Cloro-bencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol.

[0036] En otra realización, la presente invención comprende un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, seleccionado de:

Nº	Nombre
3	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
21	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)[(¹³ CD ₃) ₂]propan-2-ol; o

[0037] En otra realización, la presente invención comprende un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, que es 2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-

(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol.

[0038] En otra realización, la presente invención comprende un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, que es 2-(2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol.

[0039] En otra realización, la presente invención comprende un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, que es 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol.

[0040] En otra realización, la presente invención comprende un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, que es 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol..

[0041] En otra realización, la presente invención comprende un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, que es 2-{2-[1-(2,6-diclorofenil)etil]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol.

[0042] Los diversos compuestos descritos en la presente, o sus sales aceptables para uso farmacéutico, pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así generar isómeros, tales como enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. Tales formas pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como

(R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los estereoisómeros individuales y mezclas de los mismos posibles, que incluyen sus formas enantioméricas o diastereoméricas racémicas y ópticamente puras. Normalmente, los compuestos se preparan como racematos y, por conveniencia, pueden utilizarse así, o pueden prepararse isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- ópticamente activos o diastereómeros correspondientes utilizando sintones quierales o reactivos quirales, o pueden resolverse a partir de mezclas racémicas utilizando técnicas convencionales, tales como cromatografía quiral o HPLC de fase reversa. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos *E* y *Z*.

[0043] La invención también incluye compuestos isotópicamente marcados de la invención, donde uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa normalmente halladas en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H o D y ^3H o T, carbono tal como ^{11}C , ^{13}C , y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , fluoro ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O , y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S . Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la invención, por ejemplo, aquellos que

incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de fármacos y/o de distribución del sustrato en tejido. Los isótopos radioactivos tritio, ^3H , y carbono 14, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y formas listas de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ^2H o D, puede lograr ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , y ^{13}N , pueden ser útiles en los estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupancia del sustrato del receptor.

[0044] En general, los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse por medio de técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica o por procesos análogos a los descritos en la presente, utilizando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado utilizado en contrario.

Definiciones

[0045] Los siguientes términos y expresiones utilizados en la presente tienen los significados indicados.

[0046] "Receptor nuclear" se refiere a un receptor que activa o reprime la transcripción de uno o más genes en el núcleo (pero que también puede tener acciones de señalización del segundo mensajero), típicamente junto con

otros factores de transcripción. El receptor nuclear es activado por el ligando natural cognado para el receptor. Normalmente, los receptores nucleares se hallan en el citoplasma o núcleo, más que estar presentes unidos a membranas. Un receptor nuclear es un miembro de una superfamilia de proteínas reguladoras que son receptores para diversas moléculas endógenas pequeñas, por ej., esteroides, retinoides, vitamina D y hormonas tiroideas. Estas proteínas se unen a elementos de acción cis en los promotores de sus genes blanco y modulan la expresión génica en respuesta a un ligando. Los receptores nucleares pueden clasificarse en base a sus propiedades de unión a ADN. Por ejemplo, una clase de receptores nucleares incluye los receptores de glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, progestinas y mineralocorticoides que se unen como homodímeros a elementos de respuesta a hormonas (HRE) organizados como repeticiones invertidas. Otro ejemplo son receptores, que incluye los activados por ácido retinoico, hormona tiroide, vitamina D₃, ácidos grasos/proliferadores de peroxisoma y ecdisona, que se unen a HRE como heterodímeros con un patrón común, el receptore retinoide X (RXR). Entre los últimos receptores está LXR.

[0047] "El receptor hepático X" o "LXR" se refiere a un receptor nuclear implicado en la biosíntesis del colesterol. De acuerdo con lo utilizado en la presente, el término LXR se refiere a LXR_α y LXR_β, dos forms de la proteína halladas en mamíferos. El receptor hepático X α o LXR_α se refiere al receptor descrito en las Patentes de los Estados Unidos N° 5.571.696, 5.696.233 y 5.710.004, y Willy et al. (1995) Gene Dev. 9(9):1033-1045. El receptor

hepático X β o LXR β se refiere al receptor descrito en Peet et al. (1998) Curr. Opin. Genet. Dev. 8(5):571-575; Song et al. (1995) Ann. N.Y. Acad. Sci. 761:38-49; Alberti et al. (2000) Gene 243(1-2):93-103; y en las referencias allí citadas; y en las Patentes de los Estados Unidos N° 5.571.696, 5.696.233 y 5.710.004.

[0048] "Aceptable para uso farmacéutico" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas, u otros problemas o complicaciones conmensuradas con una relación razonable de beneficio/riesgo o que por el contrario hayan sido aprobados por United States Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos) como aceptables para uso en humanos o animales domésticos.

[0049] "Sal aceptable para uso farmacéutico" se refiere a sales con adición de ácido y base.

[0050] "Sal con adición de ácido aceptable para uso farmacéutico" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido, propionico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido

fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

[0051] "Sal con adición de base" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilenediamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

[0052] "Cantidad efectiva para uso terapéutico" se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para llevar a cabo un tratamiento para una enfermedad o trastorno descrita en la presente. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad efectiva para uso terapéutico" variará dependiendo del compuesto, el trastorno y su severidad, y la edad del sujeto a tratar, pero puede ser determinada rutinariamente por aquellos con experiencia en la técnica.

[0053] "Modulando" o "modular" se refiere al tratamiento, prevención, supresión, mejora o inducción de una función, afección o trastorno. Por ejemplo, se presume que los compuestos de la presente invención pueden modular la aterosclerosis estimulando la eliminación del colesterol a partir de lesiones ateroscleróticas en un humano.

[0054] "Tratando" o "tratamiento" de acuerdo con lo utilizado en la presente cubre el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente, en un sujeto, con preferencia un humano, e incluye:

- i. inhibir una enfermedad o trastorno, es decir, detener su desarrollo; o
- ii. mitigar una enfermedad o trastorno, es decir, causar la regresión del trastorno.

[0055] "Sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, con preferencia un humano, o un niño humano, que está aquejado por, o que tiene el potencial de estar aquejado por una o más enfermedades y trastornos descritos en la presente.

[0056] "Aterosclerosis" se refiere a un proceso a través del que se forman placas ateroscleróticas dentro del

forro interno de la pared arterial que deriva en enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas pueden ser reconocidas y comprendidas por médicos practicantes en los campos relevantes de la medicina, e incluyen, sin limitación, restenosis, enfermedad cardíaca coronaria (también conocida como enfermedad arterio coronaria o enfermedad cardíaca isquémica), enfermedad cerebrovascular que incluye apoplejía isquémica, demencia por infarto múltiple, y enfermedad periférica del bazo, que incluye claudicación intermitente, y disfunción eréctil.

[0057] "Dislipidemia" se refiere a niveles anormales de lipoproteínas en plasma sanguíneo que incluyen niveles deprimidos y/o elevados de lipoproteínas (por ej., niveles elevados de Lipoproteína de Baja Densidad, (LDL), Lipoproteína de Muy Baja Densidad (VLDL) y niveles deprimidos de Lipoproteína de Alta Densidad (HDL).

[0058] "EC₅₀" se refiere a una dosis, concentración o cantidad de un compuesto de ensayo particular que logra una respuesta dependiente de una dosis en un 50% de expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de ensayo particular.

[0059] "Colesterol" se refiere a un alcohol esteroide que es un componente esencial de membranas celulares y vainas de mielina y, de acuerdo con lo utilizado en la presente, incorpora su uso común. El colesterol también sirve como un precursor para las hormonas esteroideas y ácidos biliares.

[0060] "Triglicéridos" o "TG" se refiere a tres moléculas de ácidos grasos esterificadas a una molécula de glicerol y que sirven para almacenar ácidos grasos que son utilizados por células musculares para la producción de energía o que se toman y almacenan en el tejido adiposo.

[0061] "IC₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de ensayo particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como modulación de un receptor nuclear, que incluye la actividad de LXR_α o LXR_β, en un ensayo que mide tal respuesta.

[0062] "LXR" o "LXRs" se refiere a LXR_α y LXR_β.

[0063] "LXR_α" (LXR alfa) se refiere a todas las formas mamíferas de tal receptor que incluyen, por ejemplo, isoformas de empalme alternativo e isoformas naturales. Las especies de LXR_α representativas incluyen, sin limitación las formas de rata (Número de Acceso al GenBank NM_031627), ratón (Número de Acceso al GenBank BC012646), y humano (Número de Acceso al GenBank No. U22662) del receptor.

[0064] "LXR_β" (LXR beta) se refiere a todas las formas mamíferas de tal receptor que incluyen, por ejemplo, isoformas de empalme alternativo e isoformas naturales. Las especies de LXR_β representativas incluyen, sin limitación las formas de rata (Número de Acceso al GenBank NM_031626), ratón (Número de Acceso al GenBank NM_009473), y humano (Número de Acceso al GenBank No. U07132) del receptor.

[0065] "Obeso" y "obesidad" se refieren a un Índice de Masa Corporal (BMI) mayor que 27,8 kg/m² para hombres y 27,3 kg/m² para mujeres (BMI equivale a peso (kg)/(altura)²(m²)).

Utilidad

[0066] Los compuestos de la invención exhiben propiedades farmacológicas valiosas y son particularmente útiles como agonistas de LXR, antagonistas, agonistas inversos, agonistas parciales y antagonistas, o son selectivos a LXR α o a LXR β . Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos descritos en la presente, tales como los asociados con, o que tienen síntomas que surgen de las complicaciones del, transporte alterado de colesterol, transporte reverso de colesterol, metabolismo de ácidos grasos, absorción de colesterol, reabsorción de colesterol, secreción de colesterol, excreción de colesterol, o metabolismo de colesterol.

[0067] Estas enfermedades incluyen, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, (véase, por ej., Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional N° WO 00/57915 y WO 00/37077), dislipidemia, hiperglicemia, resistencia a insulina, diabetes, obesidad, síndrome X (Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 20030073614, Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 01/82917), deposición excesiva de lípidos en tejidos periféricos tales como piel (xantomas) (véase, por ej., Patentes de los Estados Unidos N° 6.184.215 y 6.187.814), apoplejía, enfermedad periférica oclusiva, pérdida de la memoria (*Brain Research* (1997), Vol. 752, pp. 189-196), patologías del nervio óptico y retinales (es decir, degeneración macular, retinitis pigmentosa), reparación del

daño traumático al sistema nervioso central o periférico (*Trends in Neurosciences* (1994), Vol. 17, pp. 525-530), prevención del proceso degenerativo causado por el envejecimiento (*American Journal of Pathology* (1997), Vol. 151, pp. 1371-1377), o enfermedad de Alzheimer (véase, por ej., Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 00/17334; *Trends in Neurosciences* (1994), Vol. 17, pp. 525-530), prevención de neuropatías degenerativas que ocurren en enfermedades tales como neuropatías diabéticas (véase, por ej., Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 01/82917), esclerosis múltiple (*Annals of Clinical Biochem.* (1996), Vol. 33, No. 2, pp. 148-150), y enfermedades autoinmunes (*J. Lipid Res.* (1998), Vol. 39, pp. 1740-1743).

[0068] También se proveen métodos para aumentar la expresión del Cassette de Unión a ATP (ABCA1), (véase, por ej., Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 00/78972) aumentado así el transporte reverso de colesterol en células mamíferas utilizando los compuestos y composiciones reivindicadas.

[0069] Por consiguiente, en otro aspecto, la invención también incluye métodos para eliminar colesterol de depósitos de tejido tales como placas ateroscleróticas o xantomas en un sujeto con aterosclerosis o enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta por signos clínicos de tal enfermedad, donde los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto o composición de la presente invención. Además, la presente invención también provee un método para prevenir o reducir el riesgo de una primera o

posterior aparición de un evento de una enfermedad cardiovascular aterosclerótica que incluye enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía isquémica, demencia por infarto múltiple, y claudicación intermitente que comprende la administración de una cantidad efectiva para uso profiláctico de un compuesto o composición de la presente invención a un sujeto en riesgo de un evento tal.

[0070] Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en métodos para disminuir la hiperglicemia y resistencia a insulina, es decir, en métodos para tratar la diabetes (Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 01/82917), y en métodos de tratamiento, prevención, o mejora de trastornos relacionados con, o que se surgen como complicaciones de diabetes, hiperglicemia o resistencia a insulina que incluyen el grupo de estados patológicos, condiciones o trastornos que forman el "Síndrome X" (Véase Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20030073614) que comprende la administración de una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto o composición de la presente invención a un sujeto necesitado de dicho tratamiento. Además, la presente invención también provee un método para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar hiperglicemia, resistencia a insulina, diabetes o síndrome X en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad efectiva para uso profiláctico de un compuesto o composición de la presente invención a un sujeto en riesgo de un evento tal.

[0071] Diabetes mellitus, comúnmente denominada diabetes, se refiere a un proceso patológico derivado de

múltiples factores causativos y caracterizado por niveles elevados de glucosa en plasma, denominado hiperglicemia. Véase, por ej., LeRoith, D. et al., (eds.), DIABETES MELLITUS (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1996). La hiperglicemia no controlada está asociada con una mortalidad aumentada y prematura causada por un riesgo aumentado de enfermedades macrovasculares, que incluyen nefropatía, neuropatía, retinopatía, hipertensión, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardíaca coronaria. Por lo tanto, el control de la homeostasis de la glucosa es un enfoque críticamente importante para el tratamiento de la diabetes.

[0072] Existen dos formas principales de diabetes: diabetes de tipo 1 (anteriormente denominada diabetes dependiente de insulina o IDDM); diabetes de tipo 2 (anteriormente denominada diabetes no dependiente de insulina o NIDDM). La diabetes de tipo 2 es una enfermedad caracterizada por la resistencia a insulina acompañada por una deficiencia de insulina relativa, más que absoluta. La diabetes de tipo 2 puede oscilar de resistencia a insulina predominante con deficiencia de insulina relativa a deficiencia de insulina predominante con cierta resistencia a insulina. La resistencia a insulina es la capacidad disminuida de la insulina para lograr su acción biológica a través de un amplio rango de concentraciones. En individuos resistentes a insulina, el cuerpo segrega cantidades anormalmente altas de insulina para compensar este defecto. Cuando se presentan cantidades inadecuadas de insulina para compensar la resistencia a insulina y un control adecuado de glucosa, se desarrolla un estado de

tolerancia a glucosa deficiente. En un número significativo de individuos, la secreción de insulina declina en mayor medida y se eleva el nivel de glucosa en plasma, dando lugar al estado clínico de la diabetes. La diabetes de tipo 2 puede deberse a una profunda resistencia a insulina que estimule los efectos regulatorios sobre la glucosa y el metabolismo de los lípidos en los tejidos sensibles a insulina principales: el tejido muscular, hepático y adiposo. Esta resistencia a la responsividad a insulina en la activación de insulina insuficiente de la captación de glucosa, oxidación y almacenamiento en los músculos y represión inadecuada de insulina de lipólisis en tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. En la diabetes de tipo 2, los niveles de ácidos grasos libres están a menudo elevados en sujetos obesos y en algunos no obesos y la oxidación de lípidos está aumentada.

[0073] El desarrollo prematuro de la aterosclerosis y un índice aumentado de enfermedades cardiovasculares y vasculares periféricas son rasgos característicos de sujetos con diabetes. La hiperlipidemia es un factor precipitante importante para estas enfermedades. La hiperlipidemia es un trastorno generalmente caracterizado por un aumento anormal en los lípidos en suero, por ej., colesterol y triglicéridos, en el torrente sanguíneo y es un factor de riesgo importante en la aterosclerosis y enfermedades cardíacas en desarrollo. Para una revisión de trastornos del metabolismo de los lípidos, véase, por ej., Wilson, J. et al., (ed.), Disorders of Lipid Metabolism, Chapter 23, Textbook of Endocrinology, 9th Edition, (W. B.

Sanders Company, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1998). La hiperlipidemia normalmente se clasifica como hiperlipidemia primaria o secundaria. La hiperlipidemia primaria generalmente es causada por defectos genéticos, mientras que la hiperlipidemia secundaria generalmente es causada por otros factores, tales como diversos estados patológicos, fármacos, y factores dietarios. Alternativamente, la hiperlipidemia puede resultar de una combinación de causas primarias y secundarias de hiperlipidemia. Los niveles de colesterol elevados están asociados con un número de estados patológicos, que incluyen enfermedad arterial coronaria, angina pectoris, enfermedad arterial carotídea, apoplejías, arteriosclerosis cerebral, y xantoma.

[0074] La dislipidemia, o niveles anormales de lipoproteínas en plasma sanguíneo, es frecuente entre los diabéticos, y se ha demostrado que es uno de los contribuyentes principales del aumento de la incidencia de los eventos coronarios y muertes entre los sujetos diabéticos (véase, por ej., Joslin, E. Ann. Chim. Med. (1927), Vol. 5, pp. 1061-1079). Los estudios epidemiológicos posteriores han confirmado la asociación y han demostrado un aumento de varias veces las muertes coronarias entre los sujetos diabéticos en comparación con sujetos diabéticos (véase, por ej., García, M. J. et al., Diabetes (1974), Vol. 23, pp. 105-11 (1974); y Laakso, M. and Lehto, S., Diabetes Reviews (1997), Vol. 5, No. 4, pp. 294-315). Se han descripto diversas anormalidades de lipoproteínas entre sujetos diabéticos (Howard B., et al., Arteriosclerosis (1978), Vol. 30, pp. 153-162).

[0075] También se proveen en esta invención métodos para utilizar los compuestos de la invención para tratar la obesidad, así como las complicaciones de la obesidad. La obesidad está vinculada a una variedad de trastornos médicos que incluyen diabetes e hiperlipidemia. La obesidad también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de la diabetes de tipo 2 (Véase, por ej., Barrett-Conner, E., Epidemiol. Rev. (1989), Vol. 11, pp. 172-181; y Knowler, et al., Am. J Clin. Nutr. (1991), Vol. 53, pp. 1543-1551).

Administración y formulación

[0076] Un compuesto de la invención puede administrarse a un sujeto necesitado de dicho tratamiento por medio de cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, pero sin limitación, bucal, cutánea, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, intersitial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraílea, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosal, tópica, transdérmica, transmucosal, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal.

[0077] Un compuesto de la invención puede administrarse en cualquier forma de dosificación sólida, semi-sólida, líquida o gaseosa aceptable. Las formas de dosificación aceptables incluyen, pero sin limitación, aerosoles, cápsulas, cremas, emulsiones, gases, geles, granos, linimentos, lociones, ungüentos, pastas, polvos, soluciones, suspensiones, jarabes y comprimidos. Los sistemas de administración aceptables incluyen, pero sin limitación, implantes biodegradables (por ej., poli(DL-lactida), copolímeros de lactida/glicólido y copolímeros de lactida/caprolactona), cápsulas, duchas vaginales, enemas, inhaladores, dispositivos intrauterinos, nebulizadores, parches, bombas y supositorios.

[0078] Una forma de dosificación de la invención puede comprender únicamente un compuesto de la invención o el compuesto de la invención puede formularse junto con excipientes, vehículos farmacéuticos, adyuvantes convencionales, y/u otros agentes medicinales o farmacéuticos. Los excipientes aceptables incluyen, pero sin limitación, (a) antiadherentes, tales como croscarmelosa sódica, crosguaidona, glicolato de almidón sódico, microcristalina celulosa, almidón y talco; (b) aglutinantes, tales como celulosa, gelatina, hidroxipropil celulosa, lactosa, manitol, polietilen glicol, polivinil pirrolidona, sorbitol, almidón, azúcar, sacarosa y xilitol; (c) recubrimientos, tales como celulosa, laca, zeína y agentes entéricos; (d) desintegrantes, tales como celulosa, polivinil pirrolidona reticulada, carboximetil celulosa sódica, metilcelulosa, celulosa microcristalina, glicolato de

almidón sódico y almidón; (e) agentes rellenos, tales como carbonato de calcio, celulosa, fosfato de calcio dibásico, glucosa, lactosa, manitol, sorbitol y sacarosa; (f) agentes saborizantes; (g) agentes colorantes; (h) deslizantes, tales como estearato de calcio, dióxido de sílica coloidal, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, aceite mineral, polietilén glicol, dióxido de sílica, almidón, estearato, ácido esteárico, talco, estearil fumarato de sodio, benzoato de sodio y zinc; (i) lubricantes, tales como estearato de calcio, aceites vegetales hidrogenados, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilén glicol, estearil fumarato de sodio, estearina, ácido esteárico y talco; y (j) conservantes, tales como clorobutanol, ácido cítrico, cisteína, metionina, metil parabeno, fenol, propil parabeno, palmitato de retinilo, selenio, citrato de sodio, ácido sórbico, vitamina A, vitamina C y vitamina E. Las cápsulas pueden contener cualquier de los excipientes mencionados con anterioridad, y pueden además contener un vehículo semi-sólido o líquido, tal como un polietilén glicol o aceites de base vegetal. Los vehículos farmacéuticos incluyen polímeros solubles, micropartículas hechas de polímeros insolubles o polímeros biodegradables naturales y sintéticos, microcápsulas o microesferas, lipoproteínas, liposomas y micelas.

