



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No 06-110715

54 TÍTULO "NUEVAS CIS-IMIDAZOLINAS"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL COD 233/22 A61K 31/4164

71 SOLICITANTE f Hoffmann - la Roche AG

DOMICILIO Basilea - Suiza

74 APODERADO Alicia Lloreda Ricourt TP 03215

22 BOGOTÁ, D C, 31 octubre 2006

PETITORIO



Rad: 06-110715-00000-0000
 Fee: 2006-10-31 10:31:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTE/II
 Eve: 378 FASENACIONALII
 Act 411 PRESENTACION Folios: 381

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

18/12/06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: FOTOUHI Nader, HALEY Gregory Jay, SIMONSEN Klaus B.; VU, Binh Thanh y WEBBER Stephen Evan.

Dirección: 3 Conking Street, Basking Ridge, NJ 07920; 13121 Ireland Lane, San Diego, CA 92129; Laessoeegade 75, DK-5230 Odense M, Denmark; 1 Willow Lane North Caldwell, NJ 07006 y 3531 Millikin Avenue, San Diego, CA 92122.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Dinamarca.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005046

Fecha: 10/05/05

Publicación Internacional No. WO 2005/110898 A1

Fecha: 24/11/05

⑥

Título (54)

"NUEVAS CIS-IMIDAZOLINAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 233/22

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
 US
 US

(32) Fecha

18/05/04
 01/10/04
 06/04/05

(31) Número de Solicitud

60/572,275
 60/615,534
 60/668,772

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 78.901

Fecha: 11/10/06

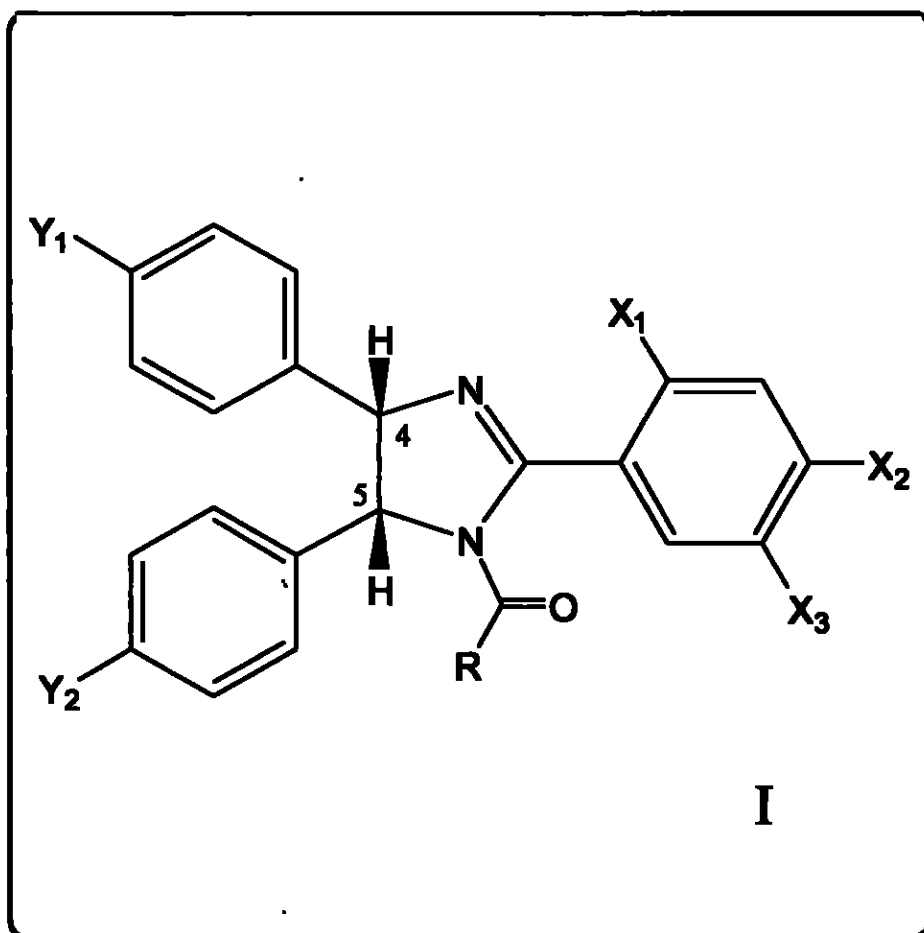
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-110715-00000-0000
Fec: 2006-10-31 18:31:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Evo: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 381

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78,901
FECHA : OCTUBRE 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643015	11/10/2006	5,280,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

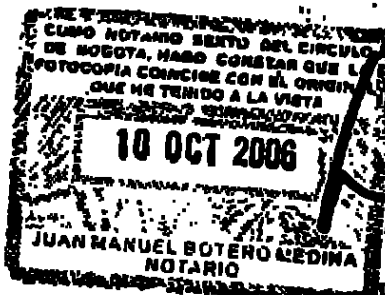
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

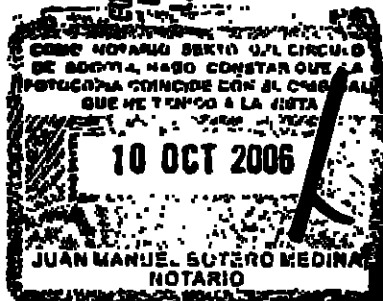
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

706A SET -3 P 12:12

Pená Uncochea
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



5
Los abajo firmados, F.H FFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

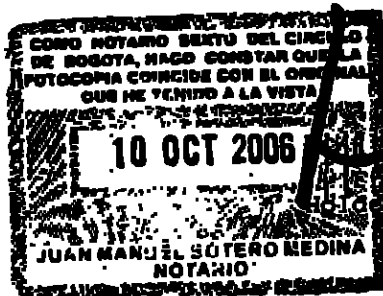
con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

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

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

Given and signed this 11th day of August 2006.
F. Hoffmann-La Roche AG

[Signature]
Idolin Klausner
Attorney of procuration

[Signature]
Denise Strebel
Mandatory

7

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Sulza
Basilea

(ss)

Switzerland
Basel

(ss)

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandato de F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y fue el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

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

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

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

Notary Public (Notario Público).

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

D. P. Kuster
Notar

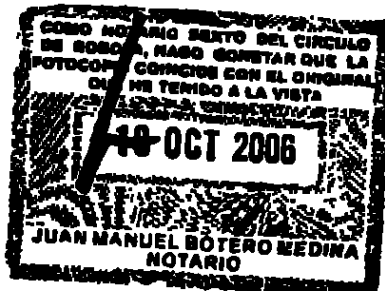
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - No. 20

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



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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document

2. is signed by *P. Vucelja*

3. in his/her function as *att. Noter*

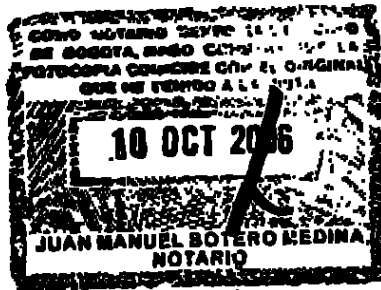
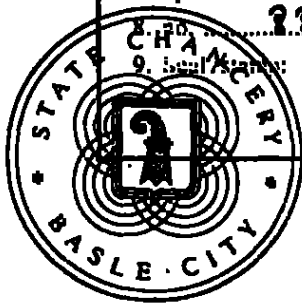
4. and certified by the seal of the *Gand*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
2835 / 11 276

8. No. 9. Seal/Stamp: 10. Signature: *[Signature]*



Ref. folios 8, 9 y 10
Extracto y Togados



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royni
Technologies S.A.
Empresas Control Management S. 2000

Expediente No		06110915	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene Arte final

8

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22214	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005046	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10/05/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 18/05/2004
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo sugirió esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo sugirió esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005046

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D233/22 C07D233/26 A61K31/4164 A61P35/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 03/051359 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 26 de Junio de 2003 (2003-06-26) Fórmula I; página 4, líneas 10-20; reivindicaciones 1, 30; ejemplos 21, 32	1-27
A	US 6 617 346 B1 (KONG NORMAN ET AL) 9 de Septiembre de 2003 (2003-09-09) citado en la solicitud	1-27
A	US 5 925 665 A (PAYARD ET AL) 20 de Julio de 1999 (1999-07-20) Fórmula I columna 3, líneas 27-29	1-27

☐ en el recuadro c se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

19 de Octubre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

26/10/2005

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Rudolf, M

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

INFORMACION ADICIONAL CONTINUACION DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla II.1

Aunque las reivindicaciones 9, 10, 16-23 están dirigidas a método de tratamiento de un organismo humano / animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo con base en los efectos alegados del compuesto / composición.

Continuación de la casilla II.2

Reivindicaciones No.: 28

La reivindicación 28 no contiene característica técnica alguna, por lo cual no es posible realizar una búsqueda significativa sobre el alcance reivindicado.

Se dirige la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones relacionadas con invenciones con respecto a las cuales no se ha establecido un reporte internacional de búsqueda, no necesitan ser el objeto de un examen internacional preliminar (Regla 66.1 (e) del PCT).

Se advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad Internacional de Examen Preliminar, normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar sobre materia para la cual no se haya realizado ninguna búsqueda. Este es el caso, independientemente de si las reivindicaciones son o no modificadas tras la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II. Si la solicitud entra en fase regional ante la EPO, se le recuerda al solicitante que debe llevarse a cabo una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver norma C-VI, 8.5 de la EPO), de tal manera que los problemas que llevaron a la declaración del Artículo 17 (2) sean superados.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005046**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 9, 10, 16-23, 28
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 9, 10, 16-23 están dirigidas a método de tratamiento de un organismo humano / animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo con base en los efectos alegados del compuesto / composición
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 28
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005046

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03051359	A	26-06-2003	AU 2002366278 A1 30-06-2003
		BR 0215157 A 19-10-2004	
		CA 2469187 A1 26-06-2003	
		CN 1606439 A 13-04-2005	
		EP 1458380 A1 22-09-2004	
		JP 2005511766 T 28-04-2005	
US 6617346	B1	09-09-2003	NONE
US 5925665	A	20-07-1999	AT 189816 T 15-03-2000
		AU 719145 B2 04-05-2000	
		AU 4765297 A 11-06-1998	
		BR 9706126 A 18-05-1999	
		CA 2223541 A1 04-06-1998	
		CN 1186074 A 01-07-1998	
		DE 69701307 D1 23-03-2000	
		DE 69701307 T2 14-09-2000	
		DK 846688 T3 17-07-2000	
		EP 0846688 A1 10-06-1998	
		ES 2145563 T3 01-07-2000	
		FR 2756560 A1 05-06-1998	
		GR 3032715 T3 30-06-2000	
		HK 1011207 A1 17-01-2003	
		HU 9702341 A2 28-07-1998	
		JP 10168065 A 23-06-1998	
		NO 975591 A 05-06-1998	
		NZ 329312 A 28-07-1998	
		PL 323515 A1 08-06-1998	
		PT 846688 T 31-05-2000	
		ZA 9710918 A 15-06-1998	

/5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 22214	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/005046	International filing date (day/month/year) 10/05/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/05/2004
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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 5 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ 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 II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005046

14

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/22 C07D233/26 A61K31/4164 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/051359 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG). <i>Case 20330</i> 26 June 2003 (2003-06-26) Formula I; page 4, lines 10-20; claims 1,30; examples 21,32	1-27
A	US 6 617 346 B1 (KONG NORMAN ET AL) 9 September 2003 (2003-09-09) cited in the application	1-27
A	US 5 925 665 A (PAYARD ET AL) 20 July 1999 (1999-07-20) Formula I, column 3, lines 27-29	1-27



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2005

Date of mailing of the international search report

26/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

/e/

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 9,10,16-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 28

Claim 28 does not contain any technical features so that a meaningful search over the claimed scope is not possible.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/005046

16

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9, 10, 16-23, 28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9, 10, 16-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 28
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/005046

17

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051359	A	26-06-2003	AU 2002366278 A1	30-06-2003
			BR 0215157 A	19-10-2004
			CA 2469187 A1	26-06-2003
			CN 1606439 A	13-04-2005
			EP 1458380 A1	22-09-2004
			JP 2005511766 T	28-04-2005
US 6617346	B1	09-09-2003	NONE	
US 5925665	A	20-07-1999	AT 189816 T	15-03-2000
			AU 719145 B2	04-05-2000
			AU 4765297 A	11-06-1998
			BR 9706126 A	18-05-1999
			CA 2223541 A1	04-06-1998
			CN 1186074 A	01-07-1998
			DE 69701307 D1	23-03-2000
			DE 69701307 T2	14-09-2000
			DK 846688 T3	17-07-2000
			EP 0846688 A1	10-06-1998
			ES 2145563 T3	01-07-2000
			FR 2756560 A1	05-06-1998
			GR 3032715 T3	30-06-2000
			HK 1011207 A1	17-01-2003
			HU 9702341 A2	28-07-1998
			JP 10168065 A	23-06-1998
			NO 975591 A	05-06-1998
			NZ 329312 A	28-07-1998
			PL 323515 A1	08-06-1998
			PT 846688 T	31-05-2000
			ZA 9710918 A	15-06-1998

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

24 de Noviembre de 2005 (24.11.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/110996 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 233/22,
223/26, A61K 31/4164, A61P 35/00

(74) Agente: KLEIN, Thomas, Grenzachstrasse 124, CH-
4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/005046

(22) Fecha de Registro Internacional: 10 de Mayo de 2005
(10.05.2005)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/572,275 18 de Mayo de 2004 (18.05.2004) US
60/615,534 1 de Octubre de 2004 (01.10.2004) US
60/668,772 6 de Abril de 2005 (06.04.2005) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto
Estado Unidos): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH/CH]; Grenzachstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/solicitantes (para los EU únicamente): FOTOUHI,
Nader [FR/US]; 3 Conking Street, Basking Ridge, NJ 07920
(US). HALEY, Gregory, Jay [US/US]; 13121 Ireland Lane,
San Diego, CA 92129 (US). SIMONSEN, Klaus, B.
[DK/DK]; C.F. Riche Vej 99 A, 3. tv, DK-2000 Frederiksberg
(DK). VU, Binh, Thanh [US/US]; 1 Willow Lane North
Caldwell, NJ 07006 (US). WEBBER, Stephen, Evan
[US/US]; 3531 Millikin Avenue, San Diego, CA 92122 (US).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

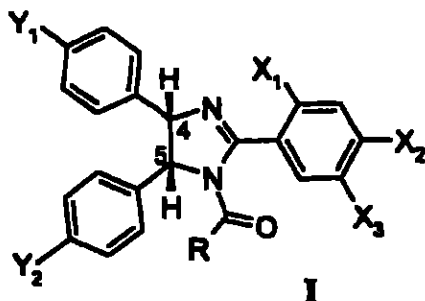
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para
modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo
en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas,
refiérase a "Las Notas Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas"
que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la
Gaceta PCT.