[0079] La composición farmacéutica puede estar en la forma de un líquido, por ej., un elixir, jarabe, solución, emulsión, suspensión, u otras formas similares o puede

estar presente como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como (a) diluyentes líquidos, tales como agua, salina fisiológica, solución de Ringer, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos, o polietilen glicoles, glicerina, propilen glicol u otros solventes; (b) tensioactivos, agentes suspendentes, o agentes emulsionantes, tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán, glicéridos poliglicolizados saturados, monoglicéridos, ésteres de ácidos grasos, copolímeros de bloqueo de etilen óxido y propilen óxido, estearatos de polioxilo, aceites de castor etoxilados, y ácidos hidroxisteáricos etoxilados; (c) tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos; (d) agentes quelantes, tales como ácido etilendiamintetraacético; (e) agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metil parabeno; (f) antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; (g) agentes isotónicos, cloruro de sodio o dextrosa; así como agentes edulcorantes y saborizantes, tintes y conservantes.

[0080] Una composición farmacéutica de la invención contendrá una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, con el resto de la composición farmacéutica comprendida por uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico. En general, para administración oral, un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o mezcla de

estereoisómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo comprenderá de 1% a 99% en peso de una composición aceptable para uso farmacéutico, con el resto de la composición comprendida por uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico. Típicamente, un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo comprenderá de 5% a 75% en peso de una composición aceptable para uso farmacéutico, con el resto de la composición comprendida por uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico. Para administración parenteral, un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo comprenderá de 0,01% a 1% en peso de una composición aceptable para uso farmacéutico. Los métodos para preparar las formas de dosificación son conocidos, o serán aparentes, para aquellos con experiencia en la técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

[0081] Una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de la invención variará dependiendo de diversos factores que incluyen la actividad, estabilidad metabólica, velocidad de excreción y duración de la acción del compuesto, la edad, peso, estado de salud general, sexo, dieta y especie del sujeto, el modo y tiempo de administración del compuesto, la presencia de adyuvantes o ingredientes terapéuticamente activos en una composición, y

la severidad de la enfermedad para cual la se busca el efecto terapéutico.

[0082] Los compuestos de la invención pueden administrarse a sujetos humanos en niveles de dosificación en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10.000 mg por día. A un adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos puede administrársele una dosis en el rango de aproximadamente 0,15 μ g a aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal por día. Típicamente, a un adulto normal se le administrarán de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 25 mg, o 0,5 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. Los compuestos de la invención pueden administrarse en una o más formas de dosificación unitarias. Las dosis unitarias pueden administrarse una a cuatro veces al día, o dos veces al día, o una vez al día. En un método alternativo para describir una dosis efectiva, una dosis oral unitaria es aquella necesaria para lograr un nivel de suero en sangre de aproximadamente 0,05 a 20 μ g/ml o de aproximadamente 1 a 20 μ g/ml en un sujeto. La dosis óptima de un compuesto de la invención para un sujeto particular puede ser determinada por aquellos con experiencia en la técnica.

[0083] Los compuestos de la invención, o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos, también pueden administrarse en forma simultánea con, previo a, o luego de la administración de uno o más de los agentes terapéuticos descritos a continuación. Tal terapia combinada incluye la administración de una dosis farmacéutica única que contiene

un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosis farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa pueden administrarse al sujeto en conjunto en una composición de dosificación oral única tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en composiciones de dosificación oral separadas. Donde se utilizan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse en esencialmente el mismo momento, es decir, en forma concurrente, o en momentos escalonados separados, es decir, en forma secuencial; por terapia combinada debe comprenderse la inclusión de estos regímenes.

[0084] En una realización, los compuestos de la invención se utilizan en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la aterosclerosis: agentes antihiperlipidémicos, agentes de aumento de HDL en plasma HDL, agentes antihipercolesterolémicos, inhibidores de la biosíntesis de colesterol (tales como inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rivastatina), inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes del ácido biliar (tales como resinas de intercambio aniónico, o aminas cuaternarias (por ej., colestiramina o colestipol)), inductores del receptor de lipoproteína de

baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrizol, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas antioxidantes, bloqueadores β , agentes antidiabetes, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas del receptor del fibrinógeno, aspirina o derivados del ácido fólico.

[0085] En otra realización, los compuestos de la invención se utilizan en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento con el inhibidor de la biosíntesis de colesterol, en particular un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Con el término inhibidor de la HMG-CoA reductasa se pretende incluir todas las formas de sal aceptable para uso farmacéutico, éster, ácido libre y lactona de compuestos que tienen actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, el uso de tales formas de sales, ésteres, ácidos libres y lactona se incluye dentro del alcance de esta invención. Los compuestos que tienen actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa pueden identificarse fácilmente utilizando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen o revelan ensayos adecuados en la Patente de los Estados Unidos N° 4.231.938 y WO 84/02131. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa adecuados incluyen, pero sin limitación, lovastatina (MEVACOR®; véase, Patente de los Estados Unidos N° 4.231.938); simvastatina (ZOCOR®; véase, Patente de los Estados Unidos N° 4.444.784); pravastatina de sodio (PRAVACHOL®; véase, Patente de los Estados Unidos N° 4.346.227); fluvastatina de sodio

(LESCOL®; véase, Patente de los Estados Unidos N° 5.354.772); atorvastatina de calcio (LIPITOR®; véase, Patente de los Estados Unidos N° 5.273.995) y rivastatina (también conocida como cerivastatina; véase, Patente de los Estados Unidos N° 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos inhibidores y de inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs," *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 February 1996). En realizaciones actualmente preferidas, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de lovastatina y simvastatina.

[0086] En una realización adicional, los compuestos de la invención se utilizan en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento con uno o más agentes de diabetes activos adicionales dependiendo de la terapia blanco deseada (véase, por ej., Turner, N. et al., *Prog. Drug Res.* (1998), Vol. 51, pp. 33-94; Haffner, S., *Diabetes Care* (1998), Vol. 21, pp. 160-178; and DeFronzo, R. et al. (eds.), *Diabetes Reviews* (1997), Vol. 5, No. 4). En numerosos estudios se han investigado los beneficios de las terapias combinadas con agentes orales (véase, por ej., Mahler, R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999), Vol. 84, pp. 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998), Vol. 21, pp. 87-92; Bardin, C. W.(ed.), *Current Therapy In Endocrinology And Metabolism*, 6th Edition (Mosby--Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. et al., *Ann. Intern. Med.* (1994), Vol. 121, pp. 928-935; Coniff, R. et al., *Clin. Ther.* (1997), Vol.

19, pp. 16-26; Coniff, R. et al., Am. J. Med. (1995), Vol. 98, pp. 443-451; Iwamoto, Y. et al., Diabet. Med. (1996), Vol. 13, pp. 365-370; Kwiterovich, P., Am. J. Cardiol (1998), Vol. 82 (12A), pp. 3U-17U). Estos estudios indican que la modulación de la diabetes e hiperlipidemia puede mejorarse por medio de la adición de un segundo agente al régimen terapéutico.

[0087] En una realización adicional, los compuestos de la invención se utilizan en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la diabetes: sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida, y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidinedionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, y rosiglitazona), y sensibilizadores de insulina relacionados, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPAR α , PPAR β y PPAR γ ; dehidroepiandrosterona (también denominada DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO₄); antiglucocorticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidores de la α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol, y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la amilina de la hormona humana), otras secretagogas de insulina (tales como repaglinida, gliquidona, y nateglinida), insulina, así como los agentes terapéuticos discutidos con anterioridad para tratar la aterosclerosis.

[0088] En aún otra realización, los compuestos de la invención se utilizan en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la obesidad o trastornos relacionados con la obesidad. Tales

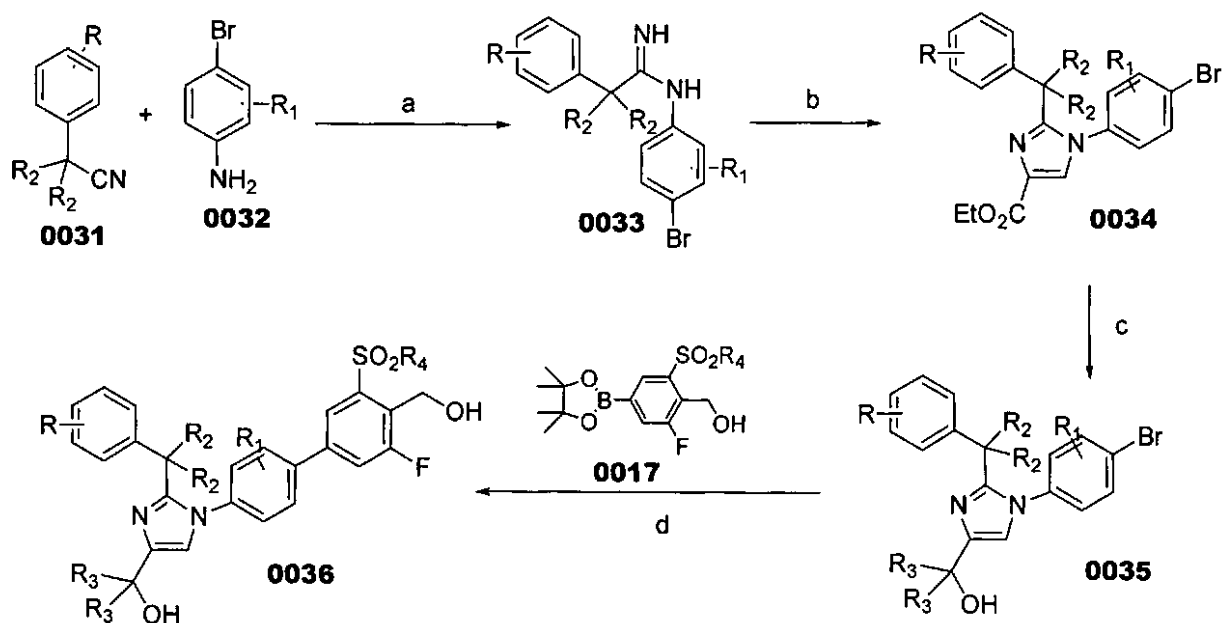
agentes, incluyen, pero sin limitación, fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropiona, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas del adrenoceptor β_3 ; sibutramina, inhibidores de la lipasa gastrointestinal (tales como orlistat), y leptinas. Otros agentes utilizados en el tratamiento de la obesidad o trastornos relacionados con la obesidad incluyen neuropéptido Y, enterostatina, colecitoquinina, bombesina, amilina, receptores de la histamina H_3 , moduladores del receptor de la dopamina D_2 , hormona estimulante del melanocito, factor de liberación de la corticotrofina, galanina y ácido gamma aminobutírico (GABA).

Síntesis

[0089] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, que incluyen, pero sin limitación los descritos a continuación, o a través de modificaciones de estos métodos aplicando técnicas estándares conocidas por aquellos con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos se nombraron utilizando ChemDraw Ultra 9.0 o 10.0 (CambridgeSoft). Los reactivos y materiales de inicio están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente por medio de técnicas bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica. Se comprende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles sólo si dichas contribuciones dan lugar a compuestos estables. A menos que se indique lo contrario, todos los

compuestos asociados con datos de RMN y/o espectros de masa se prepararon y se midieron el RMN y los espectros de masa.

Esquema 1

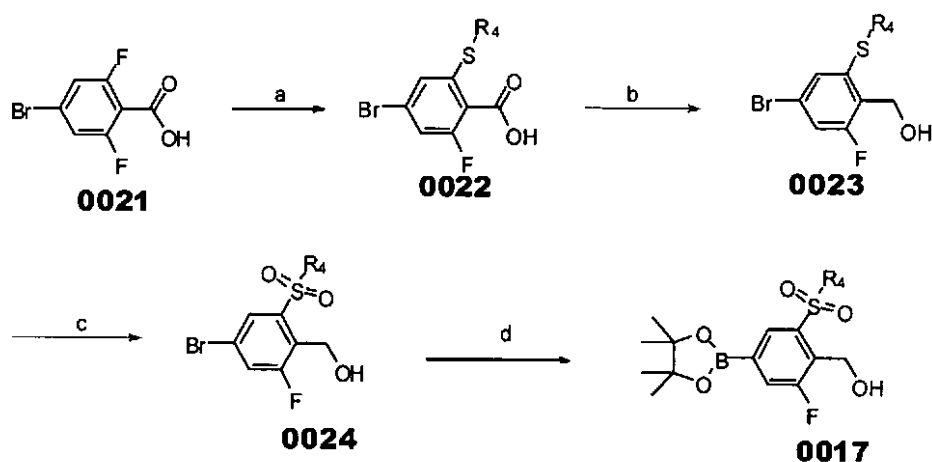


(a) Me_3Al , Tolueno, 0°C - 80°C ; (b) i. Bromopiruvato de etilo, NaHCO_3 , THF, 70 - 80°C ; ii. AcOH , tolueno o TFA, EtOH, 80°C ; (c) R_3MgBr , THF o THF/ CH_2Cl_2 , 0°C -ta; (d) K_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DME/ H_2O , 80°C .

[0090] En general, los compuestos de la fórmula (**0036**) se preparan haciendo reaccionar en primer lugar anilina de la fórmula (**0032**) con 2-(fenil)-2-metilpropannitrilo (**0031**) en presencia de trimetilaluminio para dar compuestos de la Fórmula (**0033**) luego de procedimientos de aislamiento estándares (Esquema 1). En un paso posterior, la exposición de amidina (**0033**) a un haloéster, tal como α -bromopiruvato de etilo, bajo condiciones básicas a temperatura elevada seguido por condiciones de deshidratación tales como ácido trifluoroacético en etanol

provee 1H-imidazol de la Fórmula (0034) luego de procedimientos de aislamiento estándares. Los compuestos de la Fórmula (0034) luego se someten a la transformación de la funcionalidad, tal como de éster a carbinol. En una reacción de acoplamiento mediada por paladio, por ejemplo, reacciones de Suzuki, los compuestos de la Fórmula (0035) se hacen reaccionar con (2-fluoro-6-(sulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)methanol (0017) (véase Esquema 2 a continuación) para dar los compuestos de la Fórmula (0036) luego de procedimientos de aislamiento estándares.

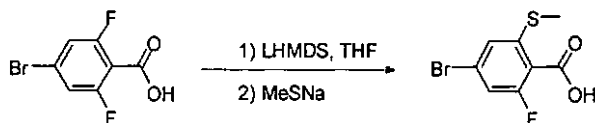
Esquema 2



a) i. LHMDS 1,0 M en THF; ii. $R_4\text{SNa}$, reflujo; b) BH_3 -THF, 0°C -reflujo; c) mCPBA, CH_2Cl_2 ; d) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, bis(pinacolato)diboro, KOAc, DMSO, 80°C .

Esquema 2: Paso 2a

Preparación de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)benzoico



[0091] A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un condensador se agregó ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (16,0 g, 67,5 mmol) y THF anhidro (110 ml). El matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo antes de la adición gota a gota de *bis*-(trimetilsilil)amida de litio 1,0 M (74 ml, 1,1 equivalentes). La suspensión de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de la adición de tiometóxido de sodio (5,21 g, 74,2 mmol). La solución de reacción se dejó agitar a reflujo durante 3 horas. Se determinó que la reacción estaba completa luego de la desactivación de una alícuota de reacción en HCl acuoso diluido y la operación de GCMS: m/z hallado = 265, 267 iones originales. La mezcla de reacción enfriada se desactivó con H_2O y se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador, y se agregó HCl acuoso 1,0 N para dar una solución de pH = 2-3. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo* para dar 14,6 g (rendimiento 81%) del ácido 6-fluoro-4-bromo-2-metilsulfanil-benzoico intermediario como un sólido blanco ceroso. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H); GCMS m/z = 265, 267 $[\text{M}]^+$.

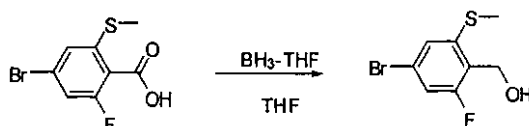
[0092] Alternativamente, el ácido 6-fluoro-4-bromo-2-metilsulfanil-benzoico intermediario se preparó de acuerdo con lo descripto a continuación:

[0093] A un matraz de 20 L se cargó dimetilformamida (14,5 L, 10,0 vol.), seguido por hidróxido de sodio (293,7 g, 1,2 equivalentes) y la masa de reacción se enfrió a -15 a -10°C. Se agregó ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (1450 g, 1,0 equivalentes) durante un período de 10-15 minutos a -15 a -10°C y se agitó durante 10-15 minutos adicionales. Tiometóxido de sodio (514,6 g, 1,2 equivalentes) se agregó durante un período de 5-10 minutos a -10 a -5°C. Al final de la adición, la temperatura de la reacción se elevó a 25-28°C durante un período de 45 a 60 minutos y se mantuvo a dicha temperatura durante 1,5-2 horas. Luego, la temperatura de la reacción se elevó a 60-65°C durante un período de 30-60 minutos y se mantuvo a 60-65°C durante 5 horas hasta que la reacción se consideró completa. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C y se desactivó con una solución enfriada (5-10°C) de HCl 2N (5,045 L de HCl 12N en 30,3 L de agua). Luego de la desactivación, se agregó acetato de etilo (14,5 L, 10 vol.) y la mezcla se agitó durante 10-15 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (7,25 L, 5 vol.). Las dos fases se separaron y la fase orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (725 g de NaCl en 3,625 L de agua). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (5,0 vol., 7,25 L). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (1450 g). La capa orgánica se filtró para eliminar el sulfato de sodio, que luego se lavó con acetato de etilo (2,9 L, 2 vol.). La capa orgánica se concentró a presión reducida a 45-50°C/ 30-40 mm Hg a volúmenes de ~1 a 1,2 y se agregó éter de petróleo (7,25 L, 5 vol.) a 40-45°C

durante un período de 15-20 minutos. La solución se enfrió a 20-25 °C durante un periodo de 20-25 minutos. El sólido se filtró y lavó con éter de petróleo (2,9 L, 2,0 vol.) y el producto se secó al vacío a 25-28°C, 40 Pa a 70 Pa para dar 1410 g (87%, Área Porcentual 99,40) del ácido 6-fluoro-4-bromo-2-metilsulfanil-benzoico intermediario.

Paso 2b

Preparación de (4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)fenil)metanol



[0094] En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado con N₂ equipado con un condensador se agregó ácido 6-fluoro-4-bromo-2-metilsulfanil-benzoico (14,6 g, 55,0 mmol) y THF anhidro (70 ml). La solución de reacción se dejó enfriar a 0°C antes de la adición gota a gota de a una solución de BH₃-THF 1,0 M (83 ml, 1,5 equivalentes) en THF. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente y luego a reflujo durante 2 horas adicionales. La solución de reacción se enfrió antes de la desactivación con una solución de H₂O/THF 1:1. La solución de reacción se transfirió a un embudo separador con EtOAc (100 ml) y se agregó una solución acuosa de K₂CO₃. La fase de acetato de etilo se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se sometió a cromatografía a través de una columna de SiO₂ de 110 g utilizando un gradiente solvente de Hx 100% a EtOAc 55%. El producto del título purificado se obtuvo como una cera blanca sólida (13,7 g, rendimiento 99%). RMN 1H (400 MHz,

CDCl₃) δ 7,13 (s, 1H), 7,06 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,20-2,05 (br s, 1H); GCMS m/z = 251, 253 [M]⁺.

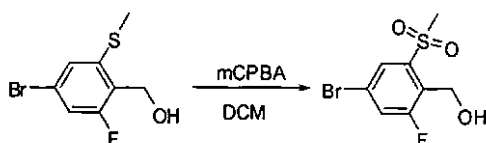
[0095] Alternativamente, el (4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)fenil)methanol intermediario se preparó de acuerdo con lo descrito a continuación:

[0096] A un matraz de 20 L se cargo ácido 4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)benzoico (1400 g, 1,0 equivalentes) seguido por THF (14 L, 10 vol.) bajo nitrógeno. A esta solución se agregó complejo de boro-dimetil sulfuro (802,41 g, 1000 ml) a 25-28°C durante un período de 30-45 minutos. La temperatura de reacción se elevó a 60-65°C durante un período de 30-45 minutos y la temperatura se mantuvo hasta que la HPLC mostró <1% de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)benzoico (~3-4 horas). En la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 10-15°C durante un período de 30-40 minutos. Luego, la reacción se desactivó con metanol (2,1 L, 1,5 vol.) durante un período de 1 a 1½ horas a 10-15°C. La masa de reacción se concentró al vacío a 40-50°C/ 40 a 70 Pa a 1 a 1,5 volúmenes. La mezcla resultante se disolvió en DCM (8,4 L, 6 vol.). La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de amonio (NH₄Cl 560 g en 2,8 L de agua, 2 vol.). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ 10% (2,8 L, 2 vol.), solución saturada de salmuera (2,1 L, 1,5 vol.) y agua (4,2 L, 3 vol.). La capa orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio (700 g). El sulfato de sodio se eliminó por filtración y se lavó con DCM (2,8 L, 2 vol.). La capa orgánica se concentró al vacío a 40-45°C/40 a 70 Pa a 1 a 1,2 volúmenes para dar el producto que se

secó al vacío a 45-50°C/40 a 70 Pa. El producto del título se obtuvo en un rendimiento del 90% (1200 g) con un Área Porcentual de 90,07.