(54) Título: "NUEVAS CIS-IMIDAZOLINAS"



(57) Resumen: Los compuestos de la fórmula (I) y las sales
y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la
que X₁, X₂, X₃, Y₁, Y₂ y R tienen los significados ya
definidos, inhiben la interacción de la proteína MDM2 con
los péptidos similares al p53 y por ello tienen una actividad
antiproliferante.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 November 2005 (24.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/110996 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 233/22,
233/26, A61K 31/4164, A61P 35/00

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/005046

(22) International Filing Date: 10 May 2005 (10.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/572,275 18 May 2004 (18.05.2004) US
60/615,534 1 October 2004 (01.10.2004) US
60/668,772 6 April 2005 (06.04.2005) US

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

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): FOTOUHI, Nadier
[FR/US]; 3 Conking Street, Basking Ridge, NJ 07920 (US).
HALEY, Gregory, Jay [US/US]; 13121 Ireland Lane, San
Diego, CA 92129 (US). SIMONSEN, Klaus, B. [DK/DK];
C.F. Riche Vej 99 A, 3. tv, DK-2000 Frederiksberg (DK).
VU, Binh, Thanh [US/US]; 1 Willow Lane, North Cald-
well, NJ 07006 (US). WEBBER, Stephen, Evan [US/US];
3531 Millikin Avenue, San Diego, CA 92122 (US).

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

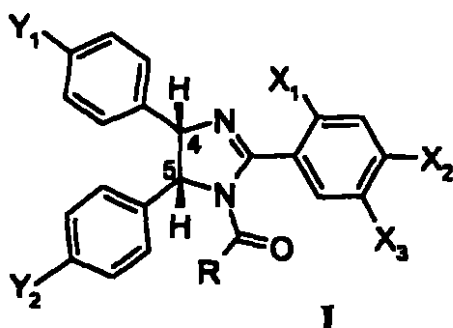
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL CIS-IMIDAZOLINES



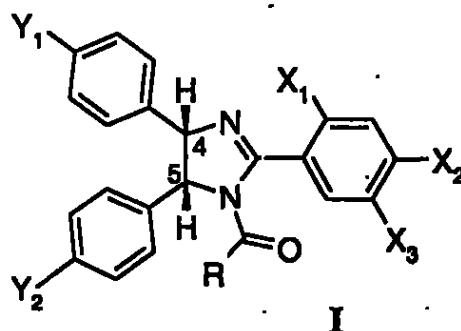
(57) Abstract: Formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts and
esters thereof, wherein X₁, X₂, X₃, Y₁, Y₂ and R are described herein inhibit
the interaction of MDM2 protein with a p53-like peptide and hence have
anti proliferative activity.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

21

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula I



5

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

X₁ se elige entre el grupo formado por alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido por trifluormetilo o flúor;

10 X₂ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y -C(X₄X₅)-X₆;

X₃ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno y -C(X₄X₅)-X₆; con la condición de que cuando X₂ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, entonces

15 X₃ sea -C(X₄X₅)-X₆;

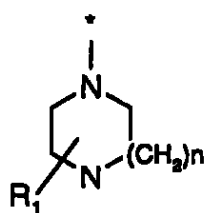
X₄ y X₅ son alquilo inferior y pueden estar unidos entre sí para formar un cicloalquilo;

X₆ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, ciano, -CH₂-OH, -CH₂-O-alquilo inferior, -CH₂-O-alquilo infe-
20 rior sustituido por alcoxi inferior, -C(O)X₇ y -CH₂-NX₈X₉;

X₇ se elige entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, morfolino y -NX₈X₉;

21

X_8 y X_9 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior o ciano y alcoxi inferior;
 Y_1 e Y_2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo
 5 formado por halógeno, ciano y acetileno;
 R se elige entre el grupo formado por piperidinilo sustituido por un heterociclo de cinco o seis eslabones, piperidinilo sustituido por $-NX_8X_9$, y



10 en la que

$n = 1 \text{ ó } 2,$

R_1 puede ser uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidrógeno, oxo, alquilo inferior sustituido por R_2 , $-C(O)R_3$ y $-SO_2$ -alquilo inferior;
 15 R_2 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, trifluormetil, ciano, $-NH-SO_2$ -alquilo inferior, $-NH-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)R_4$, $-C(O)-NX_8X_9$, $-SO_2$ -alquilo inferior, $-SO_2-NX_8X_9$;
 R_3 se elige entre el grupo formado por un heterociclo de
 20 cinco eslabones, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior;
 R_4 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, morfolino y $-NX_8X_9$;

26

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que la estereoquímica absoluta del anillo imidazolina de la fórmula I es S en la posición 4 y R en la posición 5.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y_1 e Y_2 se eligen entre -Cl y -Br.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que X_1 se elige entre etoxi, isopropoxi, $-OCH_2CF_3$ y $-OCH_2CH_2F$.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que X_2 es $-C(X_4X_5)-X_6$ en el que X_6 es metilo, ciano o CH_2OH .

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que X_3 es hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que R es piperazinilo sustituido por oxo o alquilo inferior sustituido por R_2 en el que R_2 es SO_2 -alquilo inferior o $-C(O)R_4$.

8. Los compuestos según la reivindicación 1, clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

1-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

10 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-15 ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

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

25 1-[(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

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

10 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida;

15 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida;

25 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida;

28

26

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-
isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-
imidazol-2-il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfo-
5 nil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-4-
etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

N-[2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-di-
metil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida;

10 2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosul-
fonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-
2-il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosul-
fonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-
15 il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-
4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imida-
zol-2-il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dime-
20 til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fe-
nil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-2-ona;

25 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-
fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

27

clorhidrato de la 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

10 clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo;

1-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etanona clorhidrato;

25 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

5 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona;

1-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-2-metoxi-etanona;

10 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-15 (3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 4-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-butan-2-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-20 pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona;

clorhidrato del ácido 3-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-propiónico;

25 clorhidrato del 3-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-propionitrilo;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;

5 clorhidrato de la N-tert-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;

clorhidrato del {4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetonitrilo;

10 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-
15 (3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

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

4-{(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-
20 cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-1-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la 1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona;

25 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-nil]-[1,4]diazepan-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

5 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-nil]-[1,4]diazepan-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fe-nil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona;

10 clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
15 nil]-piperazin-1-il}-N-metoxi-N-metil-acetamida;

4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hi-droxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-nil]-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-meta-
20 nona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-

imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

clorhidrato de la {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il)}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

10 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

25 clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-iso-propoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

5 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-iso-propoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

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

10 clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-etanosulfonil-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-metoxi-N-metil-acetamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida;

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

25 clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida;

clorhidrato de la N-(2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-acetamida;

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

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida;

10 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

15 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida;

25 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfo-
nil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-
etoxi-fenil}-2-metil-propionitrilo;

N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-di-
5 metil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-
piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosul-
fonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-
2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

10 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosul-
fonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-
il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-
4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imida-
15 zol-2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-
piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

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

2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-1-il}-acetamida;

25 2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida;

7/5

2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

5 2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida;

10 2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

15 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

N-(2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-metanosulfonamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

25 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

10 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

15 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

20 clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

25 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

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

10 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-morfolin-4-il-piperidin-1-il]-metanona;

4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

2-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

cis-2-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3etoxi-fenil)-N,N-dietil-isobutiramida;

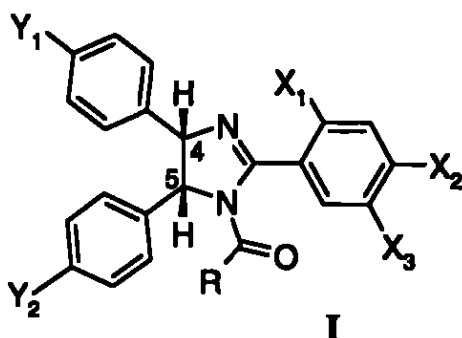
25 cis-2-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-N,N-dietil-isobutiramida

y

clorhidrato de la [2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona.

9. Un método para tratar una enfermedad basada en la interacción de la proteína MDM2 con un péptido similar al p53 que consiste en administrar a un paciente que necesita el tratamiento en cuestión una cantidad terapéuticamente eficaz por lo menos de un compuesto elegido entre los compuestos de la fórmula I

10



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

15 X₁ se elige entre el grupo formado por alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido por trifluormetilo o flúor;

X₂ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y -C(X₄X₅)-X₆;

X₃ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno y -C(X₄X₅)-X₆; con la condición de que cuando X₂ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, entonces X₃ sea -C(X₄X₅)-X₆;

X₄ y X₅ son alquilo inferior y pueden estar unidos entre sí para formar un cicloalquilo;

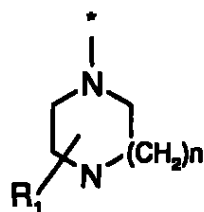
X_6 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, ciano, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-O-alquilo inferior}$, $-\text{CH}_2\text{-O-alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior}$, $-\text{C(O)}X_7$ y $-\text{CH}_2\text{-NX}_8X_9$;

X_7 se elige entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, morfolino y $-\text{NX}_8X_9$;

X_8 y X_9 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior o ciano y alcoxi inferior;

Y_1 e Y_2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano y acetileno;

R se elige entre el grupo formado por piperidinilo sustituido por un heterociclo de cinco o seis eslabones, piperidinilo sustituido por $-\text{NX}_8X_9$, y



en la que
 $n = 1 \text{ ó } 2$,

R_1 puede ser uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidrógeno, oxo, alquilo inferior sustituido por R_2 , $-\text{C(O)}R_3$ y $-\text{SO}_2\text{-alquilo inferior}$;

R_2 se elige entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, trifluormetilo, -ciano, $-\text{NH-SO}_2\text{-alquilo inferior}$, $-\text{NH-C(O)-alquilo inferior}$, $-\text{C(O)-alquilo inferior}$, $-\text{C(O)}R_4$, $-\text{C(O)-NX}_8X_9$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo inferior}$, $-\text{SO}_2\text{-NX}_8X_9$;

R₃ se elige entre el grupo formado por un heterociclo de cinco eslabones, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior;

R₄ se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, morfolino y -NX₈X₉.

10. El método de la reivindicación 9 en el que la enfermedad es un cáncer.

11. Los compuestos según la reivindicación 1,

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

cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

15 cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

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

cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxilo-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

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

cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

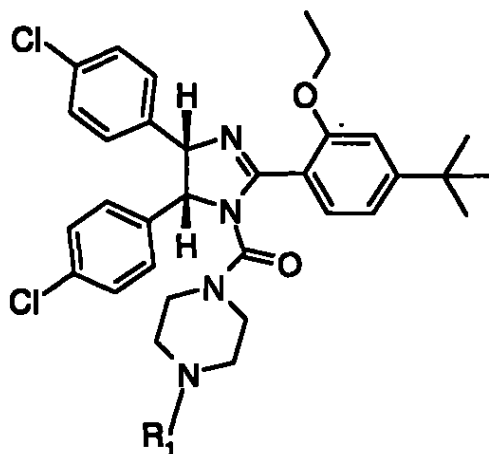
cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo y

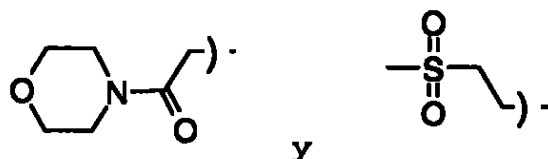
cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo.

12. Los compuestos según la reivindicación 1, de la fórmula I-A



I-A

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R_1 se elige entre



5

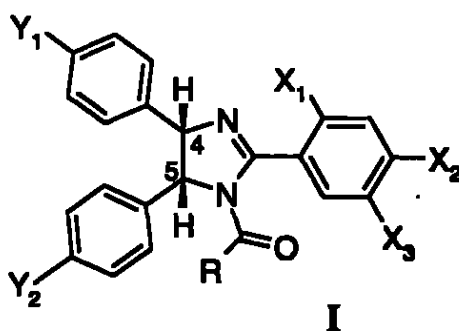
13. Los compuestos según la reivindicación 12, clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona; y

10 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona.

14. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula

I

15



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

X_1 se elige entre el grupo formado por alcoxi inferior y

20 alcoxi inferior sustituido por trifluormetilo o flúor;

X_2 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y $-C(X_4X_5)-X_6$;

X_3 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno y $-C(X_4X_5)-X_6$; con la condición de que cuando X_2 es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, entonces X_3 sea $-C(X_4X_5)-X_6$;

- 5 X_4 y X_5 son alquilo inferior y pueden estar unidos entre sí para formar un cicloalquilo;

X_6 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, ciano, $-CH_2-OH$, $-CH_2-O$ -alquilo inferior, $-CH_2-O$ -alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, $-C(O)X_7$ y $-CH_2-NX_8X_9$;

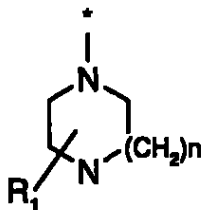
- 10 X_7 se elige entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, morfolino y $-NX_8X_9$;

X_8 y X_9 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior o ciano y alcoxi inferior;

- 15 Y_1 e Y_2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano y acetileno;

R se elige entre el grupo formado por piperidinilo sustituido por un heterociclo de cinco o seis eslabones, piperidinilo sustituido por $-NX_8X_9$, y

20



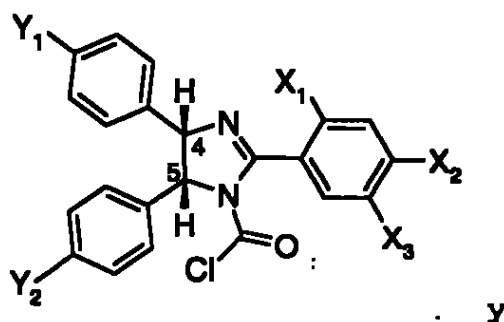
en la que

$n = 1 \text{ ó } 2$,

R_1 puede ser uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidrógeno, oxo, alquilo inferior sustituido

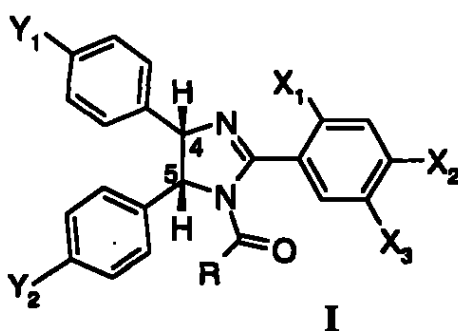
- 25 por R_2 , $-C(O)R_3$ y $-SO_2$ -alquilo inferior;

- R_2 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, trifluormetilo, ciano, $-NH-SO_2$ -alquilo inferior, $-NH-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)R_4$, $-C(O)-NX_8X_9$, $-SO_2$ -alquilo inferior y $-SO_2-NX_8X_9$;
- 5 R_3 se elige entre el grupo formado por un heterociclo de cinco eslabones, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior;
- R_4 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, morfolino y $-NX_8X_9$;
- 10 la estereoquímica absoluta de las posiciones 4 y 5 del anillo imidazolina son S y R, respectivamente, que consiste en separar los enantiómeros del cloruro de carbamoilo racémico

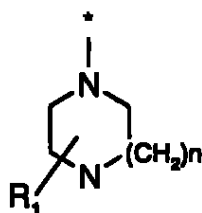


- después unir el enantiómero deseado con un grupo amina R
- 15 apropiado.

15. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de la fórmula



- y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que
- X_1 se elige entre el grupo formado por alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido por trifluormetilo o flúor;
- 5 X_2 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y $-C(X_4X_5)-X_6$;
- X_3 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno y $-C(X_4X_5)-X_6$; con la condición de que cuando X_2 es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, entonces
- 10 X_3 sea $-C(X_4X_5)-X_6$;
- X_4 y X_5 son alquilo inferior y pueden estar unidos entre sí para formar un cicloalquilo;
- X_6 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, ciano, $-CH_2-OH$, $-CH_2-O$ -alquilo inferior, $-CH_2-O$ -alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, $-C(O)X_7$ y $-CH_2-NX_8X_9$;
- 15 X_7 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, morfolino y $-NX_8X_9$;
- X_8 y X_9 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior o ciano y alcoxi inferior;
- 20 Y_1 e Y_2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano y acetileno;
- R se elige entre el grupo formado por piperidinilo sustituido por un heterociclo de cinco o seis eslabones, piperidinilo
- 25 sustituido por $-NX_8X_9$, y



en el que $n = 1$ ó 2 ,

R_1 puede ser uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidrógeno, oxo, alquilo inferior sustituido
5 por R_2 , $-C(O)R_3$ y $-SO_2$ -alquilo inferior;

R_2 se elige entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, trifluormetilo, -ciano, $-NH-SO_2$ -alquilo inferior, $-NH-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)R_4$, $-C(O)-NX_8X_9$, $-SO_2$ -alquilo inferior y $-SO_2-NX_8X_9$;

10 R_3 se elige entre el grupo formado por un heterociclo de cinco eslabones, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior;

R_4 se elige entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, morfolino y $-NX_8X_9$;

15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. El uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 15 para el tratamiento de una enfermedad basada en la interacción de la proteína MDM2 con un péptido similar al p53.

20 17. El uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 15 para el tratamiento de una enfermedad basada en la interacción de la proteína MDM2 con el péptido p53.

18. El uso de la composición farmacéutica según la
25 reivindicación 15 para el tratamiento del cáncer.

19. El uso de la composición farmacéutica según la reivindicación 15 para el tratamiento de tumores sólidos.

20. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para el tratamiento de una enfermedad basada en la inter-
5 acción de la proteína MDM2 con un péptido similar al p53.

21. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para el tratamiento de una enfermedad basada en la interacción de la proteína MDM2 con el péptido p53.

22. El uso de un compuesto según la reivindicación 1
10 para el tratamiento del cáncer.

23. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para el tratamiento de tumores sólidos.

24. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento
15 de una enfermedad basada en la interacción de la proteína MDM2 con un péptido similar al p53.

25. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de una enfermedad basada en la interacción de la proteína
20 MDM2 con el péptido p53.

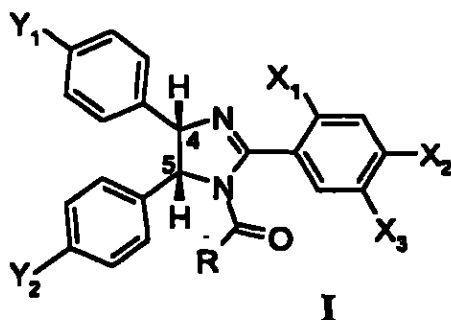
26. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento del cáncer.

27. El uso de un compuesto según la reivindicación 1
25 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de tumores sólidos.

28. La invención tal como se ha descrito.

Claims:

1. A compound of the formula I



and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein

X_1 is selected from the group consisting of lower alkoxy, and lower alkoxy substituted by trifluoromethyl or fluorine;

X_2 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, and $-C(X_4X_5)-X_6$;

X_3 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkoxy, halogen, and $-C(X_4X_5)-X_6$; with the proviso that when X_2 is hydrogen, halogen or lower alkyl, X_3 is $-C(X_4X_5)-X_6$;

X_4 and X_5 are lower alkyl and can be connected together to form a cycloalkyl;

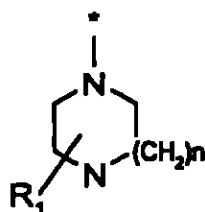
X_6 is selected from the group consisting of lower alkyl, cyano, $-CH_2-OH$, $-CH_2-O$ -lower alkyl, $-CH_2-O$ -lower alkyl substituted by lower alkoxy, $-C(O)X_7$, and $-CH_2-NX_8X_9$;

X_7 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, morpholino, and $-NX_8X_9$;

X_8 and X_9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by lower alkoxy or cyano, and lower alkoxy;

Y_1 and Y_2 are independently selected from the group consisting of halogen, cyano, and acetylene;

R is selected from the group consisting of piperidinyl substituted by five or six membered heterocycle, piperidinyl substituted by $-NX_8X_9$, and



wherein

$n = 1$ or 2 ,

R_1 can be one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, oxo, lower alkyl substituted by R_2 , $-C(O)R_3$, and $-SO_2$ -lower alkyl;

R_2 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, trifluoromethyl, cyano, $-NH-SO_2$ -lower alkyl, $-NH-C(O)$ -lower alkyl, $-C(O)$ -lower alkyl, $-C(O)R_4$, $-C(O)-NX_8X_9$, $-SO_2$ -lower alkyl, $-SO_2-NX_8X_9$;

R_3 is selected from the group consisting of five membered heterocycle, lower alkyl, lower alkoxy, and lower alkyl substituted by lower alkoxy;

R_4 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, morpholino, and $-NX_8X_9$;

2. A compound of claim 1, wherein the absolute stereochemistry at the imidazoline ring of formula I is *S* at the 4-position and *R* at the 5-position.

3. The compound of claim 1 wherein Y_1 and Y_2 are selected from $-Cl$ or $-Br$.

4. The compound of claim 3 wherein X_1 is selected from ethoxy, isopropoxy, $-OCH_2CF_3$ or $-OCH_2CH_2F$.

5. The compound of claim 4 wherein X_2 is $-C(X_4X_5)-X_6$ wherein X_6 is methyl, cyano or CH_2OH .

6. The compound of claim 5 wherein X_3 is hydrogen.

7. The compound of claim 6 wherein R is piperazinyl substituted by oxo or lower alkyl substituted by R₂ wherein R₂ is SO₂-lower alkyl or -C(O)R₄.

8. The compounds according to claim 1,

- 5 [(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-fluoro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;
 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-fluoro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one hydrochloride;
 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-fluoro-phenyl)-4,5-dihydro-
 10 imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;
 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-fluoro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-dimethyl-acetamide hydrochloride;
 4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-bromo-phenyl)-2-(4-tert-butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one;
 15 1-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-bromo-phenyl)-2-(4-tert-butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-5-one;
 [(4S,5R)-4,5-Bis-(4-bromo-phenyl)-2-(4-tert-butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;
 2-{4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-bromo-phenyl)-2-(4-tert-butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-
 20 imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;
 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-ethynyl-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one;
 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-ethynyl-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;
 25 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-ethynyl-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;
 4-[(4S,5R)-2-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one;
 1-[(4S,5R)-2-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-
 30 imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-5-one;

[(4S,5R)-2-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

2-{4-[(4S,5R)-2-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;

5 2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-tert-butyl-acetamide;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-acetamide;

10 2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-acetamide;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-methoxy-N-methyl-acetamide;

15 2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropyl-N-methyl-acetamide;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-(2-cyano-ethyl)-N-methyl-acetamide;

20 2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-acetamide;

2-(3-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(3,5-dimethyl-isoxazole-4-carbonyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl}-4-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

25 2-{3-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-(4-ethanesulfonyl-piperazine-1-carbonyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-4-ethoxy-phenyl}-2-methyl-propionitrile;

N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-ethyl]-methanesulfonamide;

30 2-(3-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl}-4-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

2-(3-((4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

2-(3-((4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

2-(4-((4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl)-piperazin-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamide;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one hydrochloride;

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

1-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-5-one hydrochloride;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2,5-diethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one hydrochloride;

[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2,5-diethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2,5-diethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2,5-diethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-dimethyl-acetamide hydrochloride;

1-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2,5-diethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-5-one hydrochloride;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanone hydrochloride;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone hydrochloride;

5 1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-2-methoxy-ethanone;

[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

10 [(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

4-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-butan-2-one hydrochloride;

[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-methanone hydrochloride;

15 3-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-propionic acid hydrochloride;

3-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-propionitrile hydrochloride;

20 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetamide hydrochloride;

N-tert-Butyl-2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetamide hydrochloride;

{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-acetonitrile hydrochloride;

25 [(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

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

30 [(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-methanone;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-1-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-2-one;

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

5 [(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;

10 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-[1,4]diazepan-1-yl}-N,N-dimethyl-acetamide hydrochloride;

[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-methanone hydrochloride;

N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-methanesulfonamide hydrochloride;

15 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-methoxy-N-methyl-acetamide hydrochloride;

4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[2-ethoxy-4-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-2-one;

20 {(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[2-ethoxy-4-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-4,5-dihydro-imidazol-1-yl}-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[2-ethoxy-4-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;

25 2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[2-ethoxy-4-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-methoxy-N-methyl-acetamide hydrochloride;

30 {(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[2-ethoxy-4-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-4,5-dihydro-imidazol-1-yl}-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-5-chloro-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

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

5 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-5-chloro-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one;

10 [(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-methanesulfonamide hydrochloride;

15 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-dimethyl-acetamide hydrochloride;

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;

20 [(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-5-chloro-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-5-chloro-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-methanesulfonamide hydrochloride;

25 [(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-5-chloro-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

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

2- {4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-5-chloro-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-isopropyl-N-methyl-acetamide hydrochloride;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-Butyl-5-chloro-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one;

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

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-tert-butyl-acetamide;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-acetamide;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-acetamide;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-methoxy-N-methyl-acetamide;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropyl-N-methyl-acetamide;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-(2-cyano-ethyl)-N-methyl-acetamide;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-N-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-acetamide;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(3,5-dimethyl-isoxazole-4-carbonyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl}-3-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

2-{4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-(4-ethanesulfonyl-piperazine-1-carbonyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-3-ethoxy-phenyl}-2-methyl-propionitrile;

N-[2-(4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl)-ethyl]-methanesulfonamide;

5 2-(4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-3-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-3-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

10 2-(4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-3-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl)-N,N-dimethyl-acetamide;

15 N-tert-Butyl-2-[4-[(4S,5R)-2-[5-chloro-4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-acetamide;

2-[4-[(4S,5R)-2-[5-Chloro-4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-acetamide;

20 2-[4-[(4S,5R)-2-[5-Chloro-4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-acetamide;

2-[4-[(4S,5R)-2-[5-Chloro-4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-N-methoxy-N-methyl-acetamide;

25 2-[4-[(4S,5R)-2-[5-Chloro-4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-N-isopropyl-N-methyl-acetamide;

2-[4-[(4S,5R)-2-[5-Chloro-4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-N-(2-cyano-ethyl)-N-methyl-acetamide;

55

2- {4-[(4S,5R)-2-[5-Chloro-4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-acetamide;

5 2-(4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(3,5-dimethyl-isoxazole-4-carbonyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-2-chloro-5-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-(4-ethanesulfonyl-piperazine-1-carbonyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-2-chloro-5-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