Paso 2c

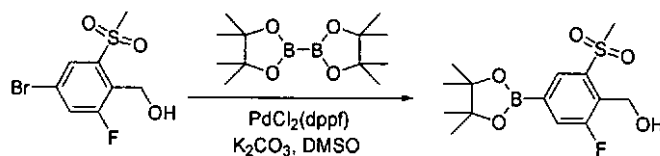
Preparación de (4-bromo-2-fluoro-6-(metansulfonil)fenil)-metanol



[0097] A un matraz de 500 ml se agregó (4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)fenil)metanol (13,7 g, 54,6 mmol) y diclorometano anhidro (125 ml). La solución se enfrió a 0-3°C en un baño de hielo antes de la adición por porciones de ácido 3-cloroperbenzoico (máximo 77%, Aldrich) (18,8 g, 2 equivalentes). La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo durante 18 horas. Luego, la reacción se concentró *in vacuo* para eliminar el diclorometano y el residuo se lavó en un embudo separador con acetato de etilo y NaOH ac. 1 M. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con NaOH ac. 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, columna SiO₂ 65 x 200 mm, elución en gradiente de hexanos 100% a acetato de etilo 90%). Se combinaron fracciones adecuadas y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido incoloro, semi-cristalino, rendimiento: 8,1 g (52%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (dd, *J* = 8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,45 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -111,8 ppm; GCMS *m/z* = 283, 285 [M]⁺.

Paso 2d

Preparación de (2-fluoro-6-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



[0098] A un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N_2 seco, se pesó (4-bromo-2-fluoro-6-(metansulfonil)fenil)-metanol (1,98 g, 6,99 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,13 g 1,2 equivalentes), aducto de diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (560 mg, 10% mol), carbonato de potasio (2,06 g, 3 equivalentes), y DMSO (25 ml). La suspensión resultante se dejó agitar a 90°C durante 3 horas. Se halló una alícuota de solución de reacción que ya no contenía bromuro de inicio de acuerdo con lo determinado por medio de análisis LCMS. La suspensión de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se filtró a través de un Embudo Buchner con un lecho de Celite. El filtrado resultante se transfirió a un embudo separador, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (Biotage SP-1, columna SiO_2 40 g, elución en gradiente de hexanos 100% a acetato de etilo 60%) para dar un aceite viscoso claro. El producto se aisló como un polvo blanco amorfo por medio de disolución en diclorometano y la reprecipitación resultó

luego de la adición de hexanos. El compuesto del título se aisló como un polvo blanco sólido, rendimiento: 1,9 g (rendimiento 82%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3,23 (s, 3H) 3,05 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 1,35 (s, 6H); RMN ^{19}F (400 MHz, CDCl_3) δ -116,3 ppm.

[0099] Alternativamente, el (2-fluoro-6-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol intermediario se preparó de acuerdo con lo descripto a continuación:

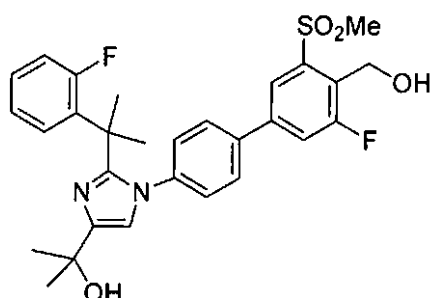
[00100] A un reactor con chaqueta a 500 ml equipado con una barra de agitación, sonda de temperatura, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó tetrahidrofurano de metilo (MeTHF) (75 ml, 5 volúmenes) seguido por acetato de potasio (5,2 g, 52,98 mmoles, 1 equivalente) y (oxidi-2,1-fenilen)bis(difenilfosfina) (322 mg; 597,3 μmoles , 0,01125 equivalentes) y bis(pinacolato)diboro (17,51 g, 68,95 mmoles, 1,3 equivalentes). El matraz de reacción se evacuó a menos que 150 Torr, y luego se rellenoó con nitrógeno. Este procedimiento de degasificación se repitió 3 veces. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (94,2 mg; 419,6 μmoles , 0,0075 equivalentes) se cargó al reactor y el matraz de reacción se evacuó a menos que 150 Torr, y luego se rellenoó con nitrógeno y la secuencia se repitió 3 veces. La suspensión resultante se dejó reposar a 20-25°C durante 15 minutos. Luego de la finalización del reposo de 15 minutos, la suspensión se calentó a una temperatura interna de 80°C. A medida que la mezcla en el reactor se calentaba a temperatura, en un matraz separado se cargó (4-bromo-2-fluoro-6-

(metansulfonil)fenil)-metanol (15,03 g, 53,09 mmoles, 1 equivalente) seguido por MeTHF (75 ml, 5 volúmenes). La solución resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno a la subsuperficie durante al menos 15 minutos antes del uso. Una vez que la mezcla catalítica haya alcanzado reflujo, la solución desgasificada de (4-bromo-2-fluoro-6-(metansulfonil)fenil)-metanol en MeTHF se agregó a la reacción en una porción única y se dejó reaccionar. Típicamente, a la reacción le toma ~20 horas para completar luego de la adición del sustrato. Luego de la finalización (típicamente <0,75 RAP de material de inicio), la reacción se enfrió a 20-25°C. Una vez a TA la reacción se diluyó con MeTHF (75 ml, 5 volúmenes) y se lavó con una solución de NaCl 5% en peso (7,5 volúmenes, 110 ml) durante al menos 15 minutos. Las fases se separaron y el producto de la cima enriquecido con una corriente de MeTHF se filtró a través de Celite para eliminar los residuos de paladio insolubles. La torta de Celite cake se lavó con MeTHF (75 ml, 5 volúmenes). La reacción se trató con sílice funcionalizado (30 equivalentes) para eliminar el paladio y el color. La suspensión se agitó durante al menos 60 minutos y luego se filtró para dar el sílice. El sílice utilizado se lavó con MeTHF (5 volúmenes, 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 volúmenes, 75 ml). La orgánica se destiló a 5 volúmenes (75 ml) al vacío (60-70 Torr, temperatura del baño de 30°C). Cuando se alcanzó la marca de 75 ml, la destilación se detuvo y se agregó heptano (75 ml, 5 volúmenes) gota a gota a la solución de reacción. Luego de que se hayan agregado ~35 ml de heptanos, el producto comenzó a cristalizar a partir de la solución. En la

finalización de la adición, el producto se aisló por filtración y la torta húmea se lavó con solución de MeTHF-heptanos (1:9) (2 x 75 ml) y se secó a 50°C. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco, 13,64 g, (rendimiento 78%) con un Área Porcentual de 99,58.

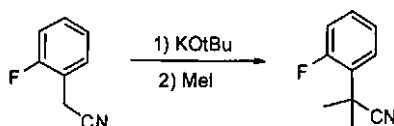
Ejemplo 1

2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol



Ejemplo 1a

Preparación de 2-(2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo

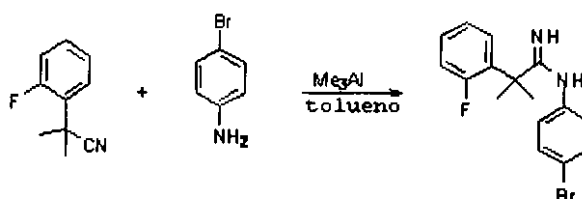


[00101] A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml con un embudo adicional adjunto que se había purgado con N₂ seco, se agregó 2-fluorofenilacetonitrilo (11,0 g, 81,4 mmol) y THF anhidro (70 ml). La solución de reacción se enfrió a -10 °C antes de la adición gota a gota de una solución de *tert*-butoxido de potasio 1,0 M (195 ml, 2,4 equivalentes molares) en THF. La solución de reacción se agitó a -10°C durante 20 minutos antes de la adición de yodometano (15,2 ml, 244 mmol). La solución de reacción se

dejó agitar, calentando a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se desactivó por medio de la adición de NH_4Cl acuoso y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se particionó, se lavó con NH_4Cl acuoso, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, concentró *in vacuo* y se sometió a cromatografía a través de una columna de SiO_2 de 240 g sobre Biotage SP-1 utilizando un gradiente en solvente de Hx 100% a EtOAc 50% para dar 10,1 g (rendimiento 76%) del producto del título. GCMS $m/z = 163$ $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 1b

Preparación de N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenil)-2-metilpropanimidamida

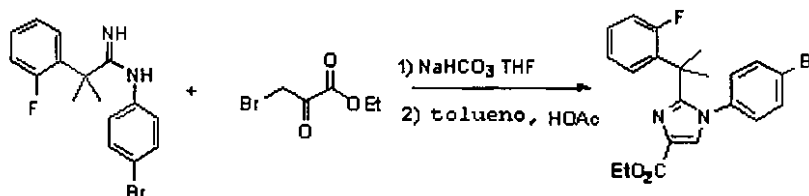


[00102] A un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado con N_2 secado en un horno equipado con un embudo de adición se agregó 4-bromoanilina (7,31 g, 42,5 mmol) y tolueno anhidro (40 ml). A La solución de reacción a 0°C se agregó una solución de Me_3Al 2,0 M (32 ml, 1,5 equivalentes molares). La solución de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se agregó una solución de 2-(2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo (7,62 g, 46,7 mmol) en tolueno (25 ml) al matraz de reacción. La solución de reacción se dejó agitar a 90°C durante 5 horas. La solución de reacción enfriada se desactivó con una solución acuosa de tartrato de potasio de sodio. Luego de reposar durante 20 minutos, la fase orgánico se particionó y se lavó con solución

acuosa de tartrato de potasio. La solución orgánica se extrajo con HCl acuoso 1N (100 ml x 3). La solución de HCl acuosa combinada se neutralizó por la adición de NaOH acuoso 1N y se extrajo con diclorometano (200 ml x 2). La solución de producto de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (5,5 g, rendimiento 39%). GCMS *m/z* = 334, 336 [M]⁺.

Ejemplo 1c

Preparación de 1-(4-bromofenil)-2-(2-(2-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



[00103] A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador se agregó N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenil)-2-metilpropanimidamida (5,0 g, 15 mmol), THF anhidro (80 ml), NaHCO₃ (2,52 g, 30 mmol), y bromopiruvato de etilo 90% (1,90 ml, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas antes del análisis por LCMS. La mezcla de reacción enfriada se decantó y se concentró *in vacuo*. El residuo se tomó en tolueno (65 ml) y ácido acético (1,8 ml). La solución se agitó a reflujo durante 1 hora. La solución enfriada se lavó con H₂O (150 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró *in vacuo*, y se sometió a cromatografía a través de una columna SiO₂ utilizando un gradiente de Hx 100% a EtOAc 70% para dar el compuesto del título purificado (4,3 g, rendimiento 67%). LCMS (ES) : *m/z* = 431,3, 433,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1d

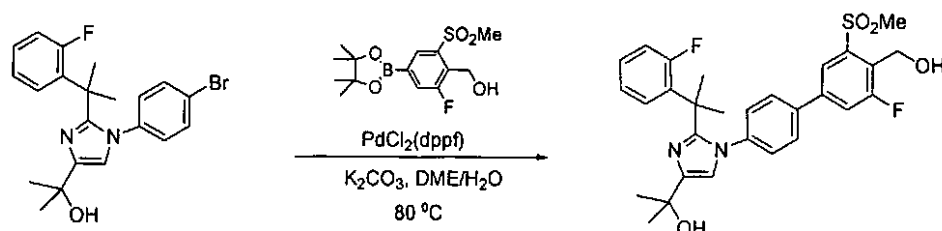
Preparación de 2-(1-(4-bromofenil)-2-(2-(2-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol



[00104] A un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado con N₂ seco y equipado con un embudo de adición, se agregó una solución de MeMgBr 3,0 M (12 ml, 3,7 equivalentes) en Et₂O. El matraz se enfrió a 0°C antes de la adición gota a gota de 1-(4-bromofenil)-2-(2-(2-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (4,22 g, 9,78 mmol) en una solución de diclorometano anhidro (80 ml). La solución de reacción se dejó agitar, calentando a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se desactivó por medio de la adición de NH₄Cl acuoso. La mezcla se vertió en un embudo separador y la capa de diclorometano se particionó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró y se sometió a cromatografía a través de una columna SiO₂ de 40 g utilizando un gradiente de Hx 100% a EtOAc 70% para dar el compuesto del título (3,19 g, rendimiento 78%). LCMS (ES): *m/z* = 417,3, 419,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

Preparación de 2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol



[00105] A un matraz de fondo redondo de 50 ml se agregó 2-(1-(4-bromofenil)-2-(2-(2-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol (380 mg, 911 μ mol), DME (25 ml) y H₂O (6 ml). La solución se pulverizó con N₂ durante 10 minutos antes de la adición de (2-fluoro-6-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)methanol (360 mg, 1,09 mmol), carbonato de potasio (380 mg, 2,73 mmol), y aducto de diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (74 mg, 91 μ mol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de un embudo Buchner con lecho de Celite. El filtrado se lavó con NH₄Cl acuoso (150 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (Biotage SP-1, columna SiO₂ de 25 g, elución en gradiente de EtOAc 5% a EtOAc 100%) para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento 20%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 10 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,08-7,16 (mult, 1H), 6,85-6,92 (mult, 3H), 6,77-6,84 (mult, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,09 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,30 (t, 3H), 3,02 (t, J = 6 Hz, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,62 (s, 6H); RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃) δ -112,1, -113,5 ppm; LCMS (ES) m/z = 541,3 [M+H]⁺, 563,2 [M+Na]⁺.

Ejemplos 2-8

[00106] Todos los siguientes compuestos se prepararon en una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando anilinas y 2-(fenil)-2-metilpropanonitrilos adecuados. Si no se encontraban comercialmente disponibles, los nitrilos se prepararon utilizando técnicas estándares que son fácilmente aparentes para aquellos con experiencia en la técnica.

Nº	Nombre	Estructura	Datos
2	2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 589,3 [M+H] ⁺
3	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 627,2 [M+H] ⁺
4	2-(2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 575,3 [M+H] ⁺

N°	Nombre	Estructura	Datos
5	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 591,5 [M+H] ⁺
6	2-(2-(2-(2-Cloro-fenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-hidroximetil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)-propan-2-ol		MS (ES): 575,3 [M+H] ⁺
7	2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES) 593,3, 595,3 [M+H] ⁺
8	2-(1-(3,3'-Difluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-2-[2-(2-fluorofenil)propan-2-il]-1H-imidazol-4-il)-propan-2-ol		MS (ES): 559,2 [M+H] ⁺

[00107] El compuesto 2 tiene las siguientes características de RMN: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,12 - 6,96 (m, 3H), 6,68 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,66 - 6,60 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,08 (d, *J* = 5,4, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,92 (t, *J* = 7,0, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 2,4, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,4, 3H), 1,59 (s, 6H).

[00108] El compuesto 3 tiene las siguientes características de RMN: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (m,

1H), 7,57 (d, $J = 2,1$, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,3$, $2,1$, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 8,3$, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,09 (d, $J = 5,4$, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,89 (t, $J = 7,0$, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H).

[00109] El compuesto 4 tiene las siguientes características de RMN: RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 10,0$, $1,8$, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 8,3$, 2H), 6,92 - 6,71 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,08 (dd, $J = 7,0$, $1,6$, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 2,90 (t, $J = 7,0$, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,60 (s, 6H).

[00110] El compuesto 5 tiene las siguientes características de RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89-7,90 (mult, 1H), 7,82-7,85 (mult, 1H), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,07-7,09 (mult, 2H), 6,94-6,98 (mult, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,55 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,93-4,95 (mult, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,45 (s, 6H).

[00111] El compuesto 6 tiene las siguientes características de RMN: RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,9$, $1,8$, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 10,3$, $1,9$, 1H), 6,97 (ddd, $J = 23,4$, $9,0$, $4,0$, 2H), 6,88 - 6,79 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,08 (d, $J = 5,4$, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,27 - 3,23 (m, 1H), 2,92 (t, $J = 6,9$, 1H), 1,61 (s, 12H).

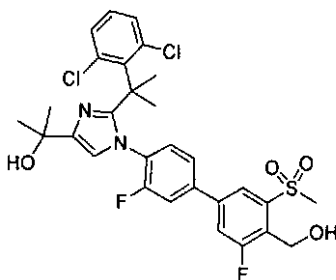
[00112] El compuesto 7 tiene las siguientes características de RMN: RMN 1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 7,95-7,90 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H, $J = 11$, $1,5$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 9,5$, $1,5$ Hz), 7,13-7,08 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,80-

6,70 (m, 1H), 5,57 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 4,95 (d, 2H, $J = 4,3$ Hz), 4,71 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,46 (s, 6H).

[00113] El compuesto 8 tiene las siguientes características de RMN: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,96-7,90 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, $J = 11, 1,5$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J = 9,5, 1,5$ Hz), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,90-6,75 (m, 3H), 5,57 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 4,94 (d, 2H, $J = 4,3$ Hz), 4,70 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,47 (s, 6H).

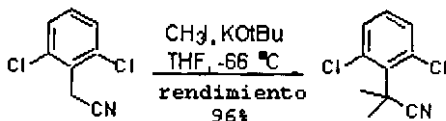
Ejemplo 9

2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol



Ejemplo 9a

Preparación de 2-(2,6-diclorofenil)-2-metilpropanonitrilo

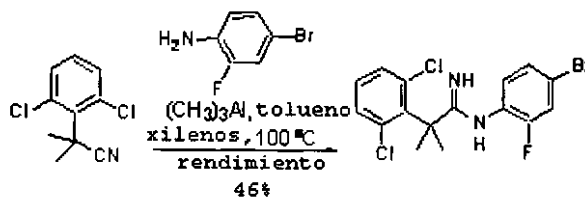


[00114] A una solución 1 M de *ter*-butóxido de potasio (403 ml, 403 mmol) a -66 °C (acetona/hielo seco) se agregó lentamente 2-(2,6-diclorofenil)acetonitrilo (25,0 g, 134 mmol) en THF anhidro (150 ml). La mezcla se agitó a -

66°C durante 20 minutos. Luego, se agregó yodometano (33,6 ml, 538 mmol) gota a gota durante 25 minutos a -66°C. En esta etapa, era exotérmica y se observó una gran cantidad de precipitado amarillo claro. La suspensión se agitó a -60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con 200 ml de agua helada, y se extrajo con éter (3 x 150 ml). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con 150 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron en un evaporador giratorio. El producto bruto (30 g, aceite amarillo) se purificó por medio de cromatografía en columna (ISCO, 330 g de sílice, EtOAc 20% en hexanos) para dar 2-(2,6-diclorofenil)-2-metilpropanonitrilo (28,2 g, 132 mmol, rendimiento 98%) como un aceite amarillento claro. RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35 (d, 2H, *J* = 8,03 Hz), 7,16 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 2,09 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 134,6, 133,8, 131,4, 129,0, 124,1, 38,6, 29,2; MS *m/e* 214,10 (M+H⁺); HPLC (XBridge 5μ C18 4,6x50 mm, 4 ml/min, Solvente A: MeOH 10%/agua con H₃PO₄ 0,2%, Solvente B: MeOH 90%/agua con H₃PO₄ 0,2%, gradiente con B 0-100% durante 4 minutos): 3,16 minutos.