10 N-(2-{4-[(4S,5R)-2-[5-Chloro-4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-methanesulfonamide;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-2-chloro-5-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-2-chloro-5-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

15 2-(4-[(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-2-chloro-5-ethoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile;

2-{4-[(4S,5R)-2-[5-Chloro-4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-dimethyl-acetamide;

20 4-[(4S,5R)-2-[4-tert-Butyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-2-one;

[(4S,5R)-2-[4-tert-Butyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

25 [(4S,5R)-2-[4-tert-Butyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(3-methanesulfonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

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

14

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

2- {4-[(4S,5R)-2-[4-*tert*-Butyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;

2- {4-[(4S,5R)-2-[4-*tert*-Butyl-2-(2-fluoro-ethoxy)-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride;

[(4S,5R)-2-[4-*tert*-Butyl-2-(2-fluoro-ethoxy)-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

[1,4']Bipiperidiny-1'-yl-[(4S,5R)-2-(4-*tert*-butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-methanone;

[(4S,5R)-2-(4-*tert*-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl]-methanone;

4- {(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[2-ethoxy-4-(2-methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-2-one;

{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[2-ethoxy-4-(2-methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-4,5-dihydro-imidazol-1-yl}-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone;

2-(4- {(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[2-ethoxy-4-(2-methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl}-piperazin-1-yl)-1-morpholin-4-yl-ethanone;

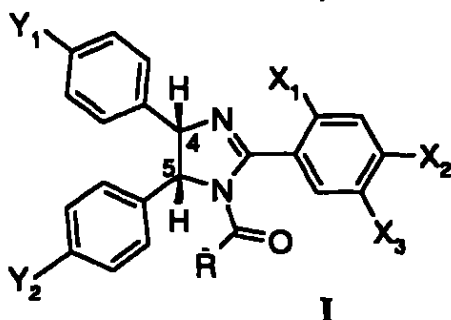
cis-2-(4-{4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl}-3-ethoxy-phenyl)-N,N-diethyl-isobutyramide;

cis-2-(4-{4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl}-3-ethoxy-phenyl)-N,N-diethyl-isobutyramide

and

[2-(4-*tert*-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(dimethylamino-piperidin-1-yl)-methanone hydrochloride.

9. A method of treating a disease based on the interaction of MDM2 protein with a p53 like peptide comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one compound selected from a compound of the formula I



5

and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein

X_1 is selected from the group consisting of lower alkoxy, and lower alkoxy substituted by trifluoromethyl or fluorine;

10 X_2 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, and $-C(X_4X_5)-X_6$;

X_3 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkoxy, halogen, and $-C(X_4X_5)-X_6$; with the proviso that when X_2 is hydrogen, halogen or lower alkyl, X_3 is $-C(X_4X_5)-X_6$;

X_4 and X_5 are lower alkyl and can be connected together to form a cycloalkyl;

X_6 is selected from the group consisting of lower alkyl, cyano, $-CH_2-OH$, $-CH_2-O$ -lower alkyl,

15 $-CH_2-O$ -lower alkyl substituted by lower alkoxy, $-C(O)X_7$, and $-CH_2-NX_8X_9$;

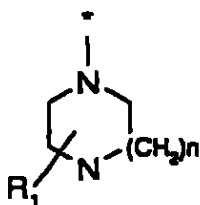
X_7 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, morpholino, and $-NX_8X_9$;

X_8 and X_9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by lower alkoxy or cyano, and lower alkoxy;

20 Y_1 and Y_2 are independently selected from the group consisting of halogen, cyano, and acetylene;

R is selected from the group consisting of piperidinyl substituted by five or six membered heterocycle, piperidinyl substituted by $-NX_8X_9$, and

61



wherein

$n = 1$ or 2 ,

R_1 can be one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, oxo, lower alkyl substituted by R_2 , $-C(O)R_3$, and $-SO_2$ -lower alkyl;

R_2 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, trifluoromethyl, -cyano, $-NH-SO_2$ -lower alkyl, $-NH-C(O)$ -lower alkyl, $-C(O)$ -lower alkyl, $-C(O)R_4$, $-C(O)-NX_8X_9$, $-SO_2$ -lower alkyl, $-SO_2-NX_8X_9$;

R_3 is selected from the group consisting of five membered heterocycle, lower alkyl, lower alkoxy, and lower alkyl substituted by lower alkoxy;

R_4 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, morpholino, and $-NX_8X_9$;

10. The method of claim 9 wherein the disease is cancer.

11. The compounds according to claim 1,

(4S,5R)-2-(4-*tert*-butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

(4S,5R)-2-(4-*tert*-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-fluoro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

(4S,5R)-4,5-Bis-(4-bromo-phenyl)-2-(4-*tert*-butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

(4S,5R)-2-(4-*tert*-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-ethynyl-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

(4S,5R)-2-(5-*tert*-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

45

62

(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

(4S,5R)-2-(4-*tert*-Butyl-2,5-diethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

5 (4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[2-ethoxy-4-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

(4S,5R)-2-(4-*tert*-Butyl-5-chloro-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

10 (4S,5R)-2-(4-*tert*-Butyl-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

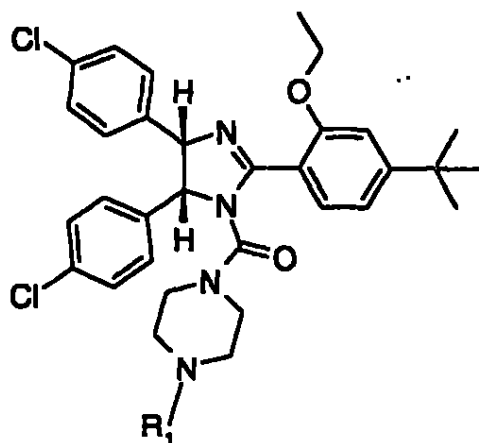
(4S,5R)-4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

(4S,5R)-2-[5-Chloro-4-(cyano-dimethyl-methyl)-2-ethoxy-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride;

15 (4S,5R)-2-[4-*tert*-Butyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride and

(4S,5R)-2-[4-*tert*-Butyl-2-(2-fluoro-ethoxy)-phenyl]-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl chloride.

20 12. The compounds according to claim 1, of formula I-A

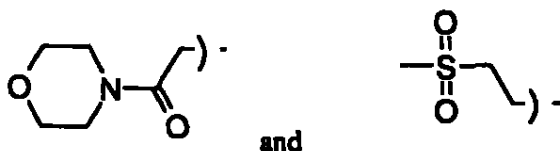


I-A

63

and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein

R₁ is selected from

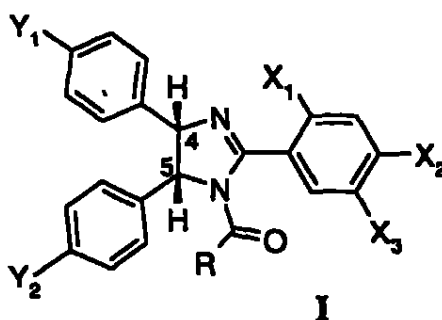


13. The compounds according to claim 12,

10 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride; and

[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-ethoxy-phenyl)-4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride.

15 14. A process to produce a compound of the formula I



and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein

20 X₁ is selected from the group consisting of lower alkoxy, and lower alkoxy substituted by trifluoromethyl or fluorine;

X₂ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, and -C(X₄X₅)-X₆;

X_3 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkoxy, halogen, and $-C(X_4X_5)-X_6$; with the proviso that when X_2 is hydrogen, halogen or lower alkyl, X_3 is $-C(X_4X_5)-X_6$;

X_4 and X_5 are lower alkyl and can be connected together to form a cycloalkyl;

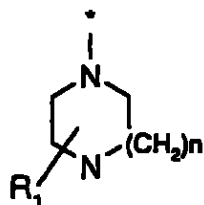
- 5 X_6 is selected from the group consisting of lower alkyl, cyano, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-O-lower alkyl}$, $-\text{CH}_2\text{-O-lower alkyl}$ substituted by lower alkoxy, $-\text{C(O)}X_7$, and $-\text{CH}_2\text{-NX}_8X_9$;

X_7 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, morpholino, and $-\text{NX}_8X_9$;

- 10 X_8 and X_9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by lower alkoxy or cyano, and lower alkoxy;

Y_1 and Y_2 are independently selected from the group consisting of halogen, cyano, and acetylene;

R is selected from the group consisting of piperidinyl substituted by five or six membered heterocycle, piperidinyl substituted by $-\text{NX}_8X_9$, and



15

wherein

$n = 1$ or 2 ,

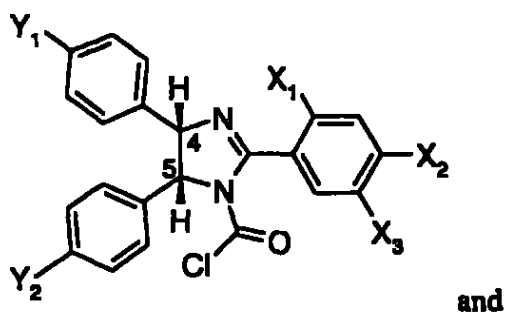
R_1 can be one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, oxo, lower alkyl substituted by R_2 , $-\text{C(O)}R_3$, and $-\text{SO}_2\text{-lower alkyl}$;

- 20 R_2 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, trifluoromethyl, cyano, $-\text{NH-SO}_2\text{-lower alkyl}$, $-\text{NH-C(O)-lower alkyl}$, $-\text{C(O)-lower alkyl}$, $-\text{C(O)}R_4$, $-\text{C(O)-NX}_8X_9$, $-\text{SO}_2\text{-lower alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{-NX}_8X_9$;

R_3 is selected from the group consisting of five membered heterocycle, lower alkyl, lower alkoxy, and lower alkyl substituted by lower alkoxy;

- 25 R_4 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, morpholino, and $-\text{NX}_8X_9$;

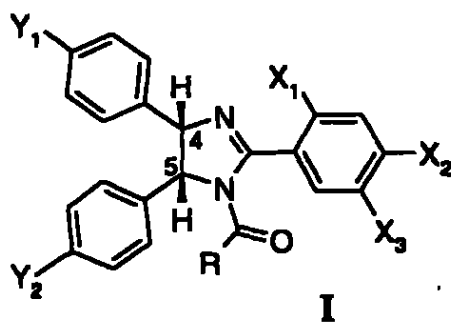
the absolute stereochemistry at the 4 and 5 position of the imidazoline ring are *S* and *R*, respectively, which comprises separating the enantiomers of the racemic carbamoyl chloride



5

thereafter coupling the desired enantiomer with an appropriate R amine group.

15. A pharmaceutical composition which comprises at least one compound of the formula



10

and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein

X_1 is selected from the group consisting of lower alkoxy, and lower alkoxy substituted by trifluoromethyl or fluorine;

15 X_2 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, and $-C(X_4X_5)-X_6$;

X_3 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkoxy, halogen, and $-C(X_4X_5)-X_6$;
with the proviso that when X_2 is hydrogen, halogen or lower alkyl, X_3 is $-C(X_4X_5)-X_6$;

X_4 and X_5 are lower alkyl and can be connected together to form a cycloalkyl;

X_4 is selected from the group consisting of lower alkyl, cyano, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-O-lower alkyl}$, $-\text{CH}_2\text{-O-lower alkyl}$ substituted by lower alkoxy, $-\text{C(O)}X_7$, and $-\text{CH}_2\text{-NX}_8X_9$;

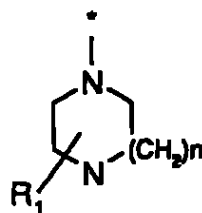
X_7 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, morpholino, and $-\text{NX}_8X_9$;

5 X_8 and X_9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by lower alkoxy or cyano, and lower alkoxy;

Y_1 and Y_2 are independently selected from the group consisting of halogen, cyano, and acetylene;

R is selected from the group consisting of piperidinyl substituted by five or six membered

10 heterocycle, piperidinyl substituted by $-\text{NX}_8X_9$, and



wherein

$n = 1$ or 2 ,

R_1 can be one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, oxo, lower
15 alkyl substituted by R_2 , $-\text{C(O)}R_3$, and $-\text{SO}_2\text{-lower alkyl}$;

R_2 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, trifluoromethyl, -cyano, $-\text{NH-SO}_2\text{-lower alkyl}$, $-\text{NH-C(O)-lower alkyl}$, $-\text{C(O)-lower alkyl}$, $-\text{C(O)}R_4$, $-\text{C(O)-NX}_8X_9$, $-\text{SO}_2\text{-lower alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{-NX}_8X_9$;

R_3 is selected from the group consisting of five membered heterocycle, lower alkyl, lower
20 alkoxy, and lower alkyl substituted by lower alkoxy;

R_4 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, morpholino, and $-\text{NX}_8X_9$;

and a pharmaceutically acceptable carrier.

25 16. The use of a pharmaceutical composition according to claim 15 for the treatment of a disease based on the interaction of MDM2 protein with a p53 like peptide.

17. The use of a pharmaceutical composition according to claim 15 for the treatment of a disease based on the interaction of MDM2 protein with the p53 peptide

5 18. The use of the pharmaceutical composition according to claim 15 for the treatment of cancer.

19. The use of the pharmaceutical composition according to claim 15 for the treatment of solid tumors.

10

20. The use of a compound according to claim 1 for the treatment of a disease based on the interaction of MDM2 protein with a p53 like peptide.

15

21. The use of a compound according to claim 1 for the treatment of a disease based on the interaction of MDM2 protein with the p53 peptide.

22. The use of a compound according to claim 1 for the treatment of cancer.

23. The use of a compound according to claim 1 for the treatment of solid tumors.

20

24. The use of a compound according to claim 1 for the manufacture of medicaments for the treatment of a disease based on the interaction of MDM2 protein with a p53 like peptide.

25

25. The use of a compound according to claim 1 for the manufacture of medicaments for the treatment of a disease based on the interaction of MDM2 protein with the p53 peptide.

26. The use of a compound according to claim 1 for the manufacture of medicaments for the treatment of cancer.

27. The use of a compound according to claim 1 for the manufacture of medicaments for the treatment of solid tumors.

28. The invention as hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

69

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22214	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/005046	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10.05.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 18.05.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D233/22 C07D233/26 A61K31/4164 A61P35/00		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _ _ _ _ _ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _ _ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																	
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒ Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>		☒ Casilla No. I	Bases del reporte	☐ Casilla No. II	Prioridad	☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒ Casilla No. I	Bases del reporte																
☐ Casilla No. II	Prioridad																
☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																
☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																
☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																
☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																
☐ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																
☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																
Fecha de presentación de la demanda 10.11.2005	Fecha de terminación de este reporte 06.04.2006																
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Rudolf, M Teléfono No. +49 89 2399 -																

7.

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-124 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-28 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (*especificar*)
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (*especificar*):
☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

71

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos. 9, 10, 16-23, 28

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 9, 10, 16-23 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

- ☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 28

- ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ ver hoja separada para detalles adicionales.

)

71

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-27
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-27
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-8, 11-15, 24-27
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Re Item III

Esta Autoridad considera que la materia objeto relacionada con las reivindicaciones 9, 10, 16-23 están cubiertas por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re Item V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 03/051359 A (F. HOFFMANN- LA ROCHE AG) Junio 26 de 2003 (2003-06-26)

D2: US 6 617 346 B1 (KONG NORMAN Y COLS) Septiembre 9 de 2003 (2003-09-09)

D3: US 5 925 665 A (PAYARD Y COLS) Julio 20 de 1999 (1999-07-20)

2. El documento D1, el cual se considera que representa el estado del arte más relevante, revela trifeníl-imidazolinas y el uso de éstas para el tratamiento del cáncer.

A partir de esto, la materia objeto de la reivindicación independiente 1 difiere en que en las trifeníl-imidazolinas tal como son ahora reivindicadas, un sustituyente $-C(X_4X_5)-X_6$ (alquilo ramificado sustituido) debe estar presente en el anillo 2-fenilo.

D1 revela trifeníl-imidazolinas en donde grupos etilo o etoximetilo (ejemplos 21,32) están presentes en posiciones correspondientes al sustituyente anteriormente mencionado.

D3 sugiere radicales alquilo ramificados como sustituyentes en compuestos 2-fenilimidazolina los cuales son, sin embargo, estructuralmente diferentes de los compuestos ahora reivindicados.

Los compuestos actualmente reivindicados, y los métodos para su producción y uso, son por lo tanto nuevos y no son obvios a la luz del arte previo citado.



son por lo tanto nuevos y no son obvios a la luz del arte previo citado.

Para la evaluación de las actuales reivindicaciones 9, 10, 16-23 acerca de la aplicabilidad industrial, no existe criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede sin embargo permitir reivindicaciones de primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22214		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA/16	
International application No. PCT/EP2005/005046		International filing date (day/month/year) 10.05.2005	Priority date (day/month/year) 18.05.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D233/22 C07D233/26 A61K31/4164 A61P35/00			
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 10.11.2005		Date of completion of this report 06.04.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Rudolf, M Telephone No. +49 89 2399- 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/005046

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-124 as originally filed

Claims, Numbers

1-28 as originally filed

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

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005046

77

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 9,10,16-23,28

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9,10,16-23 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 28

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

80

78

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005046

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-27
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-27
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8,11-15,24-27
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

4/1

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

International application No.

PCT/EP2005/005046

Re Item III.

Claims 9,10,16-23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

D1 : WO 03/051359 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 26 June 2003 (2003-06-26)
D2 : US 6 617 346 B1 (KONG NORMAN ET AL) 9 September 2003 (2003-09-09)
D3 : US 5 925 665 A (PAYARD ET AL) 20 July 1999 (1999-07-20)

2 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses triphenyl-imidazolines and the use thereof for the treatment of cancer.

From this, the subject-matter of independent claim 1 differs in that in the triphenyl-imidazolines as now claimed, a substituent $-C(X_4X_6)-X_8$ (substituted branched alkyl) must be present in the 2-phenyl ring.

D1 discloses triphenyl-imidazolines wherein ethyl or ethoxymethyl groups (examples 21, 32) are present at positions corresponding to the abovementioned substituent.

D3 suggests branched alkyl radicals as substituents in 2-phenylimidazoline compounds which are however structurally different from the now claimed compounds.

The presently claimed compounds, and the methods for their production and use,

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

International application No.

PCT/EP2005/005046

therefore, are novel and non-obvious in the light of the cited prior art.

For the assessment of the present claims 9,10,16-23 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

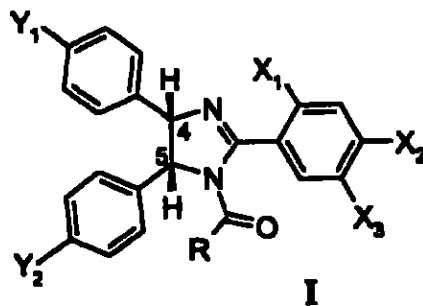
ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

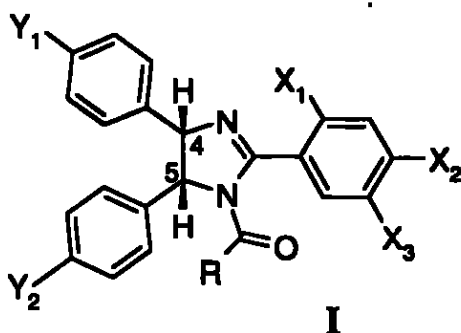
NUEVAS CIS-IMIDAZOLINAS**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Los compuestos de la fórmula (I)



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X₁, X₂, X₃, Y₁, Y₂ y R tienen los significados ya definidos, inhiben la interacción de la proteína MDM2 con los péptidos similares al p53 y por ello tienen una actividad antiproliferante.

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



o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X_1 , X_2 , X_3 , R, Y_1 e Y_2 tienen los significados que describen en esta solicitud. Se cree que estos compuestos inhiben la interacción de la proteína MDM2 y un péptido similar a la p-53 y tienen actividad antiproliferante.

La p-53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel central en la protección contra el desarrollo del cáncer. Guarda la integridad celular y previene la propagación de clones de células permanentemente dañados mediante la inducción de la interrupción del crecimiento o apoptosis. A nivel molecular, la p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor del ciclo celular que está estrechamente regulado por la MDM2 a nivel celular. La MDM2 y la p53 forman un bucle de control de realimentación. La MDM2 puede fijar la p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por la p53. Además, la MDM2 media la degradación del la p53 dependiente de la ubiquitina. La p53 puede activar la expresión del gen MDM2, aumentando de este modo el nivel

celular de la proteína MDM2. El bucle de control de realimentación asegura que tanto la MDM2 como la p53 se mantienen en un nivel bajo en las células proliferantes normales. La MDM2 es además un cofactor de la E2F que desempeña un papel esencial en la regulación del ciclo celular.

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

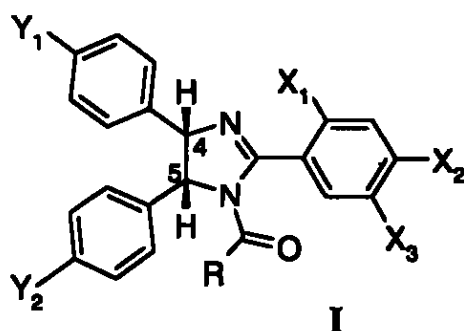
Wells y col., J. Org. Chem. 37, 2158-2161, 1972, describen la síntesis de las imidazolininas. Hunter y col., Can. J. Chem. vol. 50, pp. 669-77, 1972, describen la obtención de compuestos amarina e isoamarina, cuya quimioluminiscencia se

ha estudiado previamente (McCapra y col., Photochem. and Photobiol. 4, 1111-1121, 1965). Zupanc y col., Bull. Soc. Chem. & Techn. (Yugoslavia), 27/28, 71-80, 1980-81, describen el uso de triaril-imidazolinas como materiales de partida
5 para la obtención de derivados de EDTA.

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

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

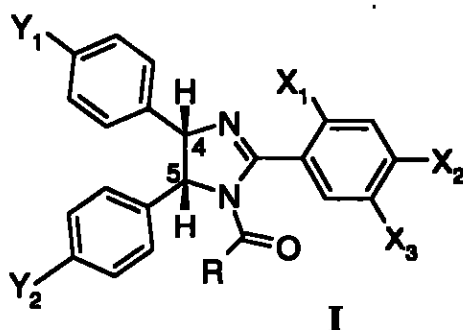
La presente invención proporciona por lo menos un compuesto de la fórmula I



y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que X_1 , X_2 , X_3 , R , Y_1 e Y_2 tienen los significados que describen en esta memoria.

5 La presente invención proporciona cis-imidazolinas quirales que son inhibidores de molécula pequeña de la interacción MDM2-p53. En los ensayos sin células y en los basados en células, se constata que los compuestos de la presente invención inhiben la interacción de la proteína MDM2 con un
10 péptido similar a la p53 con una potencia que es aproximadamente 100 veces mayor que la de un péptido derivado de la p53. En los ensayos basados en células, estos compuestos despliegan actividad mecanística. La incubación de células cancerosas con la p53 de tipo salvaje conduce a la acumu-
15 lación de la proteína p53, la inducción del gen p21 regulado por la p53 y la interrupción del ciclo celular en la fase G1 y G2, lo cual se traduce en una potente actividad antiproliferante "in vitro" contra las células p53 de tipo salvaje. A diferencia de ello, estas actividades no se observan en
20 células cancerosas con p53 mutante en concentraciones similares de compuesto. Por lo tanto, la actividad de los antagonistas de la MDM2 es probable que esté asociada a su mecanismo de acción. Estos compuestos pueden ser agentes anticancerosos potentes y selectivos.

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



y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

X₁ se elige entre el grupo formado por alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido por trifluormetilo o flúor;

X₂ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y -C(X₄X₅)-X₆;

X₃ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno y -C(X₄X₅)-X₆; con la condición de que cuando X₂ es hidrógeno, halógeno ó alquilo inferior, entonces X₃ sea -C(X₄X₅)-X₆;

X₄ y X₅ son alquilo inferior y pueden estar unidos entre sí para formar un cicloalquilo;

X₆ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, ciano, -CH₂-OH, -CH₂-O-alquilo inferior, -CH₂-O-alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, -C(O)X₇ y -CH₂-NX₈X₉;

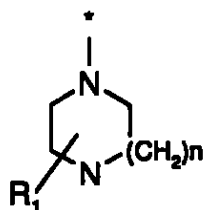
X₇ se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, morfolino y -NX₈X₉;

X₈ y X₉ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior o ciano y alcoxi inferior;

Y_1 e Y_2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano y acetileno;

R se elige entre el grupo formado por piperidinilo sustituido por un heterociclo de cinco o seis eslabones, piperidinilo

5 sustituido por $-NX_8X_9$, y



en el que

$n = 1$ ó 2 ,

R_1 puede ser uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidrógeno, oxo, alquilo inferior sustituido por R_2 , $-C(O)R_3$ y $-SO_2$ -alquilo inferior;

R_2 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, trifluormetilo, -ciano, $-NH-SO_2$ -alquilo inferior, $-NH-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)R_4$, $-C(O)-NX_8X_9$, $-SO_2$ -alquilo inferior y $-SO_2-NX_8X_9$,

R_3 se elige entre el grupo formado por un heterociclo de cinco eslabones, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior;

R_4 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, morfolino y $-NX_8X_9$;

Son preferidos los compuestos de la fórmula I en la que Y_1 e Y_2 con independencia entre sí se eligen entre $-Cl$ y $-Br$.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I en la que R es piperazinilo sustituido por oxo o alquilo inferior sustituido por R_2 .

Son también preferidos los compuestos en los que los dos átomos de hidrógeno del anillo imidazolina están en configuración cis entre sí. Los compuestos pueden existir en forma racémica y pueden ser ópticamente activos. La estereo-
5 química absoluta preferida de las posiciones 4 y 5 del anillo imidazolina es S y R, respectivamente.

Tales compuestos son por ejemplo:

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-
10 (2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
15 nil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

20 4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

1-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-
25 5-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-
5 etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-
ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

10 clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-
15 ona;

1-[(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

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

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dime-
5 til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

10 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
15 piperazin-1-il)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-
20 isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-
imidazol-2-il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfo-
nil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-4-
etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

25 N-[2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-di-
metil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosul-
fonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-
2-il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosul-
5 fonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-
il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-
4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imida-
zol-2-il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

10 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fe-
nil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
15 nil]-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la 2-[4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-
fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fe-
20 nil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-[1,4]diazepan-5-ona;

clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dieto-
xi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-2-ona;

25 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-
fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-
(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

/

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

5 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

10 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo;

15 1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona clorhidrato;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

20 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona;

25 1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-metoxi-etanona;

96

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 4-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butan-2-ona;

10 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona;

clorhidrato del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propiónico;

clorhidrato del 3-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionitrilo;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;

clorhidrato de la N-tert-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;

25 clorhidrato del {4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetonitrilo;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

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

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

clorhidrato de la 1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona;

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

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

25 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona;

clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-metoxi-N-metil-acetamida;

4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

10 clorhidrato de la {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-metoxi-N-metil-acetamida;

clorhidrato de la {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

25 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

10 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

25 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida;

5 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-metoxi-N-metil-acetamida;

10 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida;

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

15

clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida;

clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida;

20

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

25 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dime-
5 til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida;

10 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
15 piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-
isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-
imidazol-2-il)-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfo-
20 nil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-
etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

N-[2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-di-
metil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida;

25 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosul-
fonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-
2-il)-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

100

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosul-
fonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-
il)-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-
5 4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imida-
zol-2-il)-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

10 N-tert-butil-2-(4-((4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-
metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
15 bonil]-piperazin-1-il)-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
20 xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

2-(4-((4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida;

25 2-(4-((4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-1-il)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida;

103

101

2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-
5 isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-
imidazol-2-il}-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfo-
nil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-
cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

10 N-(2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-
etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosul-
fonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-
15 2-il}-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosul-
fonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-
il}-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-
20 4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imida-
zol-2-il}-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

25 4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fe-
nil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-2-ona;

101

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

5 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

20 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

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

[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona;

4-{ (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-2-ona;

{ (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-{4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il}-metanona;

2-(4-{ (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

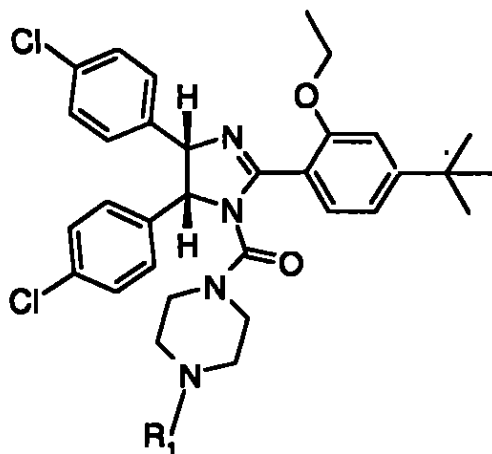
cis-2-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3etoxi-fenil)-N,N-dietil-isobutiramida;

cis-2-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-N,N-dietil-isobutiramida

y

clorhidrato de la [2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona.