Ejemplo 9b

Preparación de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2,6-diclorofenil)-2-metilpropanimidamida

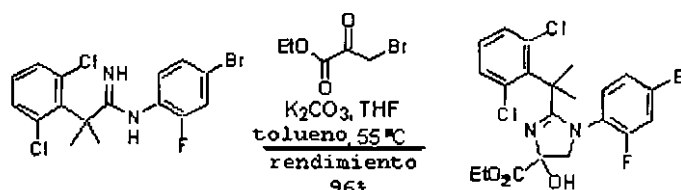


[00115] 2-(2,6-Diclorofenil)-2-metilpropanonitrilo (20 g, 93 mmol) y 4-bromo-2-fluoroanilina (28,4 g, 149

mmol) se disolvieron en oxileno anhidro (200 ml) y se calentaron a 100°C bajo N₂. Trimetilaluminio (2 M) en tolueno (140 ml, 280 mmol) se agregó gota a gota (~0,9 ml por minuto) durante 2,5 horas mientras que la mezcla de reacción se agitó a 100°C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 30 minutos, y luego se enfrió a -5°C. La mezcla de reacción se desactivó muy cuidadosamente con tartrato de sodio y potasio (20 g en 100 ml de agua) (Precaución: formación de gas y calor). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite 545. El filtrado se lavó con HCl 1N (4 X 70 ml). La acuosa se neutralizó con NaOH 2N y se extrajo con EtOAc (4 X 100 ml). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron en un evaporador giratorio para dar 24 g del producto bruto. El producto bruto se recrystalizó con 72 ml de MTBE y 240 ml de hexano para dar N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2,6-diclorofenil)-2-metilpropanimidamida (17,5 g, 43,3 mmol, rendimiento 46,4%) como un sólido blanco (pureza: 99%). RMN 1H(MeOD, 400 MHz) δ 7,42 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 2,11 (s, 6H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 166,5, 156,1, 153,7, 140,6, 138,5, 135,9, 131,4, 128,6, 128,0, 125,7, 119,5, 112,9, 50,0, 29,2; MS m/e 403,09 (M+H⁺); HPLC (XBridge 5μ C18 4,6x50 mm, 4 ml/min, Solvente A: MeOH 10%/agua con H₃PO₄ 0,2%, Solvente B: MeOH 90%/agua con H₃PO₄ 0,2%, gradiente con B 0-100% durante 4 minutos): 2.32 minutos.

Ejemplo 9c

Preparación de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo

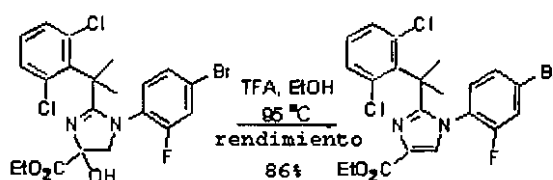


[00116] A una mezcla de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2,6-diclorofenil)-2-metilpropanimidamida (48,0 g, 119 mmol), K_2CO_3 (41,0 g, 297 mmol) en tolueno (180 ml) y THF (180 ml) a $55^\circ C$ se agregó lentamente una solución de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (23,3 ml, 166 mmol) en 24 ml de THF durante 50 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a $55^\circ C$ durante 1,5 horas. Se observó una suspensión blanca. La mezcla de reacción se enfrió a $5^\circ C$. HCl (0.5N, 450 ml) se agregó gota a gota (pH final = 9~10). Luego de la adición, la suspensión se enfrió a $0^\circ C$. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua (2 x 50 ml), y luego se secó en un horno de vacío a $60^\circ C$ hasta el día siguiente. Se obtuvo 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (59 g, 114 mmol, rendimiento 96%) como un sólido blanco. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,11 (m, 3H), 6,96 (m, 2H), 6,72 (t, 1H, $J = 8,28$ Hz), 4,35 (m, 2H), 4,25 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 3,80 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 1,98 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 173,0, 171,5, 159,8, 157,8, 137,3, 135,7, 132,1, 131,1, 128,1, 127,4, 125,6,

122,2, 120,1, 93,5, 62,5, 45,5, 30,2, 14,0; MS m/e 517,05 ($M+H^+$); HPLC (XBridge 5 μ C18 4.6x50 mm, 4 ml/min, Solvente A: MeOH 10%/agua con H_3PO_4 0,2%, Solvente B: MeOH 90%/agua con H_3PO_4 0,2%, gradiente con B 0-100% durante 4 minutos): 2,74 minutos.

Ejemplos 9d

Preparación de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

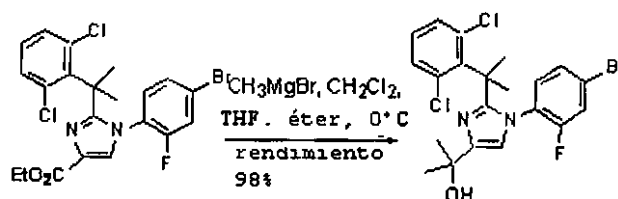


[00117] A una mezcla de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-hidroxí-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (38 g, 73 mmol) en EtOH (200 ml) se agregó TFA (25,0 g, 220 mmol). La mezcla se calentó posteriormente a 95°C. El análisis por HPLC luego de 2,5 horas mostró < 1% de alcohol intermediario restante. La mezcla se diluyó con 300 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió a aproximadamente 5°C con un baño de hielo. La mezcla se neutralizó con NaOH 1N (120 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron en un evaporador giratorio para dar un material bruto. La recristalización en EtOH (5 ml/1 g) dio 32 g de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo como un sólido blancuzco (rendimiento 86%). RMN ^1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 7,92 (s,

1H), 7,16 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,22 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 7,04 (t, 1H, $J = 12,0$ Hz), 4,25 (q, 2H, $J = 8,0$ Hz), 1,94 (s, 6H), 1,27 (t, 3H, $J = 8,0$ Hz); MS m/e 502,68 ($M+H^+$); HPLC (XBridge 5 μ C18 4.6x50 mm, 4 ml/min, Solvente A: MeOH 10%/agua con H_3PO_4 0,2%, Solvente B: MeOH 90%/agua con H_3PO_4 0,2%, gradiente con B 0-100% durante 4 minutos): 3.87 minutos.

Ejemplo 9e

Preparación de 2-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

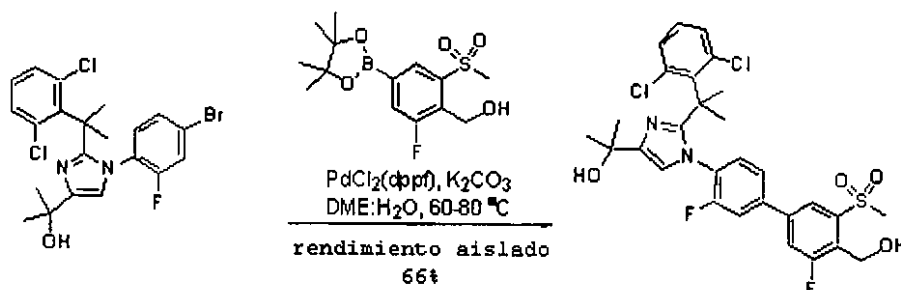


[00118] A una mezcla de bromuro de metilmagnesio (60,0 ml, 180 mmol, 3M en éter) en 120 ml de THF enfriado con un baño de hielo/sal (-15 a $-17^\circ C$) se agregó lentamente una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (30 g, 60 mmol) en 65 ml de CH_2Cl_2 y 87 ml de THF durante 45 minutos. La temperatura interna se mantuvo cuidadosamente a menos de $0^\circ C$. Se utilizaron 2 X 20 ml adicionales de CH_2Cl_2 para lavar el material residual. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a menos de $0^\circ C$ durante 1 hora con agitación. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH_2Cl_2 , y se agregó lentamente NH_4Cl saturado. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 80 ml). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron en un evaporador giratorio para dar 2-(1-(4-

bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol (28,5 g, 58,6 mmol, rendimiento 98%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,13 (dd, 1H, $J = 9,03, 2,01$ Hz), 7,09 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,75 (t, 1H, $J = 8,16$ Hz), 6,55 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,00 (s, 6H), 1,58 (s, 6H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 158,1, 156,1, 154,5, 147,8, 139,3, 135,7, 131,3, 130,3, 127,8, 126,9, 122,7, 119,8, 115,1, 68,7, 44,8, 31,1, 29,9; MS m/e 485,05 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC (XBridge 5μ C18 4,6x50 mm, 4 ml/min, Solvente A: MeOH 10%/agua con H_3PO_4 0,2%, Solvente B: MeOH 90%/agua con H_3PO_4 0,2%, gradiente con B 0-100% durante 4 minutos): 2,78 minutos.

Ejemplo 9

Preparación de 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol



[00119] A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 L bajo nitrógeno se agregó 2-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol (12,0 g, 24,7 mmol), [2-fluoro-6-metansulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol (9,78 g, 29,6 mmol), K_2CO_3 (10,2 g, 74

mmol), DME (120 ml) y agua (12 ml). La mezcla se calentó a 60°C, y luego se agregó complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (4,06 g, 4,94 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de color oscuro resultante se enfrió con un baño de hielo, y se particionó en 200 ml de CH₂Cl₂ y 200 ml de agua. Las capas orgánicas se combinaron y secaron con Na₂SO₄. Luego de la concentración, el producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash (ISCO, 330 g de sílice, EtOAc 0% a 100% en hexanos) para dar 12,79 g de producto bruto (rendimiento 85%) como un sólido amarillo claro.

[00120] La recristalización se llevó a cabo disolviendo 9,5 g de producto bruto en acetona (80 ml) a 65°C. La solución resultante se enfrió lentamente a 25°C durante 5 horas, y luego se enfrió a 0°C durante 30 minutos adicionales. Comenzaron a formarse cristales a 45°C. El sólido se recolectó por medio de filtración y se enjuagó con acetona fría. Luego del secado en un horno a 45°C al vacío durante 14 horas, se obtuvieron 4,9 g de producto puro. Para recuperar producto cristalino adicional, el líquido madre se concentró a aproximadamente 10 ml y se pasó a través de un lecho de sílice. Se utilizó EtOAc (100 ml) para eluir el compuesto. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido bruto. El sólido bruto se recristalizó en acetone luego del procedimiento anterior para dar 2,5 g adicionales de producto. La recuperación combinada para los dos cultivos luego de la recristalización tuvo un rendimiento del 78%. RMN 1H(DMSO-

d_6 , 400 MHz) δ 7,94 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H, $J = 11,29$, 1,51 Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 9,54$ Hz), 7,14 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,58 (t, 2H, $J = 5,27$ Hz), 4,96 (d, 2H, $J = 4,27$ Hz), 4,70 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,45 (s, 6H); MS m/e 609,16 ($M+H^+$); HPLC (XBridge 5 μ C18 4,6x50 mm, 4 ml/min, Solvente A: MeOH 10%/agua con H_3PO_4 0,2%, Solvente B: MeOH 90%/agua con H_3PO_4 0,2%, gradiente con B 0-100% durante 4 minutos): 2,56 minutos.

[00121] Alternativamente, el Ejemplo 9 se preparó de acuerdo con lo descripto a continuación:

[00122] A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 L bajo nitrógeno se agregó tetrahidrofurano de metilo ("MeTHF", 6,9 kg), 2-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol (1,994 kg, 4,1 moles) y (2-fluoro-6-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (1,38 kg, 4,19 moles). La mezcla se agitó a 23°C durante 15 minutos hasta que se disolvieron todos los sólidos. En la finalización de este período, se agregaron (oxidi-2,1-fenilen)bis(difenilfosfina) (0,022 kg, 0,041 moles) y $Pd(OAc)_2$ (0,01 kg, 0,045 moles) como una suspensión vía una línea subsuperficial. Luego de la finalización de la adición, la mezcla se enjuagó con MeTHF adicional (1,65 kg). La mezcla resultante se evacuó a menos que 80 Torr y se rellenó con nitrógeno. Este proceso se repitió dos veces más. Luego de la finalización de la secuencia de desgasificación, la mezcla de reacción se agitó durante al menos 15 minutos y se observó un color dorado claro. En un recipiente de reacción separado, se preparó una solución de hidróxido de potasio (0,352 kg) en agua (10,00 kg) y se

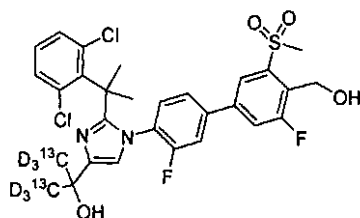
desgasificó pulverizando la solución con gas de nitrógeno durante al menos 15 min antes del uso. La solución de KOH (10,35 kg) se transfirió en el reactor por medio de vacío. La temperatura de reacción exhibió un exotermo conocido a partir de 20°C a 29°C. Luego de la finalización de la adición, la mezcla bifásica resultante se desgasificó por una serie de cambios de presión. La mezcla se calentó a entre 45-50°C donde se agitó durante al menos 2 horas. Luego de este tiempo, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC, que indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C y la agitación se detuvo. La mezcla se dejó separar durante 30 minutos y se eliminó la corriente de KOH menor gastada. El producto orgánico rico se pasó a través de una columna de gel de sílice funcionalizado con tiourea (0,782 kg) (Silicycle) a ~0,1 kg por minuto para eliminar el paladio. La fase del producto orgánico rico se lavó con una solución de NaHCO₃ 5% (5 vol.) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (5 vol) y las fases orgánicas y acuosas se separaron.

[00123] La fase del producto orgánico rico se filtró por pulido en un recipiente de reacción limpio y luego se concentró a ~8 volúmenes (~16 L) al vacío (80 Torr, Tjacket = 60°C). Una vez en el volumen prescripto, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C. Una vez en la temperatura prescripta, la mezcla de reacción se sembró con 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol (0,5%, 0,008 kg). La suspensión resultante se agitó a 25°C durante aproximadamente 18 horas. En la

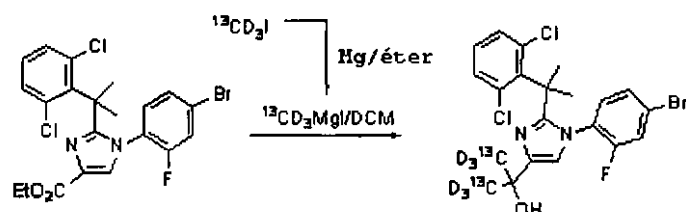
finalización de este período, la mezcla de reacción se concentró a ~8 L al vacío (150 Torr, Tjacket = 60°C). Una vez en el volumen prescrito, la mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agregó acetato de isopropilo (IPAc, 13,90 kg) al reactor durante un período de 90 minutos. Luego de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C durante un período de 3 horas. Una vez en la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. En la finalización de este período, la mezcla de reacción se filtró, deslicorizó, y lavó con IPAc adicional (10,4 kg). La torta filtro se secó vía succión sobre el filtro bajo una corriente de nitrógeno seco para dar un sólido blanco. El sólido blanco se transfirió a un secador y se secó a 50°C bajo vacío total para dar 2,03 kg de producto (rendimiento 81%, 99,40 AP, 98% en peso).

Ejemplo 10

2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)[(¹³CD₃)₂]propan-2-ol



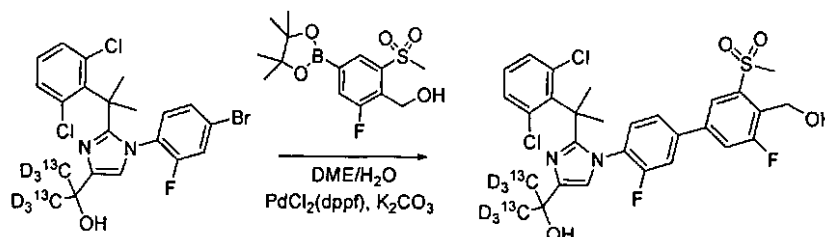
Preparación de 2-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)[(¹³CD₃)₂]propan-2-ol



[00124] Magnesio secado al horno (86 mg, 3,52 mmol) y dietil éter anhidro (3,20 ml) se transfirieron a un matraz de fondo de redondo 14/20 de 25 ml secado al horno bajo argón. Se agregó [$^{13}\text{CD}_3$]-yodometano (467 mg, 3,20 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 33°C durante 1 hora. Signos visuales indicaron que se formó reactivo de Grignard (una suspensión clara cambió a una mezcla nebulosa con espuma y exotermo). La solución se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió vía una cánula a una solución enfriada (baño de hielo/agua) de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 0,800 mmol) en diclorometano anhidro (2,60 ml) bajo argón. El matraz en el que se preparó el reactivo de Grignard se enjuagó con éter anhidro (2 x 400 µl) y se transfirió vía una cánula al matraz que contenía el etil éster. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El análisis por medio de HPLC indicó que estaba presente < 0,3% de material de inicio. La reacción se enfrió a 0°C, se diluyó con diclorometano anhidro (800 µl) y se desactivó por la adición lenta y cuidadosa de cloruro de amonio saturado acuoso (8 ml). Las dos capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 4 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron *in vacuo* para obtener 443,5 mg de producto bruto como un

sólido blanco. El producto bruto descrito con anterioridad se combinó con 244,3 mg (sólido blanco) obtenidos a partir de una reacción similar. El producto combinado se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (cartucho Isco RediSep, 12 g) y eluyó con EtOAc 10 a 20% en hexano. Se recolectaron 30 ml de fracciones. Las fracciones se chequearon por medio de TLC (Sílice, EtOAc 50%, hexano 50%, $C_f = 0,41$) y HPLC. Las fracciones que contenía producto puro se combinaron y concentraron *in vacuo* para dar 531,2 mg de producto como un sólido blanco (rendimiento 90%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6,47-7,58 (m, 7H), 2,01 (br s, 6H), HPLC: (YMC ODS-AQ, 3 μm , 150 x 4,6 mm, Fase Móvil A = TFA 0,05% en H_2O , Fase Móvil B = TFA 0,05% en ACN, 0 min B 50%, 9 min B 95%, 15 min B 95%, 15,5 min B 50%. Caudal de flujo = 1 ml /min) T_r = 9,23 min (a 220 nm, Pureza química = 98,8%), LCMS (ion +) m/z = 487(0%), 493(59%), 495(100%), 497(47%), 498(8%).

Preparación de 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)[$(^{13}\text{CD}_3)_2$]propan-2-ol



[00125] A un matraz de fondo de redondo 14/20 de 25 ml bajo argón se agregó 2-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)[$(^{13}\text{CD}_3)_2$]propan-2-ol (0,283 g, 0,572 mmol), (2-fluoro-

6-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (0,227 g, 0,686 mmol), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (0,094 g, 0,114 mmol), carbonato de potasio (0,237 g, 1,716 mmol), DME (4,30 ml) y agua (0,215 ml) que había sido previamente pulverizada con argón. La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. Un análisis por medio de HPLC y LCMS indicó que el material de inicio se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo-agua, se particionó entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron *in vacuo* para dar 643,6 mg como un semi-sólido oscuro.

[00126] Previamente, se había completado una reacción similar para la preparación de 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il) [(¹³CD₃)₂]propan-2-ol que dio 462,3 mg de un sólido oscuro. Los productos brutos de ambos experimentos se combinaron y purificaron por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (cartucho Isco RediSep, 80 g) luego de disolución en diclorometano y pre-absorción sobre gel de sílice. La columna flash se eluyó con EtOAc 25 - 50% en hexano. Se recolectaron 30 ml de fracciones. Las fracciones se chequearon por medio de TLC (Sílice, EtOAc 50%, hexano 50%, C_f = 0,09) y HPLC antes de la combinación de las fracciones que contenían producto puro y concentración *in vacuo* para dar 468,3 mg de 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-

(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)[($^{13}\text{CD}_3$)₂]propan-2-ol como un sólido amarillo.

[00127] Este material se purificó en forma adicional por medio de recristalización en acetona (4 ml) a 65°C, se enfrió lentamente a 25°C durante 5 horas (comenzaron a formarse cristales a 40°C) luego se enfrió a 0°C durante 30 minutos adicionales. El sólido se recolectó por medio de filtración, se enjuagó con acetona fría y se secó *in vacuo* para dar 66,2 mg del compuesto del título como un sólido blancuzco.

[00128] El licor madre de esta primera recristalización se concentró y el residuo se recristalizó a partir de una cantidad mínima de acetona (1 ml) utilizando el mismo procedimiento esbozado con anterioridad para obtener un segundo cultivo de 276,4 mg de producto cristalino como un sólido blancuzco.

[00129] El licor madre de la segunda recristalización se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa, $T_r = 15,0$ min (Condiciones de la HPLC Preparativa: Columna Synergi Hydro-RP, 4 μ , 80Å, 21,2 x 250 mm, Fase Móvil A = H₂O, Fase Móvil B = ACN, 0 min B 30%, 25 min B 100%. Caudal de flujo = 16,0 ml /min. UV a 220 nm.)