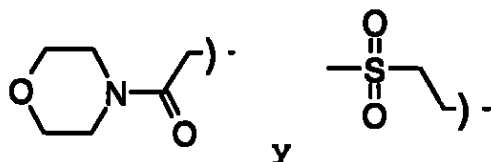
Una forma preferida de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula I-A



I-A

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

R₁ se elige entre



5

y

Tales compuestos son por ejemplo:

clorhidrato de la 2-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona; y

10 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona.

"Cantidad eficaz" significa una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

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

"IC₅₀" denota la concentración de un compuesto concreto que se requiere para inhibir en un 50 % una actividad específica medida. La IC₅₀ puede medirse, entre otros, por los métodos que se describen posteriormente.

5 "Alquilo" denota un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada.

"Cicloalquilo" significa un resto hidrocarburo cíclico no aromático monovalente, total o parcialmente saturado, que contiene de 3 a 8 átomos. Los ejemplos preferidos de restos
10 cicloalquilo son el ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

"Alquilo inferior" indica grupos alquilo C1-C6 e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo, hexilo y similares. En general, alquilo inferior es con preferencia alquilo C1-C4 y con preferencia
15 especial alquilo C1-C3.

"Alcoxi" significa -O-alquilo. "Alcoxi inferior" significa -O-alquilo inferior.

"Éster farmacéuticamente aceptable" significa cualquier compuesto de la fórmula I esterificado de modo convencional
20 que tenga un grupo carboxilo, dichos ésteres conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la fórmula I y se descomponen "in vivo" (en el organismo) liberando el correspondiente ácido carboxílico activo.

La información relativa a los ésteres y al uso de los
25 ésteres para la entrega de compuestos farmacéuticos se encontrará en el manual Design of Prodrugs, Bundgaard, H. (coord.) editorial Elsevier, 1985. Véase también, H. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems

(6ª ed. 1995) en las pp. 108-109; Krogsgaard-Larsen y col., Textbook of Drug Design and Development (2ª ed. 1996) en las pp. 152-191.

"Sal farmacéuticamente aceptable" significa las sales
5 convencionales de adición de ácido o de adición de base que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y se forman a partir de ácidos orgánico o inorgánicos no tóxicos idóneos o de bases inorgánicas. Los ejemplos de sales de adición de ácido
10 incluye las derivadas de ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo del ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico,
15 ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen las derivadas de amonio, de potasio, de sodio y de hidróxidos de amonio cuaternario, por ejemplo, del hidróxido de tetrametilamonio. La modificación
20 química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para convertirlo en una sal es una técnica ya conocida de los químicos farmacéuticos cuando intentan obtener una mejor estabilidad física y química, una mejor higroscopía, una mejor fluidez y solubilidad de los compuestos. Véase, p.ej.
25 H. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª ed. 1995) en pp. 196 y 1456-1457.

"Farmacéuticamente aceptable," por ejemplo vehículo, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable significa que es

69

farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se administra el compuesto concreto.

"Sustituido" significa que la sustitución puede tener lugar en una o en varias posiciones y, a menos que se indique lo contrario, que los sustituyentes de cada lugar de sustitución se eligen con independencia de las opciones especificadas.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de por lo menos un compuesto mencionado, que inhibe de forma significativa la proliferación y/o previene la diferenciación de una célula tumoral humana, incluidas las líneas celulares tumorales humanas.

Los compuestos de la presente invención que se ejemplifican como ventajosos tienen valores de IC50 que se sitúan entre 0,005 μM y 20 μM .

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o control de los trastornos de proliferación celular, en especial los trastornos oncológicos. Estos compuestos y formulaciones que contienen dichos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento o control de tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de mama, de colon, de pulmón o de próstata.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz incumbe al facultativo experto en la materia.

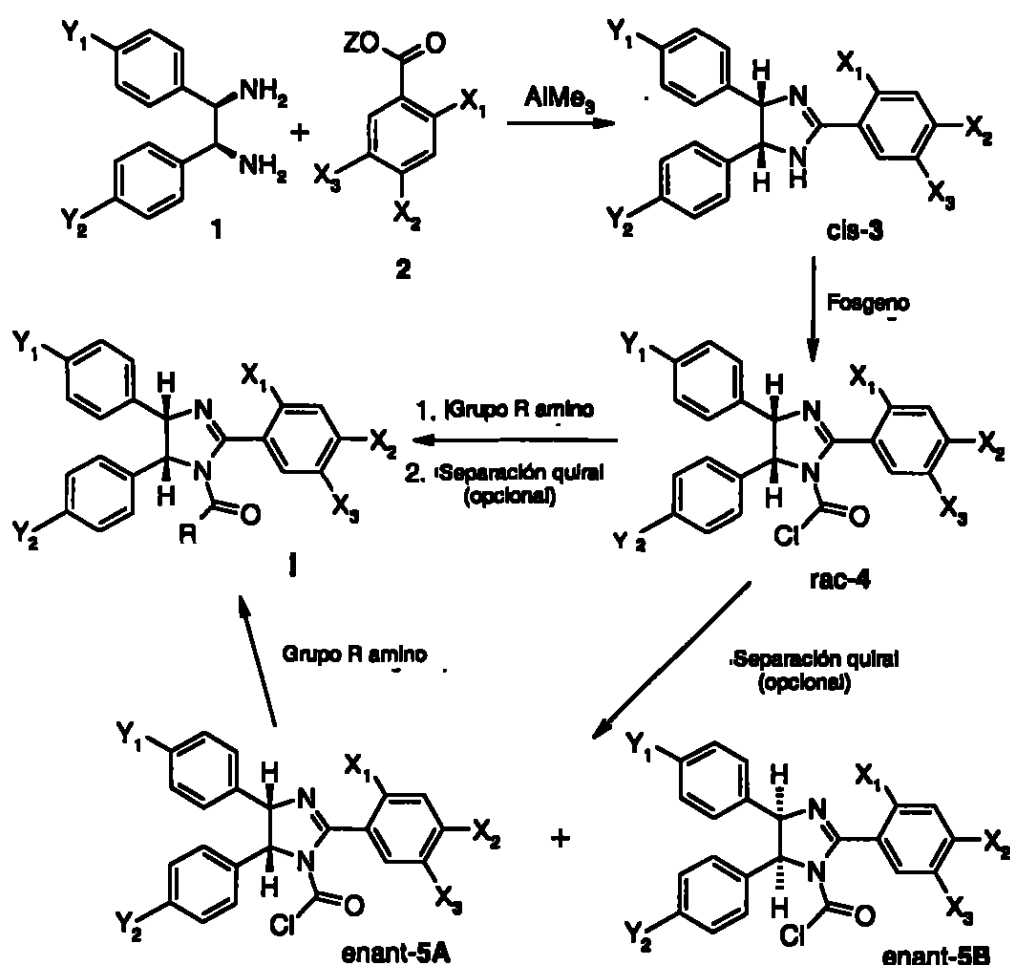
1170

La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse por un método ya conocido de la técnica. Tales dosificaciones pueden ajustarse a las
5 necesidades individuales, incluido el o los compuestos específicos a administrar, el estado patológico a tratar, así como el paciente a tratar. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a adultos humanos que pesen aproximadamente 70 k g, puede ser apropiada una dosis diaria
10 de 10 mg a 10.000 mg, con preferencia de 200 mg a 1.000 mg, aunque el límite superior podrá rebasarse a criterio del facultativo. La dosificación diaria puede administrarse en forma de dosis única o puede dividirse en varias subdosis, en el caso de la administración parenteral podrá darse en forma
15 de infusión continua.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula I o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente
20 aceptable.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema 1.

Esquema 1



La síntesis comienza con la reacción de adición del éster del ácido benzoico 2 (Z = metilo, etilo, etc.) con una diamina de la fórmula 1, por ejemplo la meso-1,2-bis-(4-
5 clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F. y Goldschmitt, E. Chem. Ber. 1976, 109, 1-40) empleando trimetil-aluminio como catalizador en un disolvente del tipo tolueno por ebullición
10 a reflujo (Moormann, A. E. y col., J. Med. Chem. 1990, 33, 614-626). Los ésteres del ácido benzoico 2 se obtienen aplicando procedimientos ya conocidos de la técnica. Por tratamiento de la *cis*-imidazolina 3 con fosgeno en presencia

de una base, por ejemplo la trietilamina, se obtiene el cloruro de carbamoilo racémico 4. Por adición del cloruro de carbamoilo racémico 4 sobre grupos amina R apropiados se obtienen los compuestos de la fórmula I en forma de mezclas racémicas. Muchos grupos amina R son productos comerciales. Si se desea, los grupos amina R pueden obtenerse por métodos sintéticos ya conocidos de la técnica. Los procesos idóneos para obtener estos grupos amina R se describen en los ejemplos.

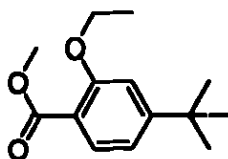
Si se desea sintetizar los compuestos ópticamente activos de la fórmula I, los enantiómeros del cloruro de carbamoilo rac-4 pueden separarse realizando una cromatografía quiral. Puede utilizarse una fase estacionaria quiral R,R-Whelk-01, suministrada por Regis Technologies. La adición del enantiómero deseado 5A sobre los grupos amina R apropiados permite obtener los compuestos de la fórmula I.

También pueden obtenerse los compuestos de la fórmula I por separación quiral de las mezclas racémicas de compuestos de la fórmula I. Puede utilizarse la fase estacionaria quiral Diacel ChiralPak OD o AD.

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

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

Ejemplo 1



a) 4-tert-butil-2-etoxibenzoato de metilo

Se añade una solución de 3-tert-butilfenol (100 g, 665,7 mmoles, TCI) e hidróxido potásico (37,35 g, 665,7 mmoles) en 260 ml de agua a una solución vigorosamente agitada de yodo (202,8 g, 798,8 mmoles) e hidróxido potásico (89,95 g, 1598 mmoles) en 1100 ml de agua. La solución resultante vira inmediatamente al blanco. Se agita durante 5 min.

Se aparta una pequeña muestra de la mezcla reaccionante, se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La cromatografía de capa fina (gel de sílice, cloruro de metileno al 30 % en hexano) indica la presencia de producto (R_f inferior) y un poco de material de partida. Se añade cloruro de metileno (450 ml) y se añade una solución de ácido sulfúrico hasta que aparece un color marrón permanente (pH ~7). Se separan las capas y se lava la fase orgánica con agua hasta que queda neutra. Se evaporan los disolventes a sequedad, obteniéndose un aceite rojizo (162 g). Se purifica el aceite en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, elución con hexano, cloruro de metileno al 5-10 % en hexano), obteniéndose el 5-tert-butil-2-yodo-fenol (132,7 g) en forma de aceite de color ámbar (que solidifica en reposo).

Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 5-tert-butil-2-yodo-fenol (132,7 g, 480,6 mmoles), carbonato potásico (265,7 g, 1923 mmoles) e yoduro de etilo (76,9 ml,

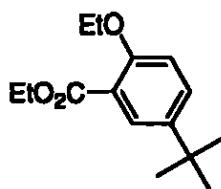
961,3 mmoles) en etanol (1,125 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con éter de dietilo. Se separan por filtración los sólidos blancos y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 4-
5 tert-butil-2-etoxi-1-yodo-benceno (144,7 g) en forma de aceite de color amarillo pálido.

Se introducen en un reactor de presión de 2 l el 4-tert-butil-2-etoxi-1-yodo-benceno (142 g, 466,9 mmoles), la dimetilformamida (275 ml), el metanol (500 ml) y la trietil-
10 amina (130 ml, 933,7 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 1 h. Se añade el cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (19,69 g, 28,05 mmoles). Se conecta el reactor al vacío, después se presuriza con monóxido de carbono (40 psi) cinco veces. Se calienta la mezcla
15 reaccionante durante una noche a 65 °C con presión de monóxido de carbono (40 psi). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (1400 ml) y se lava con agua (2 x 600 ml), salmuera (1 x 200 ml) y se seca con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos
20 por filtración y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose un aceite oscuro (160 g). Se recoge en acetato de etilo (160 ml) y se añade hexano (1200 ml) con agitación vigorosa. Una vez se ha sedimentado la mezcla, se separa el líquido sobrenadante. Se repite el mismo procedimiento dos
25 veces más con acetato de etilo y hexano. Se reúnen los líquidos sobrenadantes, se tratan con carbón y después se filtran. Se concentra con vacío el líquido filtrado. Puede que sea necesario repetir el mismo procedimiento con acetato

de etilo y hexano si continúa habiendo sólidos. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, elución con acetato de etilo al 4 % en hexano), obteniéndose 93,5 g de 4-tert-butil-2-etoxi-benzoato de metilo en forma de aceite de color rojo.

b) 4-tert-butil-2,5-dietoxibenzoato de metilo: se obtiene a partir de la 2-tert-butilhidroquinona de manera similar a la descrita en el ejemplo 1a.

Ejemplo 2



10

5-tert-butil-2-etoxibenzoato de etilo

Se recoge el 5-tert-butil-2-hidroxi-benzaldehído (1,4 g, 6,0 mmoles, obtenido con arreglo a Smith W. E., J. Org. Chem. 1972, 37, 3972-3973) en 30 ml de una solución 2M de 2-metil-2-butenol en tetrahidrofurano. Se añade t-butanol (30 ml). A continuación se añaden el dihidrogenofosfato sódico (2,6 g, 18,8 mmoles) y el clorito sódico (1,4 g, 12,3 mmoles) en forma de solución en 12 ml de agua. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye con acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico 1N. Se extraen las fases acuosas tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, salmuera y se seca con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el ácido 5-tert-butil-2-

20

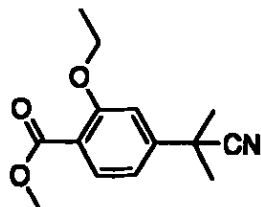
25

114

hidroxi-benzoico (1,5 g, rendimiento cuantitativo), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

Se añaden carbonato potásico (9,4 g, 68,0 mmoles) e yodoetano (3,3 ml, 41,3 mmoles) a una solución agitada de ácido 5-tert-butil-2-hidroxi-benzoico (1,3 g, 6,8 mmoles) en 2-butanona (50 ml). Se calienta la mezcla resultante a 80 °C (baño de aceite) durante 16 h y después se deja enfriar. Se concentra la solución y se disuelve de nuevo en cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera y se seca con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, elución con acetato de etilo al 5-10 % en hexanos), obteniéndose el 5-tert-butil-2-etoxi-benzoato de etilo (1,2 g, 81%) en forma de aceite amarillo.

Ejemplo 3



4-(ciano-dimetilmetil)-2-etoxi-benzoato de metilo

Se obtiene el 2-(3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo aplicando un procedimiento adaptado de la bibliografía técnica (Organic Syntheses, vol. 79, pp. 209-215). A una solución de 1-etoxi-3-fluor-benceno (3,0 g, 19,4 mmoles) en 25 ml de tolueno se le añade la bis(trimetilsilil)amida potásica sólida (5,84 g, 29,2 mmoles, 1,5 eq.) y después el isobutironitrilo (7,08 ml, 77,8 mmoles, 4 eq.). Se agita la mezcla

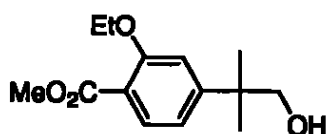
reaccionante a 100 °C durante 12 h. Se diluye con 75 ml de acetato de etilo y 75 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N. Se separan las capas y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml) y se secan con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve el residuo en 5 ml de cloruro de metileno y se introduce en un cartucho de 40 g de gel de sílice. Se eluye el producto utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 2,96 g (15,6 mmole, 80%) del 2-(3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo puro. EM-LR: 190,12 [(M+H)⁺].

Se disuelve el 2-(3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo (2,96 gramos, 15,65 mmole) en una solución recién preparada de monoclóruo de yodo en ácido acético (20 ml de una solución 1,54 M de monoclóruo de yodo en ácido acético, 30,8 mmole). La reacción es ligeramente exotérmica. Se deja la mezcla reaccionante en reposo a temperatura ambiente durante 3 d. Se concentra la mezcla reaccionante y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con carbonato sódico del 10 % (1x), salmuera (1x) y se seca (sulfato magnésico anhidro). Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash (110 g de gel de sílice, elución con un gradiente de acetato de etilo en hexanos), obteniéndose el 2-(3-etoxi-4-yodo-fenil)-2-metil-propionitrilo (2,53 g, 51%). EM-LR: 316,21 [(M+H)⁺]

116

Se hace burbujear nitrógeno gaseoso a través de una solución de (3-etoxi-4-yodo-fenil)-2-metil-propionitrilo (2,53 gramos, 8 mmoles) y diisopropiletilamina (2,09 ml, 12 mmoles) en metanol (10 ml). Utilizando un globo lleno de monóxido de carbono gaseoso (CO) y equipado con una aguja se hace burbujear el CO a través de la mezcla hasta que quede saturada. Se añade acetato de paladio (II) (100 mg) y se agita la mezcla en una atmósfera de CO a 60 °C durante 6 d. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Se reparte el residuo entre cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1,0 M. Se seca la fase orgánica (sulfato magnésico anhidro) y se filtra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (120 g de gel de sílice, elución con un gradiente de acetato de etilo en hexanos), obteniéndose el 4-(ciano-dimetilmetil)-2-etoxi-benzoato de metilo (1,09 g, 55%). EM-LR: 248,19 [(M+H)⁺].

Ejemplo 4



2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)benzoato de metilo

Se añaden el carbonato potásico (65,3 g, 473 mmoles) y el yodoetano (25,5 ml, 324 mmoles) a una solución agitada de ácido 3-hidroxifenilacético (12,0 g, 79 mmoles) en 2-butanona (125 ml). Se calienta la mezcla resultante en un baño de aceite (80 °C) durante 16 h y después se deja enfriar. Se concentra la mezcla y se le añade cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera y se seca con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos por filtra-

69

ción y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 3-etoxifenilacetato de etilo (12,7 g, 78%) en forma de aceite transparente.

Se lava el hidruro potásico (32 g, 240 mmoles, 30% en
5 aceite mineral) dos veces con hexanos y se seca. Se le añade
por goteo tetrahidrofurano enfriado con hielo (60 ml), des-
pués una solución del 3-etoxifenilacetato de etilo (12,7 g,
61 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y finalmente el yoduro
de metilo (8,4 ml, 134 mmoles). Se agita la mezcla reaccio-
10 nante a temperatura ambiente durante una noche y se reparte
entre bicarbonato sódico acuoso y cloruro de metileno. Se
seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se
concentra, obteniéndose el dimetil-3-etoxifenilacetato de
etilo (13,6 g, 94%) en forma de aceite de color amarillo
15 pálido.

A una solución enfriada (5 °C) de dimetil-3-etoxi-
fenilacetato de etilo (5,0 g, 21,1 mmoles) en ácido acético
(40 ml) se le añade por goteo una solución de monocloruro de
yodo (5,0 g, 30,9 mmoles) en ácido acético. Se agita la
20 mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y se
diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se
reúnen las fases orgánicas, se lavan con tiosulfato sódico
acuoso, bicarbonato sódico acuoso y salmuera. Se seca la
solución con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se
25 concentra, obteniéndose el dimetil-(3-etoxi-4-yodofenil)-
acetato de etilo (6,25 g, 82%) en forma de aceite amarillo.

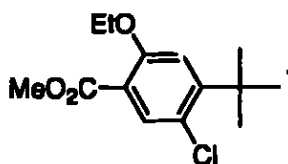
Se añade borano-sulfuro de dimetilo (33 ml, 66 mmoles,
2M en tetrahidrofurano) a una solución de dimetil-(3-etoxi-4-

124

yodofenil)acetato de etilo (4,83 g, 13,3 mmoles) en éter etílico (40 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 d y se agita durante una hora más con 2-propanol (10 ml) para eliminar el exceso de borano. Se reparte la solución entre bicarbonato sódico acuoso y cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra, obteniéndose el 2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)yodobenceno (4,23 g, 99%) en forma de aceite amarillo.

Se añade la trietilamina (3,5 ml, 25,1 mmoles) a una solución de 2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)yodobenceno (4,0 g, 12,5 mmoles) en metanol (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se purga la mezcla reaccionante dos veces con monóxido de carbono y se le añade acetato de paladio (II) (0,2 g, 0,9 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 80 °C durante 18 h con una presión positiva de monóxido de carbono. Se diluye la mezcla reaccionante con éter, se lava con ácido clorhídrico del 10%, bicarbonato sódico acuoso, salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con acetato de etilo al 20-75% en hexanos, obteniéndose el 2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)benzoato de metilo (1,5 g, 48%) en forma de aceite amarillo y 0,91 g de 2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)yodobenceno sin reaccionar.

Ejemplo 5



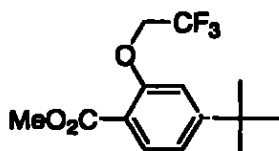
4-tert-butil-5-cloro-2-etoxibenzoato de etilo

Se añaden el carbonato potásico (8,0 g, 58,0 mmoles) y el yodoetano (3,0 ml, 37,7 mmoles) a una solución agitada de 5-t-butil-4-cloro-2-yodofenol (2,4 g, 8,1 mmoles; obtenido con arreglo a Fukata y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1994, 67, 592-594) en 2-butanona (50 ml). Se calienta la mezcla resultante en un baño de aceite (80 °C) durante 16 h y después se deja enfriar. Se concentra la solución y se vuelve a disolver en cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra, obteniéndose el 4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-1-yodobenceno (2,2 g, 85%) en forma de aceite amarillo.

A una solución desgasificada de 4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-1-yodobenceno (2,2 g, 6,4 mmoles), metóxido sódico (0,52 g, 9,6 mmoles) y diclorobistrifenilfosfina-paladio (0,25 g, 0,4 mmoles) en dioxano (20 ml) se le añade formiato de metilo (1,2 ml, 19,4 mmoles). Se calienta la mezcla resultante en un baño de aceite (60 °C) durante 18 h y después se deja enfriar. Se diluye la solución con dioxano y se filtra a través de un cartucho de Celite y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5-20% en hexanos, así se obtiene el 4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-

benzoato de etilo (1,39 g, 80 %) en forma de aceite transparente.

Ejemplo 6



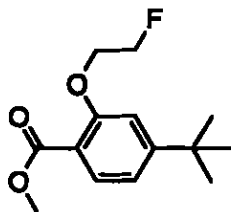
5 4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluoretoxi)benzoato de metilo

Se añaden carbonato potásico (3,8 g, 27,6 mmoles) y trifluormetanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (2,4 g, 10,3 mmoles) a una solución agitada de 4-t-butil-2-yodofenol (1,9 g, 6,9 mmoles, obtenido con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1a) en 2-butanona (30 ml). Se calienta la mezcla resultante en un baño de aceite (60 °C) durante 16 h y después se deja enfriar. Se diluye la solución con acetato de etilo y se lava con agua, salmuera y se seca con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 4-tert-butil-1-yodo-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)benceno (2,4 g, 96%) en forma de aceite amarillo.

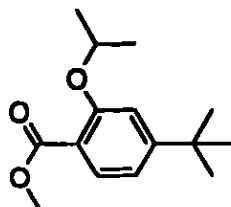
A una solución desgasificada de 4-tert-butil-1-yodo-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)benceno (2,5 g, 6,9 mmoles), metóxido sódico (0,57 g, 10,4 mmoles) y diclorobistrifenilfosfina-paladio (0,25 g, 0,3 mmoles) en dioxano (6 ml) se le añade el formiato de metilo (0,86 ml, 14,0 mmoles). Se calienta la mezcla resultante en un baño de aceite (60 °C) durante 18 h y después se deja enfriar. Se diluye la solución con dioxano y se filtra a través de un cartucho de Celite y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash a

través de gel de sílice empleando acetato de etilo al 5-15% en hexano, de este modo se obtiene el 4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluoretoxi)benzoato de etilo (1,1 g, 55 %) en forma de aceite transparente.

5 Ejemplo 7



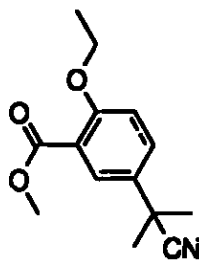
4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-benzoato de metilo: se prepara a partir de 4-t-butil-2-yodofenol y 1-bromo-2-fluor-etano de manera similar a la descrita en el ejemplo 6.



10

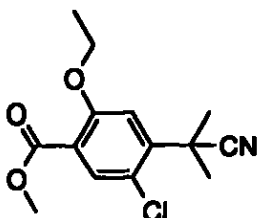
4-tert-butil-2-isopropoxi-benzoato de metilo: se prepara a partir de 4-t-butil-2-yodofenol e yoduro de isopropilo de manera similar a la descrita en el ejemplo 6.

Ejemplo 8



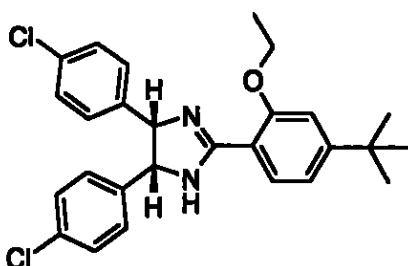
15

5-(ciano-dimetilmetil)-2-etoxi-benzoato de metilo: se prepara a partir de 1-etoxi-4-fluor-benceno de manera similar a la descrita en el ejemplo 3.



5 5-(ciano-dimetilmetil)-2-etoxi-benzoato de metilo: se prepara a partir de 1-cloro-4-etoxi-2-fluor-benceno de manera similar a la descrita en el ejemplo 3.