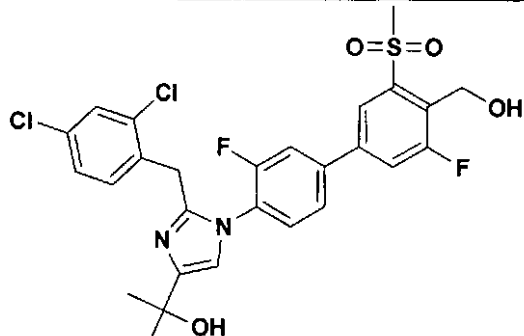
[00130] Los 3 aislados purificados se combinaron para dar 401,1 mg de 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)[($^{13}\text{CD}_3$)₂]propan-2-ol como un sólido amarillo pálido (rendimiento 64%). RMN ¹H(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,86-7,96(m, 2H), 7,62 (dd, J=11,33 Hz, 2,01 Hz, 1H), 7,33(dd,

J=8,31 Hz, 1,76 Hz, 1H), 7,09-7,19(m, 3H), 6,99-7,09(m, 1H), 6,81(s, 1H), 5,53-5,62(m, 1H), 4,89-4,99(m, 2H), 4,67(t, J=3,15 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,08 (acetona residual, 8 mol %), 1,95(s, 6H). RMN ¹³C (400 MHz, D6-DMSO) 29,61 (t, J= 109,88 Hz).

[00131] HPLC: (YMC ODS-AQ, 3 µm, 150 x 4.6 mm, Fase Móvil A = TFA 0,05% en H₂O, Fase Móvil B = TFA 0,05% en ACN, 0 min B 50%, 9 min B 95%, 15 min B 95%, 15,5 min B 50%. Caudal de flujo = 1 ml /min) T_r= 9,66 min (a 220 nm, Pureza química = 99,8%). LCMS (ion +) m/z = 609(0%), 617(100%), 618(31%), 619(74%), 620(22%), 621(16%), 622(4,3%), 623(1,3%).

Ejemplos 11-20

[00132] Los siguientes compuestos se prepararon en una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, sustituyendo diversos reactivos de fenil acetonitrilo en lugar de 2-(genil)-2-metilpropanonitrilos como el material de inicio:

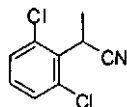
Nº	Nombre	Estructura	Datos
11	2-(2-(2,4-diclorobencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 581,3, 583,3 [M+H] ⁺

N°	Nombre	Estructura	Datos
12	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 581,3 [M+H] ⁺
13	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 581,3, 583,3 [M+H] ⁺
14	2-(2-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 565,3 [M+H] ⁺
15	2-(2-(2,4-diclorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 563,2, 565,2 [M+H] ⁺
16	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 531,2 [M+H] ⁺

N°	Nombre	Estructura	Datos
17	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-metilbencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 509,5 [M+H] ⁺ ; 531,2 [M+Na] ⁺
18	2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol		MS (ES): 586,5 [M+H] ⁺
19	2-[2-(2-Cloro-5-fluorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol		MS (ES): 547,3 [M+H] ⁺
20	2-[2-(2-Cloro-bencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol		MS (ES): 547,3 [M+H] ⁺

Ejemplo 21

[00133] Ejemplo para el Compuesto 21



[00134] En un matraz de 1 L se pesaron 25,0 g (134 mmol) de 2,6-diclorofenilacetoniitrilo y 250 ml de THF anhidro. La solución resultante se enfrió a -70°C y se agregaron 134 ml de ter-butóxido de potasio 1,0 M (1,0 M) en THF seguido por 8,4 ml de yodometano (1,0 equivalentes). La reacción se agitó a -70°C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró in vacuo para eliminar el THF, luego se lavó en un embudo separador con acetato de etilo y HCl 1 M. El acetato de etilo se separó, se lavó con bisulfito, salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (Biotage, 300 g de SiO_2 , elución en gradiente de hexanos 100% a acetato de etilo 10% durante 1 hora). Las fracciones adecuadas se combinaron y concentraron in vacuo para dar el producto deseado como un aceite incoloro, ~ 99% puro por GC, rendimiento: 12,2 g (45%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,36(d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,22(t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,84(q, $J = 7$ Hz, 1H), 1,07(d, $J = 7$ Hz, 3H).

[00135] El Compuesto 21 se preparó en una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando anilina y 2-(fenil)propanonitrilo adecuados como materiales de inicio.

N°	Nombre	Estructura	Datos
21	2-{2-[1-(2,6-diclorofenil)etil]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol		

[00136] El compuesto 11 tiene las siguientes características de RMN: RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, J = 1,2, 1H), 7,59 (dd, J = 9,9, 1,8, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 5,3, 3,2, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 2,1, 1H), 7,05 (d, J = 8,4, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,10 (d, J = 4,4, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (d, J = 17,4, 1H), 2,86 (s, 1H), 1,63 (s, 6H).

[00137] El compuesto 12 tiene las siguientes características de RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (d, J = 8,7, 2H), 7,99 - 7,86 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,3, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,6, 1H), 7,21 (d, J = 7,7, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,57 (t, J = 5,3, 1H), 4,95 (d, J = 4,7, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

[00138] El compuesto 13 tiene las siguientes características de RMN: RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,0, 1H), 7,60 (dd, J = 9,9, 1,8, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,1, 1H), 7,22 (d, J = 8,2, 1H), 7,12 (dd, J = 8,6, 6,1, 1H), 6,96 (dd, J = 8,5, 2,6, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,63 (2, J = 5,5, 6H).

[00139] El compuesto 14 tiene las siguientes características de RMN: RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 7,85 (t, J = 4,5, 2H), 7,70 (dd, J = 11,4, 1,8, 1H), 7,50 (dd, J =

8,3, 1,7, 1H), 7,35 (t, $J = 8,2$, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,8$, 2,6, 1H), 7,03 - 6,80 (m, 3H), 5,35 (t, $J = 5,3$, 1H), 4,73 (d, $J = 4,1$, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,38 (t, $J = 6,4$, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

[00140] El compuesto 15 tiene las siguientes características de RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 1,2$, 1H), 7,72 - 7,53 (m, 3H), 7,28 (dd, $J = 18,0$, 4,9, 5H), 7,15 (dd, $J = 8,3$, 2,1, 1H), 7,05 (d, $J = 8,4$, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,28 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 1,64 (s, 6H).

[00141] El compuesto 16 tiene las siguientes características de RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,9$, 1,8, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 8$, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 5,10 (dd, $J = 7,0$, 1,6, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,92 (t, $J = 7,0$, 1H), 2,70 (s, 1H), 1,64 (s, 6H).

[00142] El compuesto 17 tiene las siguientes características de RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,16 - 7,00 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 7,5$, 1H), 5,08 (dd, $J = 7,1$, 1,7, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 7,1$, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,16 (d, $J = 8,6$, 3H), 1,64 (s, 6H).

[00143] El compuesto 18 tiene las siguientes características de RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,24 (d, $J = 8,0$, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,10 (d, $J = 5,6$, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,94 (t, $J = 7,0$, 1H), 1,55 (s, 6H).

[00144] El compuesto 19 tiene las siguientes características de RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 1,1$, 1H), 7,62 (ddd, $J = 12,0$, 8,4, 1,8, 3H), 7,28-7,26 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,93 - 6,76 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,29 (br s, 4H), 2,91 (s, 1H), 1,65 (s, 6H).

[00145] El compuesto 20 tiene las siguientes características de RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (d, $J = 1,1$, 1H), 7,57 (dd, $J = 9,9$, 1,8, 1H), 7,38 (ddd, $J = 10,3$, 9,2, 2,0, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,18 - 7,01 (m, 3H), 6,89 (d, $J = 0,7$, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,92 (s, 1H), 1,64 (s, 6H).

[00146] El compuesto 21 tiene las siguientes características de RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,8$, 1,6, 1H), 7,18 (d, $J = 10,6$, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 7,9$, 2H), 6,90 - 6,81 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,94 (q, $J = 7,0$, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,39 (d, $J = 24,5$, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,81 (d, $J = 7,1$, 3H), 1,63 (s, 6H).

[00147] Procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándares están disponibles para ensayar los compuestos para identificar aquellos que poseen actividades biológicas que modulan la actividad de los LXR (LXR_α y LXR_β). Tales ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de polarización por fluorescencia, ensayos de reclutamiento de coactivadores basados en FRET (véas, en general, Glickman et al., J. Biomolecular Screening (2002), Vol. 7, No. 1, pp. 3-10), así como ensayos basados en células que incluyen el ensayo de co-transfección, el uso de quimeras LBD-Gal 4 y ensayos de interacción de proteína-proteína, (véase,

Lehmann. et al., J. Biol Chem. (1997), Vol. 272, No. 6, pp. 3137-3140).

[00148] Los compuestos de la presente invención muestran ventajas inesperadas sobre compuestos previamente revelados en la técnica, tales como los revelados en la Publicación PCT N° WO 2007/002563. Se ha demostrado en ensayos, tales como los descritos con anterioridad, que los compuestos de la presente tienen un carácter agonista parcial de LXR con potencia aumentada en sangre total humana y poca eficacia en LXR α . Además, los compuestos de la presente invención también exhiben estabilidad metabólica en un ensayo microsomal hepático. Tales compuestos deben ser más útiles en el tratamiento, inhibición o mejora de una o más enfermedades o trastornos que se discuten en la presente.

Ejemplo A

Ensayo de centelleo de proximidad (SPA)

[00149] El ensayo de SPA mide la señal radioactiva generada por la unión de ^3H -24,25-epoxicolesterol a heterodímeros LXR α -RXR α o LXR β -RXR α . La base del ensayo es el uso de perlas SPA que contienen un centelleante, que cuando se unen al receptor ponen al ligando marcado en proximidad con la perla, donde la energía de la marca estimula al centelleante a emitir luz. La luz se mide utilizando un lector de centelleos de microplaca estándar. La capacidad de un ligando para unirse a un receptor puede medirse calculando el grado al que el compuesto puede competir con un ligando radiomarcado con afinidad conocida para el receptor.

Materiales requeridos:

[00150] 1. Marca: ^3H -24,25-epoxi-colesterol (NEN Life Science Products / Perkin Elemer))

[00151] 2. Lisado de LXR_α : LXR_α expresado en baculovirus/heterodímero RXR ambos con una etiqueta 6-HIS producida como un lisado bruto

[00152] 3. Lisado de LXR_β : LXR_β expresado en baculovirus/heterodímero RXR ambos con una etiqueta 6-HIS producida como un lisado bruto

[00153] 4. Perlas SPA: perlas SPA Ysi copper His-tag (Amersham)

[00154] 5. Placas: placa de 384 pocillos sin unión a superficie (Corning)

[00155] 6. Tampón de disolución de lisado de proteína: (Tris-HCl 20 mM pH 7,9, NaCl 500 mM, Imidazol 5 mM).

[00156] 7. Tampón SPA 2x: (K_2HPO_4 40 mM/ KH_2PO_4 pH 7,3, NaCl 100 mM, Tween 20 0,05%, Glicerol 20%, EDTA 4 mM)

[00157] 8. Tampón SPA 2x EDTA w/o: (K_2HPO_4 40 mM/ KH_2PO_4 pH 7,3, NaCl 100 mM, Tween 20 0,05%, Glicerol 20%).

Soluciones madre

[00158] K_2HPO_4 0,5 M/ KH_2PO_4 pH 7,3

[00159] EDTA 0,5 M pH 8,0

[00160] NaCl 5 M

[00161] Tween-20 10%

[00162] Glicerol

Preparación de lisados de proteína

[00163] Los plásmidos de expresión en baculovirus para RXR α humano ... (Número de Acceso NM_002957), LXR_α

(Número de Acceso U22662), y LXR β (Número de Acceso U07132) se prepararon clonando los ADNc de longitud completa adecuados en el vector pBacPakhis2 (Clontech, CA) seguido por procedimientos estándares. La inserción de los ADNc en el vector polivinculador pBacPakhis2 creó una fusión enmarcada al ADNc a una etiqueta poly-His del extremo terminal N presente en pBacPakhis1. La clonación correcta se confirmó por medio de un mapeo de restricción y/o secuenciación.

[00164] Los lisados celulares se prepararon infectando células de insectos Sf9 sanas a una densidad de aproximadamente $1,25 \times 10^6$ /ml a 27°C, en un volumen total de 500 ml por matraces de agitación de 1 L, cultivadas bajo condiciones estándares. Para preparar el lisado de LXR α , se cotransfectaron células de insectos con el cassette de expresión de LXR α en un M.O.I. de 2,0 y con el cassette de expresión de RXR en un M.O.I. de aproximadamente 1,0. Para preparar el lisado de LXR β , se cotransfectaron células de insectos con el cassette de expresión de LXR β en un M.O.I. de aproximadamente 2,0 y con el cassette de expresión de RXR en un M.O.I. de aproximadamente 1,0. En ambos casos, las células se incubaron durante 48 horas a 27°C con agitación constante antes de la cosecha.

[00165] Luego de la incubación, se cosecharon células por medio de centrifugación y se peletearon. Los pellets celulares se resuspendieron en dos volúmenes de tampón de extracción helado recientemente preparado (Tris 20mM pH 8,0, Imidazol 10mM, NaCl 400mM, que contenía un comprimido inhibidor de la protease libre de EDTA (Roche Catalog No: 1836170) por 10 ml de tampón de extracción).

[00166] Las células se homogenizaron lentamente sobre hielo utilizando un homogenizador Dounce para lograr una lisis celular de 80-90%. El homogenato se centrifugó en un rotor pre-enfriado (Ti50 o Ti70, o equivalente) a 45000 rpm durante 30 minutos a 4°C. Alícuotas del sobrenadante se congelaron en hielo seco y se almacenaron congeladas a -80°C hasta la cuantificación y el control de calidad. Alícuotas de los lisados se ensayaron en el ensayo de SPA para asegurar consistencia de lote a lote, y vía análisis de SDS-PAGE luego de la purificación utilizando Resina Ni-NTA (Qiagen) y se ajustaron para la concentración de proteína y nivel de expresión antes del uso en ensayos de control.

Preparación de reactivos de control

[00167] [³H] Solución de 24,25 Epoxicolesterol (EC): Para una placa única de 384 pocillos (o 400 pocillos), se agregaron 21 µl de [³H] EC (actividad específica 76,5 Ci/mmol, concentración 3,2 mCi/ml) a 4,4 ml de tampón de SPA 2x para dar una concentración final de 200 nM. Para cada placa de 384 pocillos adicional, se agregaron 19,1 µl adicionales de [³H] EC a 4,0 ml de tampón de SPA 2x adicional. La concentración final de [³H] EC en el pocillo fue de 50 nM.

[00168] Se diluyó lisado de LXR_α (preparado como con anterioridad) con tampón de disolución de lisado de proteína. Se prepararon 1400 µl de lisado de LXR_α diluido por placa de 384 pocillos, (o 200 pocillos) y se prepararon 1120 µl de lisado de LXR_α diluido por cada placa de 384 pocillos adicional.

[00169] Se diluyó lisado de LXR β (preparado como con anterioridad) con tampón de disolución de lisado de proteína. Se prepararon 1400 μ l de lisado de LXR β diluido por placa de 384 pocillos, (o 200 pocillos) y se prepararon 1120 μ l de lisado de LXR β diluido por cada placa de 384 pocillos adicional.

[00170] Solución de perlas de SPA: Para una placa de 384 pocillos (o 400 pocillos), se mezclaron en conjunto 3,75 ml de tampón de SPA 2x w/o EDTA, 2,25 ml de H₂O, y 1,5 ml de perlas de SPA Ysi His-tag (bien vortexadas antes de tomarlas). Para cada placa de 384 pocillos adicional, se mezclaron en conjunto un adicional de 3,5 ml de tampón de SPA 2x w/o EDTA, 2,1 ml de H₂O, y 1,4 ml de perlas de SPA Ysi His-tag.

Procedimiento:

[00171] Se prepararon disoluciones adecuadas de cada compuesto en una placa de 96 pocillos y se pipetearon en los pocillos adecuados de una placa de 384 pocillos 3,5 μ l por pocillo.

[00172] Se agregaron 9,1 μ l de [³H] EC a cada pocillo de la columna 2-23 de la placa multipocillos.

[00173] Se agregaron 5 μ l de lisado de LXR α diluido a cada pocillo de la columna 2-23 sobre filas impares de la placa multipocillos.

[00174] Se agregaron 5 μ l de lisado de LXR β diluido a cada pocillo de la columna 2-23 sobre filas impares de la placa multipocillos.

[00175] Se agregaron 17,5 μ l de solución de perlas de SPA a cada pocillo de la columna 2-23 de la placa multipocillos.

[00176] Las placas se cubrieron con un sellador claro y se colocaron en un incubador a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.

[00177] Luego, las placas de incubación se analizaron utilizando un lector de placa luminiscente (MicroBeta, Wallac) utilizando el programa n ABASE 3H_384DPM. El ajuste para n ABASE 3H_384DPM fue:

[00178] Modo de recuento: DPM;

[00179] Tipo de muestra: SPA;

[00180] Modo ParaLux: poco ambiente;

[00181] Tiempo de conteo: 30 segundos.

[00182] Se llevaron a cabo ensayos para LXR_{α} y LXR_{β} en forma idéntica. El K_i determinado representa el promedio de al menos dos experimentos de respuesta a dosis independientes. La afinidad de unión para cada compuesto puede determinarse por medio de análisis de regresión no lineal utilizando la fórmula de competición de un sitio para determinar el IC_{50} donde:

[00183] $Y = P_{ie} + (C_{ima} - P_{ie}) / (1 + 10^{X - \log IC_{50}})$.

[00184] Luego, se calcula el K_i utilizando la ecuación de Cheng y Prusoff donde:

[00185] $K_i = IC_{50} / (1 + [Concentración\ de\ Ligando] / K_d\ de\ Ligando)$.

[00186] Para este ensayo, típicamente la Concentración de Ligando = 50 nM y el K_d de EC para el receptor es 200 nM de acuerdo con lo determinado por la unión por saturación.

[00187] Los compuestos de la invención demostraron la capacidad de unirse a LXR_{α} y/o LXR_{β} , cuando se ensayaron en este ensayo.

Ejemplo B

Ensayo de Co-Transfección

[00188] Para medir la capacidad de los compuestos para activar o inhibir la actividad transcripcional de LXR en un ensayo basado en células, se utilizó el ensayo de co-transfección. Se ha demostrado que LXR funciona como un heterodímero con RXR. Para el ensayo de co-transfección, se introducen plásmidos de expresión para LXR α y LXR β separadamente vía transfección transiente en células mamíferas junto con un plásmido reportero de la luciferasa que contiene una copia de una secuencia de ADN que está unida por heterodímeros LXR-RXR (LXRE; Willy, P. et. al. 1995). Los LXR heterodimerizan con el RXR endógeno. El tratamiento de células transfectadas con un agonista de LXR aumenta la actividad transcripcional de LXR, que se mide por un aumento en la actividad de la luciferasa. Similarmente, la actividad antagonista de LXR puede medirse determinando la capacidad de un compuesto para inhibir competitivamente la actividad de un agonista de LXR.

Materiales requeridos

[00189] Células renales CV-1 de Mono Verde Africano

[00190] Plásmidos de expresión de co-transfección, que comprenden LXR α de longitud completa (pCMX-h LXR α o LXR β (pCMX-hLXR β), plásmido reportero (LXREx1-Tk-Luciferasa), y control (vector de expresión de pCMX-Galactosidasa) (Willey et al. Genes & Development 9 1033-1045 (1995)).

[00191] Reactivo de transfección tal como FuGENE6 (Roche).

[00192] Tampón de lisis celular 1x:

Tricina 22,4 mM pH 8,0

EGTA 0,56 mM pH 8,0

MgSO₄ 5,6 mM

Triton X-100 0,6%

Glicerol 5,6%

[00193] Solución de sustrato de luciferasa 10x:

HEPES 10 mM pH 6,5

D-Luciferina 2,75 mM

Coenzima-A 0,75 mM

ATP 3,7 mM

DTT 96 mM

Preparación de reactivos de control

[00194] Se prepararon células CV-1 24 horas antes del experimento plantándolas en matraces T-175 o platos de 500 cm² para lograr una confluencia del 70-80% el día de la transfección. El número de células a transfectar se determinó por el número de placas a controlar. Cada pocillo de una placa de 384 pocillos requiere ~8000 células. Se preparó Reactivo de Transfección de ADN mezclando los ADN plásmido requeridos con un reactivo de transfección de lípidos catiónicos FuGENE6 (Roche) siguiendo las instrucciones provistas con los reactivos. Se determinaron empíricamente cantidades óptimas de ADN por línea celular y tamaño del recipiente a transfectar. Para cada matraz de T175 cm² se mezcló y agregó un total de 20 µg de ADN, 60 µl de Eugene 6 y 1 ml de Optimem. Luego, las células se incubaron durante al menos 5 horas a 37°C para preparar células de control.

[00195] Se preparó un reactivo de ensayo de luciferasa combinando antes del uso:

1 parte de solución de sustrato de luciferasa 10x
Luciferase substrate solution

9 partes de tampón de lisis celular 1X.

Procedimiento

[00196] Se prepararon placas de ensayo dispensando 5 µl de compuesto por pocillo de una placa de 384 pocillos para lograr una concentración de compuesto final de 10 µM y no más que DMSO 0,5%. Se eliminaron los medios de las células de control, las células se tripsinizaron, cosecharon por medio de centrifugación, contaron, y laminaron a una densidad de aproximadamente 8000 células por pocillo en la placa de ensayo de 384 pocillos preparada con anterioridad en un volumen de aproximadamente 45 µl. Se incubaron placas de ensayo que contenían compuestos y células de control (50 µl de volumen total) durante 20 horas a 37°C.

[00197] Luego de la incubación con compuestos, se eliminaron los medios de las células y se agregó reactivo de ensayo de luciferasa (30 µl/pocillo). Luego de ~2 minutos a temperatura ambiente, las placas de ensayo se leyeron en un luminómetro (lector PE Biosystems Northstar con inyectores a bordo, o equivalente).

[00198] El ensayo de co-transfección LXR/LXRE puede utilizarse para establecer los valores EC_{50}/IC_{50} para la potencia y actividad porcentual o inhibición para la eficacia. La eficacia define la actividad de un compuesto relativa a un control elevado ((N-(3-((4-fluorofenil)-

(naftalen-2-sulfonil)amino)propil)-2,2-dimetilpropionamida)) o un control bajo (DMSO/vehículo). Las curvas de respuesta a dosis se generan a partir de una curva de 10 puntos con concentraciones que difieren por ½ unidades LOG. Cada punto representa el promedio de 4 pocillos de datos a partir de una placa de 384 pocillos.

[00199] Los datos de este ensayo se ajustan a la siguiente ecuación, a partir de la que puede resolverse el valor EC_{50} :

$$Y = Pie + (Cima - Pie) / (1 + 10^{((\log EC_{50} - X) * Pendiente)})$$

[00200] Por lo tanto, el EC_{50}/IC_{50} se define como la concentración en la que un agonista o antagonista logra una respuesta que está a la mitad de camino entre los valores de Cima (máximos) y Pie (de referencia). Los valores EC_{50}/IC_{50} representados son los promedios de al menos 2 y normalmente 3 experimentos independientes. La determinación de la eficacia relativa o control porcentual para un agonista se logra por medio de comparación a la respuesta máxima lograda por ((N-(3-((4-fluorofenil)-(naftalen-2-sulfonil)-amino)propil)-2,2-dimetilpropionamida) que se mide individualmente en cada experimento de respuesta a dosis.

[00201] Para el ensayo antagonista, puede agregarse un agonista de LXR a cada pocillo de una placa de 384 pocillos para lograr una respuesta. Por lo tanto, la inhibición porcentual para cada antagonista es una medida de la inhibición de la actividad del agonista. En este ejemplo, inhibición 100% indicaría que la actividad de una concentración específica de un agonista de LXR ha sido

reducida a niveles de referencia, definidos como la actividad del ensayo en presencia únicamente de DMSO.

[00202] Los compuestos de la presente invención se ensayaron en el ensayo de LXR α descrito inmediatamente con anterioridad y se demostró que tienen una eficacia menor o igual que 25% del compuesto de control.

[00203] Los compuestos de la presente invención se ensayaron en el ensayo de LXR β descrito inmediatamente con anterioridad y se demostró que tienen una eficacia menor o igual que 30% del compuesto de control.

Ejemplo C

Ensayo en sangre total humana

[00204] Se recolectó sangre total humana en EDTA que contenía tubos y se mezclaron inmediatamente alícuotas de 0,5 ml en un bloque de 96 pocillos con la disolución serial adecuada del compuesto de ensayo, en DMSO 0,5%. Los compuestos se incubaron con sangre a 37°C con balanceo constante durante 4 horas. Luego de la incubación, se lisaron células en Solución de Lisis para Purificación de Ácido Nucleico ABI (Applied Biosystems catalog # 4305895) y se congelaron a -80°C. Luego de la lisis celular, se purificó el ARN total utilizando una estación preparatoria de ARN ABI 6100 de acuerdo con el protocolo provisto por el fabricante. Se sintetizaron los ADNc, y se cuantificaron los ARNm utilizando PCR Cuantitativa SYBR-Green (Q-PCR) en un Sistema de Detección de Secuencias ABI Prism 7900HT y reactivos de Quanta Bioscience Inc (Quanta Bioscience catalog # 95047 y 95055).

Tabla 2.1: Cebadores utilizados para la cuantificación de ARNm por RT-PCR		
Gen	Cebador Hacia Adelante	Cebador Hacia Atrás
ABCA1	GGTGATGTTTCTGACCAATGTGA	TGTCCTCATACCAAGTTGAGAGAC
ABCG1	GACTGCGTGTCTGCAAAATC	GATGGGGGCATGATGACAATG
L-30	GCTGGAGTCGATCAACTCTAGG	CCAATTTCGCTTTGCCTTGTC
B2M	GGCTATCCAGCGTACTCCAAA	CGGCAGGCATACTCATCTTTT

[00205] La cantidad de cada ARNm se determinó por medio del método $\Delta\Delta CT$ (Michael W. Pfaffl. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. Nucleic Acids Research, 2001, Vol. 29, No. 9 e45) y se normalizó a la cantidad de dos ARNm de control, es decir, proteína ribosomal L-30 (L-30) y beta-2-microglobulina (B2M). La inducción de ABCA1 y ABCG1 por medio del compuesto de ensayo se graficó como un porcentaje del compuesto de referencia, ácido 2-(4-(5-(5-ciano-1-(2,4-difluorobencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-2-il)tiofen-2-il)-3-metilfenil)acético, y la potencia (EC_{50}) y actividad (MÁX %) se calcularon ajustando una curva de respuesta sigmoidal como una función de la concentración del compuesto transformada por logaritmos utilizando el software XLFit de acuerdo con la ecuación $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$. El panagonista completo de LXR α y LXR β ácido 2-(4-(5-(5-ciano-1-(2,4-difluorobencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-2-il)tiofen-2-il)-3-metilfenil)acético, (EC_{50} 1-2 μM) se utilizó como un compuesto de referencia y su actividad máxima se definió como 100%.

[00206] Los compuestos de la presente invención se ensayaron en el ensayo de descripto inmediatamente con

anterioridad y se demostró que tienen una potencia generalmente menor que 1000 nM, con preferencia, menor que 100 nM, con más preferencia, menor que 20 nM.

Ejemplo D

Estabilidad metabólica de alto rendimiento (HT) en microsomas humanos

[00207] El ensayo de estabilidad metabólica evalúa la estabilidad metabólica *in vitro* mediada por CYP utilizando microsomas hepáticos humanos luego de una incubación de 10 minutos.

[00208] El compuesto de ensayo se recibe como una solución madre 3,5 mM en DMSO 100%. El compuesto se diluye para crear una solución de acetonitrilo 50 μ M (ACN) que contiene DMSO 1,4%, que luego se utiliza como una solución madre 100x para incubación con microsomas hepáticos humanos. Cada compuesto se ensayo en duplicado. El compuesto, NADPH y las soluciones de microsomas hepáticos se combinan para incubación en tres pasos:

1) Se pre-calientan a 37°C 152 μ l de suspensión de microsomas hepáticos, concentración de proteína de 1,1 mg/ml en NaP_i 100 mM, pH 7,4, tampón MgCl_2 5 mM.

2) Se agregan 1,7 μ l de compuesto 50 μ M (ACN 98,6%, DMSO 1,4%) al mismo tubo y se pre-incuban a 37°C durante 5 minutos.

3) La reacción se inicia por medio de la adición de 17 μ l de solución de NADPH 10 mM pre-calentada en NaP_i 100 mM, pH 7,4.

[00209] Los componentes de reacción se mezclan bien, y se transfieren inmediatamente 75 μ l en 150 μ l de solución para desactivación/interrupción (punto cero en el tiempo,

T₀). Las reacciones se incuban a 37°C durante 10 minutos y luego se transfiere una alícuota adicional de 75 µl en 150 µl de solución para desactivación. Se utiliza acetonitrilo que contiene DMN 100 µM (un UV estándar para control de calidad por inyección), como la solución para desactivación para terminar las reacciones metabólicas.

[00210] Las mezclas desactivas se centrifugan a 1500 rpm (~500 X g) en una centrifugadora Allegra X-12, rotor SX4750 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) durante 15 minutos para peletear microsomas desnaturalizados. Luego, se transfiere un volumen de 90 µl de extracto de sobrenadante, que contiene la mezcla de compuesto original y sus metabolitos, a una placa de 96 pocillos separada para análisis por UV-LC/MS-MS para determinar el porcentual del compuesto original que permanece en la mezcla.

Análisis de muestra por UV-LC/MS-MS - Pre-análisis de integridad estructural

[00211] El Pre-análisis de integridad estructural de la estabilidad metabólica se utiliza para evaluar la pureza de los compuestos siendo ensayados. Los compuestos se reciben en placas de 96 pocillos como 57 µl de una solución de DMSO 3,5 mM. Las soluciones madre de DMSO compuesto 3,5 mM se diluyen 18 veces con una solución que contiene volúmenes iguales de acetonitrilo, isopropanol, y MilliQ-H₂O. Las soluciones resultantes (200 µM) se analizan por la integridad estructural por medio de LC-UV/MS en un espectrómetro de masas por atrapamiento de iones Thermo LCQ Deca XP Plus, utilizando una columna Waters XBridge C18, 5

μm , 2 x 50 mm con una precolumna de Waters Sentry 2,1 mm, y las condiciones de LC descritas en la tabla a continuación, con una inyección de 5 μl y un caudal de flujo de 1 ml/min. Los datos adquiridos reflejan pureza por absorbancia de UV a 220 nm. Sólo se reportan resultados para aquellos compuestos con una pureza mayor que 50%.

Estabilidad metabólica - Integridad estructural Gradiente de HPLC*		
Tiempo de gradiente (min)	A %	B %
0,00	100	0
4,00	0	100
5,00	0	100
5,10	100	0
6,00	100	0

*Fase Móvil para pre-análisis de integridad estructural: (A) agua 98%, acetonitrilo 2% con acetato de amonio 10 mM; (B) agua 10%, acetonitrilo 90% con acetato de amonio 10 mM

Análisis de muestras - muestras incubadas

[00212] La optimización de la condición de MS/MS se lleva a cabo en un espectrómetro de masa triple-cuádruple Thermo TSQ Quantum equipado con una fuente de electroaspersión calentada (H-ESI) por medio de infusión automática para obtener las transiciones de SRM y sus valores de energía de colisión correspondientes. Se infunden soluciones de compuesto a una concentración de 20 μM en metanol:agua 1:1 a un caudal de flujo de 90 $\mu\text{l}/\text{min}$,

luego se combinan con la Fase Móvil a un caudal de flujo de 50 µl/min antes de introducirse en la fuente. Todos los compuestos se optimizan en primer lugar utilizando la Fase Móvil A y B (A 50% y B 50%), y, siendo necesario, utilizando la Fase Móvil C y D (también con una composición 50:50). Los parámetros optimizados, que incluyen polaridad, transición de SRM y energía de colisión, se almacenan en una base de datos de Microsoft Access.

[00213] Las condiciones espectrométricas de masas obtenidas a partir de la infusión automática se utilizan para analizar muestras de incubación del ensayo de Estabilidad Metabólica. El volumen de inyección es 5 µl y el caudal de flujo es 0,8 ml/min. El gradiente utilizado se muestra en la table a continuación. Todas las muestras se inyectan con el gradiente utilizando en primer lugar la Fase Móvil A y B. Siendo necesario (por ejemplo, por razones cromatográficas), se re-inyectan muestras con el mismo gradient, pero utilizando la Fase Móvil C y D. Todos los parámetros de análisis por LC-MS/MS se capturan electrónicamente en los archivos de datos brutos.

Estabilidad metabólica - Gradiente de análisis de muestras*		
Tiempo de gradiente (min)	A % (o C%)	B% (o D%)
0,00	95	5
0,20	95	5
0,30	0	100
1,05	0	100
1,10	95	5

Estabilidad metabólica - Gradiente de análisis de muestras*		
1,50	95	5

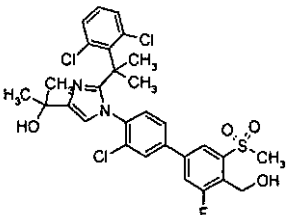
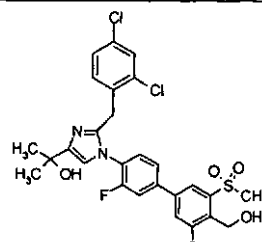
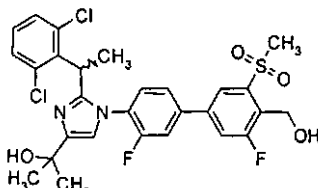
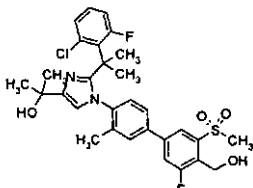
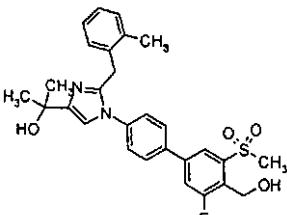
*Fase Móvil para reacción para análisis de muestras:
(A) agua 98%, acetonitrilo 2% con ácido fórmico 0,1%; (B) agua 2%, acetonitrilo 98% con ácido fórmico 0,1%; (C) hidróxido de amonio en agua 0,1%; (D) hidróxido de amonio en acetonitrilo 0,1%.

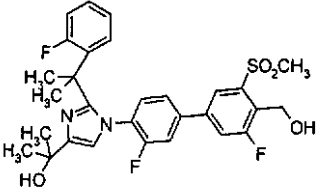
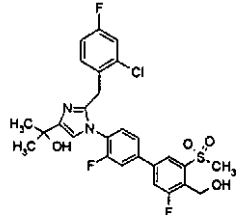
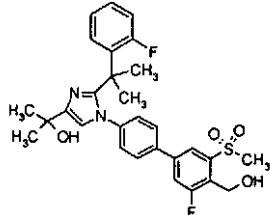
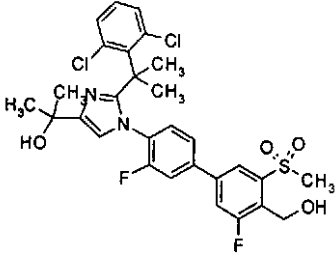
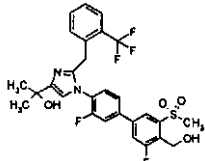
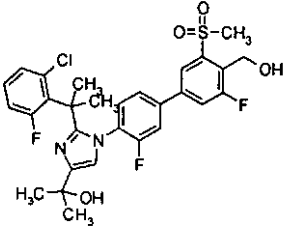
[00214] La integración de valores máximos se lleva a cabo con el software Xcalibur™. El cálculo del resto porcentual se lleva a cabo comparando las áreas de valores máximos LC-MS/MS de las muestras T_{10minutos} con aquellas de las muestras T_{0minutos} para cada compuesto.

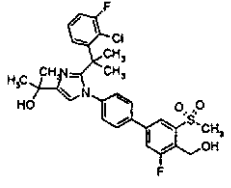
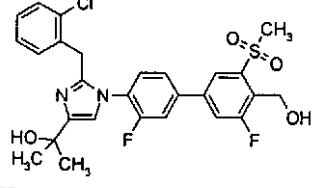
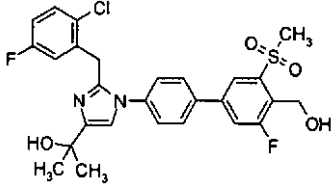
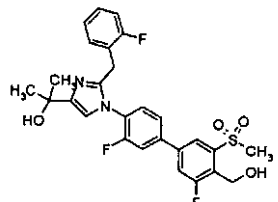
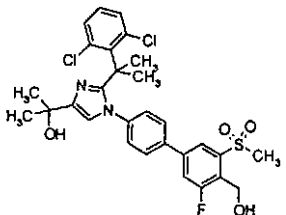
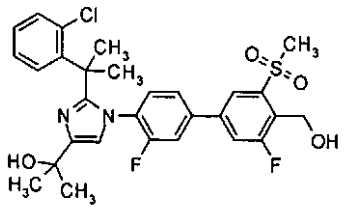
[00215] Los compuestos de la presente invención se ensayaron en el ensayo descrito inmediatamente con anterioridad y se demostró que tienen más que 80% del compuesto original permaneciendo a los 10 minutos.

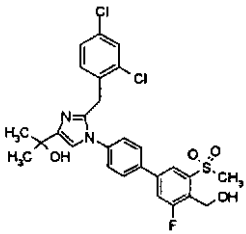
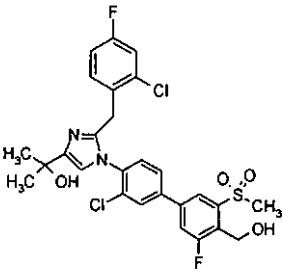
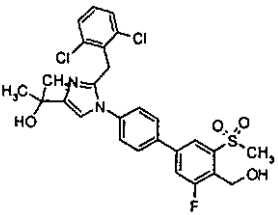
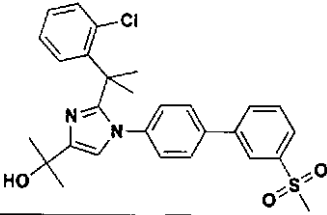
[00216] La siguiente Tabla 1 presenta los resultados del ensayo de co-transfección de LXR/LXRE que mide el EC₅₀ de LXR α y la eficacia, el ensayo de sangre total humana (hWBA) que mide la capacidad de los compuestos para unirse a LXR e inducir la expresión del gen ABCA1 relativa a un compuesto de referencia, y el ensayo de estabilidad metabólica de microsomas. Los valores de EC₅₀ se dan en rangos donde A es ≤ 100 nM, B es 101 nM a < 1000 nM y C es > 1000 nM.

Tabla 1

Estructura	N°	EC50 LXRα (nM)	Efi. LXRα (%)	hWBA hABCA1 L30 EC50 (nM)	hWBA hABCA1 L30 P Máx (%)	Microsoma humano % restante
	3	A	6	A	16	>80%
	11	C	---	A	16	>80%
	21	A	18	A	17	>80%
	2	A	10	A	18	>80%
	17	B	13	A	20	>80%

Estructura	N°	EC50 LXRα (nM)	Efi. LXRα (%)	hWBA hABCA1 L30 EC50 (nM)	hWBA hABCA1 L30 P Máx (%)	Microsoma humano % restante
	8	A	10	A	23	>80%
	14	A	15	A	24	>80%
	1	B	13	A	28	>80%
	9	A	20	A	28	>80%
	12	A	13	A	32	>80%
	7	A	15	A	33	>80%

Estructura	N°	EC50 LXRα (nM)	Efi. LXRα (%)	hWBA hABCA1 L30 EC50 (nM)	hWBA hABCA1 L30 P Máx (%)	Microsoma humano % restante
	4	A	12	A	34	>80%
	20	B	15	A	35	>80%
	19	C	---	A	35	>80%
	16	A	19	A	41	>80%
	5	A	25	A	43	>80%
	6	A	25	A	35	>80%

Estructura	N°	EC50 LXRα (nM)	Efi. LXRα (%)	hWBA hABCA1 L30 EC50 (nM)	hWBA hABCA1 L30 P Máx (%)	Microsoma humano % restante
	15	A	8	A	47	>80%
	13	A	18	A	50	>80%
	18	A	17	A	51	>80%
	Compuesto N° 19, Tabla 1, WO 2007/002563	B	38	C	55	>80%

[00217] Los datos representativos anteriores ilustran el carácter agonista parcial de LXR deseado e inesperado, la potencia aumentada en sangre total humana, la baja eficacia de LXRα y estabilidad metabólica en un ensayo microsomal hepático humano de los compuestos de la presente invención en comparación con compuestos previamente revelados en la técnica, tales como los revelados en la Publicación de PCT Publ. N° WO 2007/002563.

Ejemplo E

Potencia in Vivo e inducción máxima de ABCG1 en monos cinomolgos

[00218] Los compuestos de la presente invención se ensayaron para determinar su capacidad para inducir el ARNm para el gen ABCG1 blanco LXR en células sanguíneas cuando se administran oralmente a monos cinomolgos.

[00219] Los compuestos de ensayo se formularon en carboximetil celulosa 0,5% (CMC, Sigma) y Tween 80 2% (Sigma) por medio de trituration. Cada grupo de tratamiento contenía tres monos macho, pesando cada uno 3,0-6,0 kg al comienzo del estudio. Los compuestos de ensayo se formularon frescos cada mañana en vehículo, y los animales que habían sido privados de alimento la noche anterior se dosificaron entre las 7 y 7:30 AM por gavaje po. Para las determinaciones de los valores de referencia del ARNm de células sanguíneas, se recolectó 1 ml de sangre venosa en un tubo de ensayo recubierto en seco con EDTA y se agregaron 1 volumen de Tampón Fosfato Salino de Dulbecco sin calcio o magnesio y 2 volúmenes de Solución de Lisis para Purificación de Ácido Nucleico (Applied Biosystems, Inc.). Las muestras se congelaron a -80°C antes del aislamiento y análisis del ARN. Los compuestos de ensayo se dosificaron siguiendo la recolección de muestras de valores de referencia. 5 horas después de la dosificación, se recolectó sangre venosa y se procesó de acuerdo con lo presentado con anterioridad para las determinaciones del ARN. También se recolectó un adicional de 0,5 ml de sangre

que se analizó para las concentraciones en plasma del compuesto.

[00220] *Aislamiento de ARN.* Se dejó descongelar muestras congeladas a temperatura ambiente, y luego se colocaron sobre hielo. El ARN total se aisló con el ABI 6100 utilizando un protocolo pre-cargado de acuerdo con las instrucciones del fabricante (ABI Manual #4332809 Rev. B).

[00221] *Síntesis de ADNc y reacciones Q-PCR.* Se utilizó el Kit de Síntesis de ADNc qScript de Quanta Biosciences, Inc. para generar ADNc de primera hebra a partir de cada muestra de ARN total. Se llevaron a cabo reacciones de 20 µl en placas de PCR de 96 pocillos Eppendorf AG twin-tec en un MJ Research, Inc. modelo PTC-200 DNA Engine. Aproximadamente, se utilizaron 500 ng de ARN total para cada reacción. Las reacciones estaban compuestas como sigue: 4 µl de Mezcla de Reacción q-Script 5X más 3-5 µl de agua libre de nucleasa más 1 µl de Transcriptasa Reversa q-Script más 10-12 µl de entrada de ARN. Luego de la mezcla, las reacciones se centrifugaron a 3750 rpm durante 2 minutos a temperatura ambiente y se operaron con un protocolo "q-Script" (25°C durante 5 minutos, seguido por 42°C durante 30 minutos, y luego 85°C durante 5 minutos) en termociclador MJ Research. Cada reacción se diluyó con 30 µl de agua libre de nucleasa y se utilizó inmediatamente para Q-PCR SYBR-green o se almacenó a -20°C. Las reacciones por Q-PCR SYBR-Green se llevaron a cabo como sigue. Se prepararon mezclas de reacción para el gen blanco LXR, ABCG1, y la proteína ribosomal L30 del gen de normalización estándar interno utilizando sets de

cebadores hacia adelante/hacia atrás validados [ABCG1 (X-Mmul-ABCG1-F1 y X-Mmul-ABCG1-R1); proteína ribosomal L30 (SYBR-hL30-F1 y SYBR-hL30-R1)]. La información de secuencias de estos sets de cebadores se obtuvieron a partir del Sitio Web "Primer Bank" (<http://pga.mgh.harvard.edu/primerbank/index.html>) para L30 (Primer Bank # 4506631a1), y a partir de Exelixis, Inc. (South San Francisco, California, USA) para ABCG1 (Mmul ABCG1.TaqMan F1/R1).

[00222] Secuencias cebadoras

Mmul ABCG1.TaqMan.F1 5'-ACGCAGACAGCACTGGTGAA-3'

Mmu1 ABCG1.TaqMan.R1 5'-CTTCCCTCCACCTGGAACCT-3'

hL30-F1 5'-GCTGGAGTCGATCAACTCTAGG-3'

hL30-R2 5'-CCAATTTGCTTTGCCTTGTC-3'

[00223] Las reacciones por SYBR-Green se agruparon como sigue. Por reacción, se mezclaron 10 µl de Supermezcla Green 2X PowerSYBR® (Applied Biosystems Catalog # 4367659) más 2 µl de Mezcla para Cebadores Hacia Adelante/Hacia Atrás Específica para Genes 10 µM (la concentración final de los cebadores es de 500 nM cada uno) más 4 µl de agua junto con 4 µl de reacción a TA diluida. Las mezclas de reacción se centrifugaron a 3750 rpm durante 2 minutos a temperatura ambiente y se operaron en un Applied Biosystems modelo 7900HT SDS-Taqman System.

[00224] Cálculo de las cantidades relativas de ARNm, y potencias y actividades máximas in vivo del compuesto. La cantidad relativa de ARNm ABCG1 se calculó utilizando el segundo método Ct derivado comparative ($2^{-\Delta\Delta Ct}$). La cuantificación se obtuvo luego de la normalización al ARNm

de la proteína ribosomal L30. Cada muestra se ensayó por duplicado y el Ct promedio se utilizó para los cálculos.

[00225] *Cálculo de la potencias in vivo del compuesto en monos cinomolgos.* La concentración del compuesto de ensayo en plasma de cada individuo animal 5 horas después de la dosificación se trazó vs. la inducción multiplicada vs. el valor de referencia del ARNm de ABCG1 en células sanguíneas para cada animal 5 horas después de la dosificación para todos los grupos de dosis. Se incluyeron datos de todos los grupos de dosis en el mismo gráfico para cada compuesto. La potencia in vivo (EC_{50}) y la inducción máxima del ARNm ABCG1 para cada compuesto se determinó por medio de una curva de ajuste no lineal utilizando una ecuación de respuesta a dosis sigmoidal (software Graphpad Prism 4.03).

[00226] *Cuantificación de las concentraciones de compuesto en plasma por medio de LC/MS/MS.* Los siguientes son detalles de la cromatografía líquida con los métodos bioanalíticos basados en espectrometrías de masas en tándem (LC/MS/MS) utilizado para cuantificar los compuestos de ensayo en plasma de monos cinomolgos.

[00227] El análisis por medio de LC/MS/MS del compuesto de ensayo se llevó a cabo contra una curva estándar que oscilaba de 1 a 5000 nM. Las curvas estándares se ajustaron con una regresión lineal pesada por raíz cuadrada recíproca ($1/x^2$). Los estándares se analizaron en replicados únicos. Se prepararon muestras para control de calidad en matriz biológica en blanco a 3 concentraciones dentro del rango de la curva estándar y se analizaron como replicados dentro de cada grupo analítico. Las

concentraciones determinadas de más que 75% de los QC estaban dentro del 20% de sus valores nominales.

[00228] La preparación de muestras se llevó a cabo en manipuladores de líquidos automáticos Janus de 8 puntas y Janus Mini de 96 puntas. Se trataron alícuotas (50 µl) de la matriz biológica (plasma) a partir de estudios in vivo y muestras de QC estándar con 1 M de carbonato de amonio en agua pH 9,2 no ajustado (50 µl) que contenía 200 nM de dos estándares internos (IS), seguido por 300 µl de metil t-butyl éter (MTBE) y se particionaron por medio de extracción líquida-líquida (LLE) utilizando cuarenta repeticiones de punta rellenado-expelido durante aproximadamente 3 minutos. Luego, las capas acuosas y orgánicas se centrifugaron durante 2 minutos a 3900 rpm. El solvente de extracción de la capa orgánica superior MTBE (250 µl) se transfirió a otra placa limpia de 96 pocillos y se colocó en un evaporador de nitrógeno durante 15 minutos a 40°C a sequedad. Se utilizaron alícuotas (100 µl) para reconstituir los extractos secos con la Fase Móvil que consistía en acetonitrilo/agua 1:1. En primer lugar, se inyectó una alícuota de 10 µl sobre la columna de extracción de cromatografía líquida de alto rendimiento Turboflow, luego se eluyó sobre una segunda columna de cromatografía líquida de alto rendimiento para el análisis basado en LC/MS/MS.

[00229] El sistema de LC utilizado para todos los análisis fue un sistema de HPLC Aria TX-2 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) que consistía en 8 bombas LC10AD Shimadzu con 2 Controladores de Sistema SCL-10AVP (Columbia, MD, USA) y un automuestreador de brazo dual CTC

Analytics HTS PAL (Switzerland) equipado con un ducto refrigerante que mantiene las muestras a 10°C durante el análisis. La columna de extracción en línea de HPLC fue un polímero mezclado Ciclones-P (0,5 x 50 mm, partícula 50 µm, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) mantenido a temperatura ambiente. La columna analítica C18 de HPLC fue una XBridge C18 (2,1 mm x 50 mm, partícula 5 µm, Waters Corporation, Milford, MA, USA) mantenida a temperatura ambiente. La Fase Móvil, que consistía en ácido fórmico en agua 0,1% (A) y ácido fórmico en acetonitrilo 0,1% (B), se administró a un caudal de flujo de 1,5 ml/min a la columna de extracción en línea de HTLC y a 0,5 ml/min a la columna analítica C18 de HPLC. Estos caudales de flujo cambian durante el paso de transferencia entre 0,5 y 1,0 minuto. Se registraron los tiempos para los compuestos de ensayo y los estándares internos. El tiempo total del análisis fue 5,0 minutos. Los gradientes se resumen en las siguientes tablas.

Gradiente en fase móvil para la columna analítica XBridge C18 de HPLC

Tiempo (min)	A %	B %	Caudal de flujo (ml/min)	Curva
0 (Inicial)	95	5	0,5	isocrática
0,50	95	5	0,3	isocrática
1,00	95	5	0,3	isocrática
1,10	95	5	0,5	isocrática
2,00	5	95	0,5	lineal
2,50	5	95	0,5	isocrática
2,60	95	5	0,5	paso

**Gradiente en fase móvil para la columna analítica
XBridge C18 de HPLC**

Tiempo (min)	A %	B %	Caudal de flujo (ml/min)	Curva
Gradiente en fase móvil para la columna de Ciclones-P de extracción en línea para HTLC				

Tiempo (min)	A %	B %	Caudal de flujo (ml/min)	Curva
0 (Inicial)	100	0	1,5	isocrática
0,50	100	0	0,2	isocrática
1,00	100	0	0,2	isocrática
1,10	0	100	1,5	paso
2,00	0	100	1,5	isocrática
2,10	50	50	1,5	paso
2,50	50	50	1,5	isocrática
2,60	100	0	1,5	paso

[00230] El espectrómetro de masas utilizado para todos los análisis fue un espectrómetro de masas en tándem Finnigan Quantum Ultra (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) equipado con una interfaz de electroaspersión calentada operando en modos de ionización positiva y negativa. Se utilizó nitrógeno ultra-alta-pureza (UHP) como los gases de impulsión y auxiliares en caudales de flujo de 3792 hPa para los de impulsión y 25 unidades para los auxiliares. La temperatura de desolvatación fue de 350°C y la temperatura de fuente fue de 350°C. La detección de cada analito se logró a través de monitoreos de reacción seleccionados (SRM). Se utilizó el modo de ionización positiva para cuantificar el compuesto de ensayo y el estándar interno. Se mantuvo argón UHP a una presión de $1,5 \times 10^{-3}$ en la celda de colisión de doble cuadrupol. Se

registraron las transiciones monitoreadas para un compuesto de la presente invención y su estándar interno.

[00231] Se muestran en la Tabla 2 a continuación la potencia in vivo de los compuestos de ensayo en monos cinomolgos, y la inducción máxima de ABCG1 derivada de los gráficos de concentración de compuesto en plasma a 5 horas de la dosificación vs. inducción multiplicada de ARNm a 5 horas de la dosificación.

Tabla 2

Compuesto	EC ₅₀ ± S.E. (nM)	Inducción máxima de
		ABCG1 (multiplicada vs. valor de referencia ± S.E.)
Compuesto N° 19, Tabla 1, WO 2007/002563	630 ± 168	12,4 ± 1,8
Ejemplo 4 Presente Invención	141 ± 53	5,9 ± 0,8
Ejemplo 9 Presente Invención	11 ± 6	8,9 ± 0,9

[00232] Los Ejemplos 4 y 9 de la presente invención son aproximadamente cuatro y sesenta veces más potentes que un compuesto conocido en la técnica luego de la dosificación en monos cinomolgos. En forma similar, los Ejemplos 4 y 9 inducen el ARNm de ABCG1 en sangre a un máximo de aproximadamente seis y nueve veces en comparación con aproximadamente doce veces para un compuesto conocido en la técnica demostrando así la actividad parcial de LXR en sangre de monos cinomolgos.

[00233] Se comprende que los ejemplos y realizaciones descriptos en la presente tienen únicamente

propósitos ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios serán sugeridos por los mismos a aquellos con experiencia en la técnica y que dichos cambios y modificaciones han de incorporarse dentro del espíritu y ámbito de esta solicitud y del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en la presente se incorporan en la presente como referencia para todo propósito.

- Reivindicaciones
en Español
- Resumen

)

(

●

)

○

●

)

Reivindicaciones

1. Un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, seleccionado de:

Nº	Nombre
1	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
2	2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
3	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
6	2-(2-(2-(2-Cloro-fenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-hidroximetil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)-propan-2-ol;
7	2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
8	2-(1-(3,3'-Difluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-2-[2-(2-fluorofenil)propan-2-il]-1H-imidazol-4-il)-propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
10	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)[(¹³ CD ₃) ₂]propan-2-ol;

Nº	Nombre
11	2-(2-(2,4-diclorobencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
12	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
13	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
14	2-(2-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
15	2-(2-(2,4-diclorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
16	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
17	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-metilbencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
18	2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
19	2-[2-(2-Cloro-5-fluoro-bencil)-1-(3'-fluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol;
20	2-[2-(2-Cloro-bencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol; o
21	2-{2-[1-(2,6-diclorofenil)etil]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol.

2. El compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, de la reivindicación 1 seleccionado de:

Nº	Nombre
----	--------

1	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
2	2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
3	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
6	2-(2-(2-(2-Cloro-fenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-hidroximetil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)-propan-2-ol;
7	2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
8	2-(1-(3,3'-Difluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-2-[2-(2-fluorofenil)propan-2-il]-1H-imidazol-4-il)-propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
10	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)[(¹³ CD ₃) ₂]propan-2-ol; o
21	2-{2-[1-(2,6-diclorofenil)etil]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol.

3. El compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, de la reivindicación 1 seleccionado de:

N°	Nombre
11	2-(2-(2,4-diclorobencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
12	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
13	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
14	2-(2-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
15	2-(2-(2,4-diclorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
16	2-(1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
17	2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-metilbencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
18	2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
19	2-[2-(2-Cloro-5-fluoro-bencil)-1-(3'-fluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol; o
20	2-[2-(2-Cloro-bencil)-1-(3,3'-difluoro-4'-hidroximetil-5'-metansulfonil-bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-propan-2-ol.

4. El compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, de la reivindicación 1 seleccionado de:

N°	Nombre
----	--------

3	2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
4	2-(2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
5	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
9	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
10	2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)[(¹³ CD ₃) ₂]propan-2-ol; o
21	2-(2-[1-(2,6-diclorofenil)etil]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol.

5. Un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, que es 2-(1-(3-cloro-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol.

6. Un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, que es 2-(2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol.

7. Un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, que es 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol.

8. Un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, que es 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol.

9. Un compuesto, isótopo, o sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, que es 2-{2-[1-(2,6-diclorofenil)etil]-1-[3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol.

10. Una composición que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico.

11. Un método para tratar una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un sujeto necesitado de dicho tratamiento una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, donde la enfermedad o trastorno es aterosclerosis, resistencia a insulina, osteoartritis, apoplejía, hiperglicemia, dislipidemia, psoriasis, arrugamiento de la piel relacionado con la edad y la exposición a rayos UV, diabetes, cáncer, enfermedad de Alzheimer, inflamación, trastornos inmunológicos, trastornos de los lípidos, obesidad, degeneración macular, afecciones caracterizadas por una función de barrera epidérmica perturbada, afecciones de diferenciación perturbada o proliferación en exceso de la epidermis o membrana mucosa, o trastornos cardiovasculares.

12. El método de la reivindicación 11 donde la enfermedad o trastorno es aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer o dislipidemia.

13. El método de la reivindicación 11 donde la enfermedad o trastorno es aterosclerosis.

14. El método de la reivindicación 11 donde la enfermedad o trastorno es diabetes.

15. El método de la reivindicación 11 donde la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer.

Resumen de la revelación

Se revelan compuestos de la invención, sales aceptables para uso farmacéutico, isómeros, o profármacos de los mismos, que son útiles como moduladores de la actividad de los receptores hepáticos X (LXR). También se revelan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos para utilizar los mismos.

-Informe de
' Búsqueda internacional
en Inglés

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
Greenfield, Michael S.
MCDONNELL BOEHNNEN HULBERT & BERGHOFF LLP
300 South Wacker Drive Suite 3100
Chicago IL 60606
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

DOCKETED
JUN 09 2011

DUE: _____
BY: *AZ*

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference: 09-651-WO	Date of mailing (day/month/year) 7 June 2011 (07-06-2011)
International application No. PCT/US2010/036211	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below International filing date (day/month/year) 26 May 2010 (26-05-2010)
Applicant EXELIXIS, Inc.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):
When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.
Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.62.70
For more detailed instructions, see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraphs 9.004 - 9.011.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to any protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before completion of the technical preparations for international publication (Rules 90b/s.1 and 90b/s.3).

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer PFAU, Andrea Tel: +49 (0)89 2399-6731
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.
09-651-WO				
International application No.	International filing date (day/month/year)	(Earliest) Priority Date (day/month/year)		
PCT/US2010/036211	26/05/2010	28/05/2009		
Applicant				
EXELIXIS, Inc.				

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.8bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

IN. NATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/036211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D233/64 A61K31/4164 A61P3/00
ADD.

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)

~~067D~~

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/002563 A1 (EXELIXIS INC [US]; BUSCH BRETT B [US]; FLATT BRENTON T [US]; GU XIAO H) 4 January 2007 (2007-01-04) cited in the application claim 1 page 230 examples	1-15
A	WO 2008/073825 A1 (EXELIXIS INC [US]; BOREN BRANT CLAYTON [US]; BUSCH BRETT B [US]; GU XI) 19 June 2008 (2008-06-19) claim 1 page 335 - page 336 examples	1-15



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

- *X* 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
- *Y* 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 2011

Date of mailing of the international search report

07/06/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Miniejew, Catherine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/036211

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007002563 A1	04-01-2007	AR 054521 A1	27-06-2007
		AR 054522 A1	27-06-2007
		AU 2006261841 A1	04-01-2007
		AU 2006261845 A1	04-01-2007
		BR ~~PI0613287 A2~~	~~16-03-2011~~
		CA 2613517 A1	04-01-2007
		CA 2613522 A1	04-01-2007
		EP 1910307 A1	16-04-2008
		EP 1910308 A1	16-04-2008
		JP 2008543970 T	04-12-2008
		JP 2008543971 T	04-12-2008
		KR 20080039381 A	07-05-2008
		KR 20080028964 A	02-04-2008
		NZ 564916 A	31-03-2011
		PE 01872007 A1	09-03-2007
		PE 01052007 A1	06-02-2007
		SG 162804 A1	29-07-2010
WO 2008073825 A1	19-06-2008	US 2010075964 A1	25-03-2010
		WO 2007002559 A1	04-01-2007
		AU 2007333194 A1	19-06-2008
		CN 101679297 A	24-03-2010
		EP 2121621 A1	25-11-2009
		JP 2010512342 T	22-04-2010
		KR 20090094125 A	03-09-2009
		US 2010069367 A1	18-03-2010

PATENT COOPERATION TREATY

DOCKETED

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

JUN 09 2011

DUE:

9-7-11

BY:

AB

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2010/036211International filing date (day/month/year)
26.05.2010Priority date (day/month/year)
28.05.2009International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D233/64 A61K31/4164 A61P3/00Applicant
EXELIXIS, Inc.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Minlejew, Catherine

Telephone No. +49 89 2399-4880



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/036211

Box No. I Basis of the opinion

1. ~~With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:~~

- ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
- 2. ☐ 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 43bis.1(a))
- 3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
- 4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
- 5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/036211

Reference is made to the following documents:

D1 WO 2007/002563 A1 (cited in the application)

D2 WO 2008/073825 A1

D1 discloses liver X receptors (LXRs) modulators.

D2 discloses LXRs and Farnesoid X receptors modulators.

Subject-matter

The present application claims specific compounds (claim 1) which are LXRs modulators.

Re Item V.

V.1. Patentability

Claims 11-15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

V.2. Novelty

The subject-matter of the claims is considered as being novel (Article 33(2) PCT).

D1 and D2 disclose generally but not specifically the present compounds. Therefore, the present compounds can be regarded as being a novel selection from D1 and D2. The closest prior art compounds are disclosed in D1. The essential difference to the examples of D1 seems to reside in the presence of a fluoro atom in meta of the methylsulfonyl group.

V.3. Inventive step

D1 is regarded as being the closest prior art to the present-subject-matter. It discloses derivatives having the same properties as the present compounds.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/036211

In view of the information provided in the description (pages 55-65), it can be assumed that the problem of providing alternative LXRs modulators has been solved. However, ~~as the present compounds are a novel selection from D1, they are considered as~~ being obvious alternatives to the known compounds.

Therefore, the technical problem underlying the present application is seen in the provision of further LXRs modulators having unexpected properties over the closest prior art compounds.

It is shown in the description that the present compounds are more potent LXRs inhibitors than compound No.19 of D1 (tables 1 and 2). However compound No.18 of D1 seems to be a more appropriate comparative compound because it is, as the present compounds, also substituted by hydroxymethyl in ortho of the methylsulfonyl group (what is not the case of compound No.19 of D1). In order to support an inventive step, comparative test must be carried out between the closest prior art compounds having the maximum structural similarity with the claimed compounds, such that the effect is shown to have its origins in the distinguishing feature of the claimed invention i.e. the presence of the fluoro atom. In the absence of comparative test results with compound No.18 of D1 or other appropriate information, it is not possible to decide whether the above technical problem has been solved or not. Consequently, the present application does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

C

O

●

C

(

●

C

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Greenfield, Michael B. MCDONNELL BOEHNEN HULBERT & BERGHOFF LLP 300 South Wacker Drive Suite 3100 Chicago, IL 60606 Estados Unidos de América	PCT NOTIFICACIÓN DE REMISIÓN DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Y DE LA OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL, O LA DECLARACIÓN (Norma 44.1 del PCT) Fecha de remisión (día/mes/año) 7 de junio de 2011 (7/06/2011)
Referencia de archivo del Solicitante o Agente 09-651-WO	PARA OTROS TRAMITES Véanse los párrafo 1 y 4 a continuación
Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2010/036211	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 26 de mayo de 2010 (26/5/2010)
Solicitante: EXELIXIS, Inc.	
1. [x] Por la presente se notifica al solicitante que el informe de búsqueda internacional y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se han establecido y se transmiten con la presente: Presentación de modificaciones y testimonio conforme a la Cláusula 19. El solicitante tiene derecho, si lo desea, de modificar las reivindicaciones de la solicitud de patente	

internacional (véase la Norma 46):

¿Cuándo? El plazo para presentar dichas modificaciones es normalmente de 2 meses desde la fecha de transmisión del Informe de Búsqueda Internacional.

¿Dónde? Directamente a la Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin de Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)338-8270

Para obtener instrucciones más detalladas, véanse las notas en la página adjunta.

2. [] Por la presente se notifica al solicitante que no se establecerá informe de búsqueda internacional y que la declaración conforme al Artículo 17(2)(a) a tal efecto y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se transmiten con la presente.

3. [] Con respecto la protesta contra el pago de (un) arancel(es) adicionales conforme a la Norma 40.2, se notifica al solicitante que:

[] la protesta así como la resolución sobre ella ha sido transmitida a la Oficina Internacional junto con el pedido del solicitante de remitir los textos de la protesta y de la resolución sobre ella a las Oficinas designadas.

[] aún no ha habido resolución sobre la protesta; el solicitante será notificado en cuanto haya una resolución.

4. Recordatorios:

Poco después de los **18 meses** desde la fecha de prioridad, la Oficina Internacional publicará la solicitud de patente internacional. Si el solicitante desea impedir o postergar la publicación, un escrito de retiro de la solicitud de patente internacional, o de la reivindicación de prioridad, deberán ser presentados ante la Oficina Internacional según lo previsto en las Normas 90bis.1 y 90bis.3, respectivamente, antes de la finalización de los preparativos técnicos para la publicación internacional.

El solicitante podrá presentar ante la Oficina Internacional observaciones en forma informal acerca de la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional. La Oficina Internacional remitirá una copia de esas observaciones a todas las oficinas designadas a menos que se haya establecido o se deba establecer un informe del examen preliminar internacional. Estas observaciones también estarían disponibles para el público pero no con anterioridad al vencimiento del plazo de 30 meses des de la fecha de

prioridad.

Dentro de los **19 meses** desde la fecha de prioridad, deberá presentarse un pedido de examen preliminar internacional si el solicitante desea postergar el ingreso en la fase nacional hasta los 30 meses desde la fecha de prioridad (en algunas Oficinas más); de lo contrario el solicitante deberá, dentro de los 20 meses, realizar los trámites previstos para el ingreso en la fase nacional ante aquellas Oficinas designadas.

Con respecto a las demás Oficinas designadas, el plazo de 30 meses (o con posterioridad) será aplicable aún cuando no se presente ningún pedido dentro de los 19 meses.

Véase el Anexo al Formulario PCT/IB/301 y, para detalles acerca de los plazos aplicables, Oficina por Oficina, véase la Guía del Solicitante de PCT, Volumen II, Sedes Nacionales y el sitio de Internet de la WIPO.

Nombre y domicilio para correspondencia de la Autoridad de Búsqueda Internacional Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (31-70) 340-2040 Fax: (31-70) 340-3016	Funcionario Autorizado: PFAU, Andrea Tel: +49 (0)89 2399-6731
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Cláusula 18 y Normas 43 y 44 del PCT)

Referencia de Archivo del Solicitante o agente: 09-651-WO	PARA REALIZAR OTROS TRAMITES	Véase Notificación de Transmisión de Informe de Búsqueda Internacional (Formulario PCT/ISA/220) y, si fuere aplicable, del punto 5 más abajo.
Solicitud Internacional No: PCT/US2010/036211	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año): 26/05/2010	Fecha de Prioridad (Más antigua) (día/mes/año): 28/05/2009
Solicitante: EXELIXIS, Inc.		
Este informe de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante conforme a la Cláusula 18. Se transmite una copia del mismo a la Oficina Internacional. Este informe de búsqueda internacional consta de <u>3</u> páginas. [X] Está acompañado asimismo de una copia de cada documento de arte previo citado en el informe		

1. Fundamento de Informe

a. Con respecto al **idioma**, la búsqueda internacional se llevó a cabo basada en:

☒ la solicitud internacional en el idioma en que ésta se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de la traducción provista para los fines de la búsqueda internacional (Normas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional se ha establecido tomando en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada o notificada por a esta Autoridad conforme a la Norma 91 (Norma 43.6bis(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos** revelada en la solicitud internacional, véase el Casillero N° I

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones se consideraron no buscables** (Véase Casillero N° II)

3. ☐ **Falta Unidad de Invención** (Véase Casillero N° III).

4. Con respecto al **título**:

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad como sigue:

5. Con respecto al **resumen**:

☒ el texto es aprobado como lo presentó el solicitante

☐ el texto ha sido establecido, conforme a la Norma 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Casillero N° IV. El Solicitante puede, dentro de un mes desde la fecha de remisión de este informe de búsqueda internacional, presentar comentarios ante esta Autoridad.

6. Con respecto a los **dibujos**,

a. La Lámina de dibujos que se publicará con el resumen es: Figura No. ____.

☐ sugerida por el Solicitante

☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a que el Solicitante no sugirió una Figura.

☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a que ésta es la figura que mejor caracteriza a la invención

b. ☐ No se debe publicar ninguna de las figuras con el resumen.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional N° PCT/US2010/036211
A. Clasificación de la Materia: INV. C07D233/64 A61K31/4164 A61P3/00 ADD De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional e IPC.	
B. CAMPOS DE BÚSQUEDA	
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación) C07D	
Documentación buscada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos de búsqueda:	
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda usados): EPO-Internal, BEILSTEIN Data	

C. Documentos Considerados Relevantes		
Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
X	WO 2007/002563 A1 (EXELIXIS INC [US]; BUSCH BRETT B [US]; FLATT BRENTON T [US]; GU XIAO H) 4 de enero de 2007 (4-01-2007) Citada en la solicitud de patente Reivindicación 1 Página 230 Ejemplos	1-15
A	WO 2008/073825 A1 (EXELIXIS INC [US]; BOREN BRANT CLAYTON [US]; BUSCH BRETT B [US]; GU XI) 19 de junio de 2008 (19-06-2008) reivindicación 1 página 335 - página 336 ejemplos	1-15
[] Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C. [x] Véase el anexo de familia de patentes		
* Categorías especiales de "T": documento posterior documentos citados: publicado con posterioridad a		

"A": documento que define el la fecha de presentación estado general del arte que no internacional o a la fecha de se considera de particular prioridad y que no está en relevancia conflicto con la solicitud

"E": documento anterior pero pero citado para comprender un publicado en la fecha de principio o teoría que presentación internacional o sustenta la invención.

con posterioridad a ella. "X": documento de particular

"L": documento que puede relevancia: la invención arrojar dudas sobre la reivindicada no puede reivindicación de prioridad o considerarse nueva o no puede que se cita para establecer la considerarse que implica un fecha de publicación de otra paso inventivo cuando el cita o por otra razón especial documento se toma solo.

(especificada). "Y": documento de particular

"O": documento que refiere a relevancia: la invención una revelación oral, uso, reivindicada no puede exhibición u otro medio. considerarse que implica un

"P": documento publicado antes paso inventivo cuando el de la fecha de presentación documento se combina con otro internacional pero con u otros documentos, siendo posterioridad a la fecha de dicha combinación obvia para prioridad reivindicada. un experto en el arte.

"&": documento miembro de la

misma familia de patentes.	
Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional	Fecha de envío del informe de búsqueda internacional
3 de mayo de 2011	6/07/2011
Nombre y domicilio para Funcionario Autorizado correspondencia de la ISA/Miniejew, Catherine	
Oficina de Patentes Europea,	
P.B. 5818 Patentlaan 2	
NL-2280 HV Rijswijk	
Tel: (+31-70) 340-2040	
Tx 31 651 epo nl	
Fax (+31-70) 340-3016	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información sobre miembros de familia de patentes		Solicitud Internacional N° PCT/US2010/036211	
Documento de patente citado en informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2007002563 A1	4-01-2007	AR 054521 A1	27-06-2007
		AR 054522 A1	27-06-2007
		AU 2006261841 A1	04-01-2007
		AU 2006261845 A1	04-01-2007
		BR PI0612287 A2	15-03-2011
		CA 2613517 A1	04-01-2007
		CA 2613522 A1	04-01-2007
		EP 1910307 A1	16-04-2008
		EP 1910308 A1	16-04-2008
		JP 2008543970 T	04-12-2008
		JP 2008543971 T	04-12-2008
		KR 20080039381 A	07-05-2008
		KR 20080028964 A	02-04-2008
		NZ 564916 A	31-03-2008
		PE 01872007 A1	09-03-2007
		PE 01052007 A1	06-02-2007

	SG 162804 A1	29-07-2010
	US 2010075964 A1	25-03-2010
	WO 2007002559 A1	04-01-2007
WO 2008073825 A1 19-06-2008	AU 2007333194 A1	19-06-2008
	CN 101679297 A	24-03-2010
	EP 2121621 A1	25-11-2009
	JP 2010512342 T	22-04-2010
	KR 20090094125 A	03-09-2009
	US 2010069367 A1	18-03-2010

Formulario PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (abril de 2005)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Véase formulario PCT/ISA/220		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Norma 43bis.1 del PCT) Fecha de remisión (día/mes/año) Véase formulario PCT/ISA/220 (página 2)	
Referencia de archivo del Solicitante o Agente Véase formulario PCT/ISA/220		PARA OTROS TRAMITES Véase el párrafo 2 más abajo	
Solicitud Internacional No. PCT/US2010/036211	Fecha de Presentación internacional (día, mes, año) 26-05-2010	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28-05-2009	
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC INV. C07D233/64 A61K31/4164 A61P3/00			
Solicitante EXELIXIS, Inc.			

1. Esta opinión escrita contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

☒ Casillero N° I. Fundamento del informe

☐ Casillero N° II. Prioridad

☐ Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

☐ Casillero N° IV. Falta de unidad de invención

☒ Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

☐ Casillero N° VI. Ciertos documentos citados

☐ Casillero N° VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional

☐ Casillero N° VIII. Ciertas Observaciones sobre la solicitud internacional

2. OTRAS MEDIDAS

Si se presenta un pedido de informe preliminar internacional, esta opinión se considerará como la opinión escrita de la Autoridad de Examen de Búsqueda Internacional ("IPEA") excepto que ésta no corresponda cuando el solicitante elige una Autoridad diferente de ésta para que sea la IPEA y la IPEA elegida ha notificado a la Oficina Internacional conforme a la Norma 66.1bis(b) que la opinión escrita de esta Autoridad de

Búsqueda Internacional no se considerará así.

Si esta opinión, proporcionada anteriormente, se considera la opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una contestación escrita junto con, cuando corresponda, enmiendas, con anterioridad al vencimiento de tres meses desde la fecha de la remisión del Formulario PCT/ISA/220 o con anterioridad al vencimiento de 22 meses desde la fecha de la prioridad, la que sea posterior.

Para más opciones, véase el Formulario PCT/ISA/220.

3. Para más detalles, véase las notas al Formulario PCT/ISA/220

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: 49 89 2399-0 Fax: 49 89 2399-4465	Fecha de finalización de esta opinión Véase el formulario PCT/ISA/210	Funcionario autorizado Miniejew, Catherine Nº Telefónico: 49 89 2399-4880 Oficina de Patentes Europea
---	---	---

Formulario PCT/ISA/237 (Carátula) (julio de 2009)

OPINIÓN ESCRITA DE LA

Solicitud de Patente

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Internacional N°

PCT/US2010/036211

Casillero N° I. Fundamento de esta opinión.

1. Con respecto al **idioma**, esta opinión se ha establecido basada en:

[x] la solicitud de patente internacional en el idioma en que se presentó.

[] una traducción de la solicitud de patente internacional al _____, que es el idioma de la traducción provista para los propósitos de la búsqueda internacional (Normas 12.3 y 23.1(b)).

2. [] Esta opinión se ha establecido tomando en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada o notificada por esta autoridad conforme a la Norma 91 (Norma 43bis.1(a)).

3. Con respecto a todas las **secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** que se revelan en la solicitud de patente internacional, esta opinión se ha establecido basada en un listado de secuencias presentado o provisto:

a. (medio)

☐ en papel

☐ en forma electrónica

b. fecha de presentación/provisión

☐ en la solicitud de patente internacional presentada

☐ junto con la solicitud de patente internacional en forma electrónica

☐ con posterioridad ante esta Autoridad con propósitos de búsqueda.

4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado o provisto más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o una tabla relacionada con él, se presentaron las declaraciones requeridas de que la información de las copias posteriores o adicionales es idéntica a aquella de la solicitud presentada o no va más allá de la solicitud presentada, según corresponda.

5. Declaraciones adicionales

Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N) Sí: Reivindicaciones 1-15

NO: Reivindicaciones

Paso Inventivo (IS) Sí: Reivindicaciones

NO: Reivindicaciones 1-15

Aplicabilidad industrial (IA) Sí: Reivindicaciones 1-15

NO: Reivindicaciones:

2. Citas y Explicaciones:

Véase la página aparte

Formulario PCT/ISA/237 (abril de 2007)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD	Solicitud de Patente
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Internacional N°
(PÁGINA APARTE)	PCT/US2010/036211

Con referencia al Punto V:

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1 WO 2007/002563 A1 (citada en la solicitud de patente)

D2 WO 2008/073825 A1

D1 revela moduladores de receptores X hepáticos (LXR).

D2 revela moduladores de LXR y de receptores X Farnesoide.

Objeto

La presente solicitud de patente reivindica compuestos específicos (reivindicación 1) que son moduladores de LXR.

Con referencia al Punto V.

V.1. Patentabilidad

Las reivindicaciones 11-15 se relacionan con un objeto que esta Autoridad considera que está cubierto por la disposición de la Norma 39.1(iv) / 67.1(iv) del PCT. La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentables las reivindicaciones sobre el uso de un compuesto en un

tratamiento médico, pero puede admitir reivindicaciones sobre un producto, específicamente sustancias o composiciones para usar en un primer u otro tratamiento médico.

V.2. Novedad

Se considera que el objeto de las reivindicaciones es novedoso (Cláusula 33(2) del PCT).

D1 y D2 revelan en general pero no específicamente, los presentes compuestos. En consecuencia, los presentes compuestos se pueden considerar una selección novedosa a partir de D1 y D2. Los compuestos del arte previo más cercano se revelan en D1. La diferencia esencial con los ejemplos de D1 parece residir en la presencia de un átomo de fluro en meta del grupo metilsulfonilo.

V.3. Paso Inventivo

D1 se considera que es el arte previo más cercano al presente objeto. Revela derivados que tienen las mismas propiedades que los presentes compuestos.

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD

Solicitud de Patente

DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Internacional N°

(PÁGINA APARTE)

PCT/US2010/036211

En vista de la información provista en la descripción (páginas 55-56), se puede asumir que el problema de proveer moduladores de LXR alternativos se ha resuelto. Sin embargo, como los presentes compuestos son una selección novedosa desde D1, se los considera alternativas obvias a los compuestos conocidos.

En consecuencia, el problema técnico que subyace a la presente solicitud de patente se observa en la provisión de otros moduladores de LXR que tienen propiedades inesperadas comparados con los compuestos del arte previo.

Se demuestra en la descripción que los presentes compuestos son inhibidores de LXR más potentes que el compuesto N° 19 de D1 (tablas 1 y 2). Sin embargo, el compuesto N° 18 de D1 parece ser un compuesto comparativo más apropiado porque, como los presentes compuestos, también es sustituido por hidroximetilo en orto del grupo metilsulfonilo (que no es el caso del compuesto N° 19 de D1). Para respaldar un paso inventivo, se debe realizar un ensayo comparativo entre estos compuestos del arte previo más cercano que tienen la similitud estructural máxima con los compuestos reivindicados, de manera tal que se

demuestre que el efecto tiene sus orígenes en la característica distintiva de la invención reivindicada, es decir la presencia del átomo de fluoro. A falta de resultados de ensayos comparativos con el compuesto N° 18 de D1 y otras informaciones apropiadas, no es posible decidir si el problema técnico precedente se ha resuelto o no. En consecuencia, la presente solicitud de patente no cumple con los requisitos de la Cláusula 33(3) del PCT.

Medidas posibles con posterioridad a la recepción del informe de búsqueda internacional (ISR) y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional (WO-ISA)

Información General	Para todas las solicitudes de patentes presentadas el 1/01/2004 o con posterioridad a esa fecha la ISA competente establecerá un ISR. El mismo estará acompañado por la WO-ISA. A diferencia de la opinión escrita anterior del IPEA (Norma 66.2 del PCT), no implica que se responda a la WO-ISA, sino que se la debe tener en consideración para otras medidas de procedimientos. Este documento explica las posibilidades.
Enmienda de Cláusula 19 del PCT	Dentro de los 2 meses posteriores a la fecha reivindicaciones de remisión del ISR y la WO-ISA el conforme a la solicitante podrá presentar reivindicaciones enmendadas conforme al Artículo 19 del PCT directamente ante la Oficina Internacional de la WIPO. La reforma al PCT de 2004 no modificó este procedimiento. Para más información véase la Norma 46 del PCT así como el formulario PCT/ISA/220 y las Notas al formulario PCT/ISA/220 correspondientes.

Presentación de En principio, la WO-ISA se considerará como
pedido de examen la opinión escrita de la IPEA. Este producto,
preliminar en muchos casos, hace innecesario presentar
internacional un pedido de examen preliminar internacional.
Si el solicitante, de todos modos desea
presentar un pedido éste deberá realizarse
con anterioridad al vencimiento de 3 meses
posteriores a la fecha de remisión del
ISR/WO-ISA o 22 meses posteriores a la fecha
de prioridad, la que venza con posterioridad
(Norma 54bis del PCT). Las enmiendas conforme
al Artículo 34 del PCT se podrá presentar
ante la IPEA como anteriormente, normalmente
en forma simultánea con la presentación del
pedido (Norma 66.1 (b) del PCT).

Si se presenta el pedido de examen preliminar
internacional y no se han recibido
comentarios/enmiendas la WO-ISA será
transformada por la IPEA en un IPRP (Informe
Preliminar Internacional sobre
Patentabilidad) que simplemente reflejaría el
contenido de la WO-ISA. El pedido aún se
puede retirar (Artículo 37 del PCT).

Presentación de comentarios informales

Con posterioridad a la recepción del ISR/WO-ISA el solicitante podrá presentar comentarios informales sobre la WO-ISA directamente ante la Oficina Internacional de la WIPO. Éstos se comunicarán a las Oficinas designadas junto con el IPRP (Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad) a los 30 meses de la fecha de la prioridad. También recurra al casillero siguiente

Fin de la Fase Internacional

Al final de esta fase internacional la Oficina Internacional de la WIPO transformará la WO-ISA o, si se presentó un pedido, la opinión escrita de la IPEA en el IPRP, que luego se transmitirá junto con posibles comentarios informales a las Oficinas designadas. El IPRP reemplaza al IPRP anterior (Informe de examen preliminar internacional).

Normas del PCT relevantes y más información

Norma 43 del PCT, Norma 43bis del PCT, Norma 44 del PCT, Norma 44bis del PCT, Boletín del PCT del 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