Ejemplo 9



10 2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol

Se añade trimetil-aluminio (71,15 ml, 142,3 mmoles, solución 2 M en tolueno, Aldrich) con jeringuilla a un matraz y se enfría a 0 °C. Se añade por goteo durante un período de 15 30 min una mezcla de la meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (40 g, 142,3 mmoles, que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40) en unos 400-500 ml de 20 tolueno. Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente

7/5

durante 15 min, a 50-60 °C durante 30 min y después a 80-90°C durante 30 min. Cuando la temperatura desciende de nuevo a 60 °C se añade una solución de 4-tert-butil-2-etoxi-benzoato de metilo (40 g, 142,3 mmoles, ejemplo 1) en tolueno (100 ml).

5 Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h. Se hace el seguimiento de la reacción por cromatografía de capa fina (gel de sílice, elución con acetato de etilo). Entonces se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo a 10 °C y se le añade una solución de la sal de Rochelle (300 ml, 1

10 M). Se aparta el baño de hielo y se agita vigorosamente la mezcla bifásica durante 30 min. Se añade acetato de etilo (300 ml) y se prosigue la agitación durante una noche. Cuando se separan las capas, se retira la fase orgánica por decantación. Se añade más acetato de etilo (500 ml) y

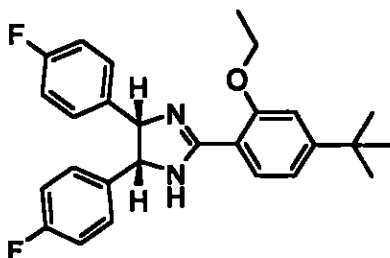
15 solución de sal de Rochelle (200 ml, 1 M) y se transfiere la mezcla a un embudo de decantación. Se separan las capas. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml), salmuera (100 ml) y se secan con sulfato magnésico anhidro. Se separan los

20 sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose un aceite amarillo (69 g). Se purifica el producto en bruto a través de un cartucho de gel de sílice (600 g, elución con cloruro de metileno al 10 % en hexano, cloruro de metileno, acetato de etilo, después metanol al

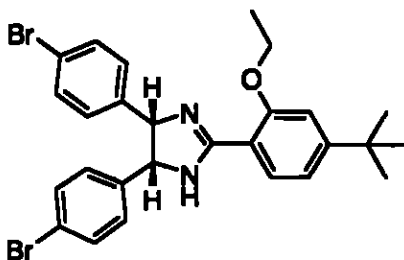
25 7,5% en acetato de etilo), obteniéndose el 2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (51,5 g). EM-HR (ES, m/z) del $C_{27}H_{29}N_2OCl_2$ [(M+H)⁺] calculado: 467,1652; hallado: 467,1648.

Ejemplo 10

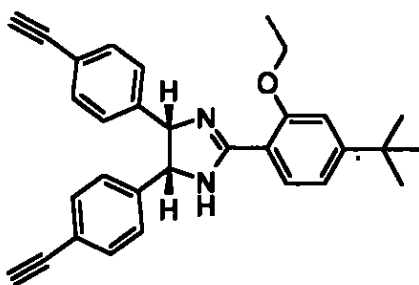
De manera similar a la descrita en el ejemplo 9 se obtienen:



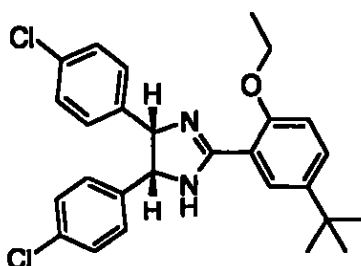
- 5 a) 2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol: se prepara a partir de 4-tert-butil-2-etoxi-benzoato de metilo (ejemplo 1a) y meso-1,2-bis-(4-fluorfenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer
- 10 Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 435,4 [(M+H)⁺].



- b) 4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol: se prepara a partir de 4-tert-butil-2-etoxi-benzoato de metilo (ejemplo 1a) y meso-1,2-bis-(4-bromofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer
- 15 Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 557,1 [(M+H)⁺].



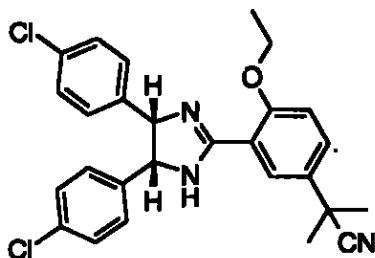
c) 2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol: se prepara a partir de 4-tert-butyl-2-etoxi-benzoato de metilo (ejemplo 1a) y meso-1,2-bis-(4-etinil-fenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 447,4 [(M+H)⁺].



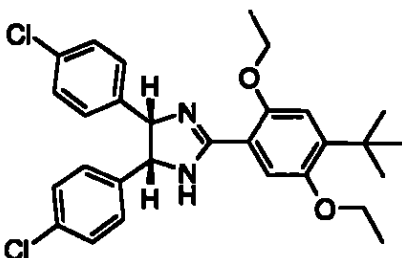
10

d) 2-(5-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol: se prepara a partir de 5-tert-butyl-2-etoxi-benzoato de etilo (ejemplo 2) y meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 467,3 [(M+H)⁺].

14

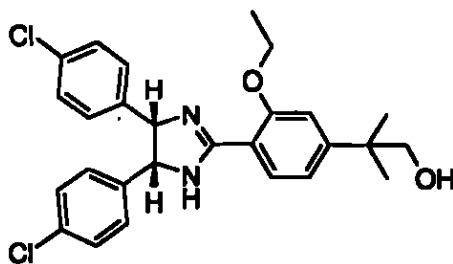


e) 2-(3-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo: se prepara a partir de 5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-benzoato de metilo (ejemplo 8a) y meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 478,2 [(M+H)⁺].

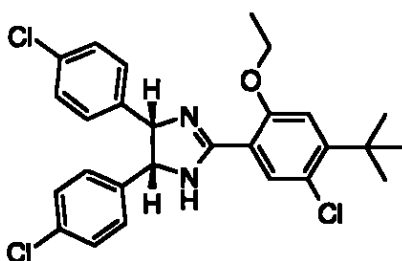


10

f) 2-(4-tert-butyl-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol: se prepara a partir de 4-tert-butyl-2,5-dietoxibenzoato de metilo (ejemplo 1b) y meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 511,3 [(M+H)⁺].

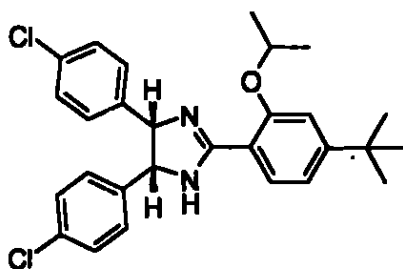


g) 2-(4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propan-1-ol: se prepara a partir de 2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)benzoato de metilo (ejemplo 4) y meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 483,3 [(M+H)⁺].

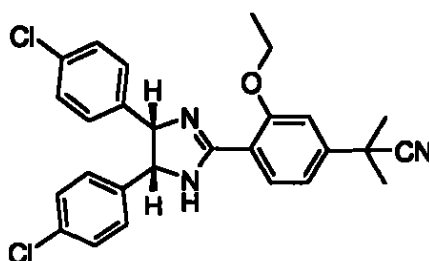


10

h) 2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol: se prepara a partir de 4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-benzoato de metilo (ejemplo 5) y meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 501,4 [(M+H)⁺].



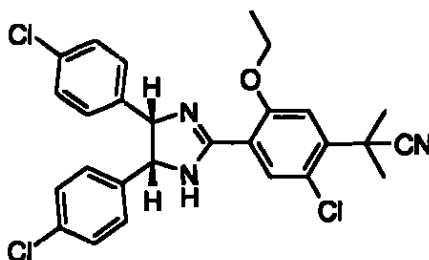
i) 2-(4-tert-butyl-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol: se prepara a partir de 4-tert-butyl-2-isopropoxi-benzoato de metilo (ejemplo 7B) y meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 481,4 [(M+H)⁺].



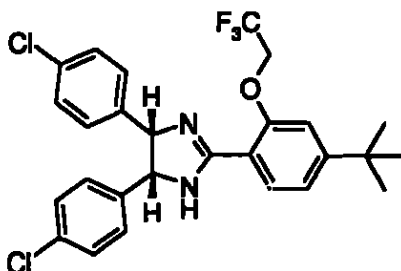
10

j) 2-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-2-metil-propionitrilo: se prepara a partir de 4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-benzoato de metilo (ejemplo 3) y meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 478,2 [(M+H)⁺].

128

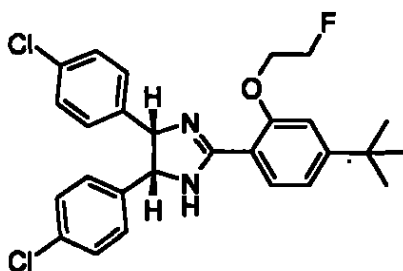


k) 2-[4-[(4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-cloro-5-etoxi-fenil}-2-metil-propionitrilo: se prepara a partir de 5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-benzoato de metilo (ejemplo 8B) y meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 512,2 [(M+H)⁺].



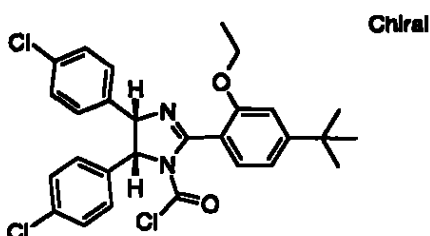
10

l) 2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol: se prepara a partir de 4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluoretoxi)benzoato de etilo (ejemplo 6) y meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 521,4 [(M+H)⁺].



m) 2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxy)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol: se prepara a partir de 4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxy)-benzoato de metilo (ejemplo 5 7a) y meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (que se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Jennerwein, M. y col., Cancer Res. Clin. Oncol. 1988, 114, 347-58; Vogtle, F.; Goldschmitt, E., Chem. Ber. 1976, 109, 1-40). EM-LR: 485,4 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo 11



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

A una solución de 2-(4-tert-butil-2-etoxy-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (19,7 g, 42,144 mmoles) y trietilamina (17,6 ml, 126,432 mmoles) en cloruro de metileno (200 ml) enfriada a 0 °C se le añade fosgeno (44,6 ml, 84,288 mmoles, solución al 20% en tolueno, Fluka). Se agita la mezcla reaccionante a 0 °C durante 30 min, después se concentra a sequedad. Se recoge el residuo anaranjado en cloruro de metileno (100 ml) y se filtra la solución

a través de un cartucho de gel de sílice (~50 g). Se lava con cloruro de metileno (~600 ml). Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, elución con acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el cloruro de 2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo racémico en forma de sólido blanco (12,650 g). Se separan los enantiómeros del cloruro de 2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo por cromatografía quiral empleando una columna Waters Delta Prep 4000 y Modcol spring (50 mm x 70 cm) con un relleno de gel de sílice R,R-Whelk-O1 spherical Kromasil (suministrado por Regis Technologies). Eluyente: cloruro de metileno al 30 % en hexano. Caudal: 85 ml/min. Escala de carga: 2,4-3,0 g. El primer pico de material que sale de la columna es el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo deseado.

Ejemplo 12

De manera similar a la descrita en el ejemplo 11 se obtienen:

a) cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo: se prepara a partir de 2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 10a).

b) cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo:

se prepara a partir de 4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 10b).

c) cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo: se
5 prepara a partir de 2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 10c).

d) cloruro de (4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo: se
10 prepara a partir de 2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 10d).

e) cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo: se prepara a partir de 2-{3-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-etoxi-fenil}-2-metil-
15 propionitrilo (ejemplo 10e).

f) cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo: se prepara a partir de 2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejem-
20 plo 10f).

g) cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo: se prepara a partir de 2-(4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-
25 metil-propan-1-ol (ejemplo 10g).

h) cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo: se prepara a partir de 2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-

/5

fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 10h).

i) cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carboni-
5 lo: se prepara a partir de 2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 10i).

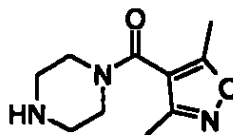
j) cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-
(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-
10 carbonilo: se prepara a partir de 2-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-2-metil-propionitrilo (ejemplo 10j).

k) cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-me-
til)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-im-
15 dazol-1-carbonilo: se prepara a partir de 2-{4-[(4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo (ejemplo 10k).

l) cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-tri-
fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-im-
20 dazol-1-carbonilo: se prepara a partir de 2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 10l).

m) cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-
etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-
25 carbonilo: se prepara a partir de 2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 10m).

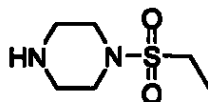
Ejemplo 13



(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piperazin-1-il-metanona

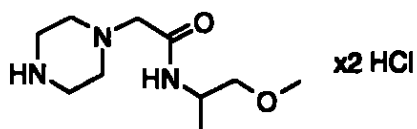
- Se introduce en un vial de 40 ml una solución of 1-
 5 tert-butiloxicarbonil-piperazina (4,581 mmoles, 0,9 eq.) y diisopropiletilamina (5,09 mmoles, 1,0 eq.) en cloruro de metileno (5 ml). Se añade al vial el cloruro de 3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonilo (5,09 mmoles, 1,0 eq.) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche a temperatura ambiente.
- 10 Una vez finalizada la reacción se diluye con cloruro de metileno (5 ml) y se lava con 4 ml de HCl 1N y después con 4 ml de carbonato potásico del 10 %. Se concentra la fase orgánica con vacío. Se disuelve el residuo en bruto en 5 ml de dioxano y 5 ml de ácido clorhídrico 4M en dioxano. Se
- 15 agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y después se centrifuga. Se separa el líquido sobrenadante y se agita el sólido restante con hexano y después se centrifuga. Se separa el líquido sobrenadante, se recogen los sólidos y se secan con vacío, obteniéndose la
- 20 (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piperazin-1-il-metanona. EM-LR: 210,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 14



Etanosulfonil-piperazina: se prepara a partir de 1-tert-butiloxicarbonil-piperazina y cloruro de etilsulfonilo de manera similar a la descrita en el ejemplo 13.

Ejemplo 15



5

diclorhidrato de la N-(2-metoxi-1-metil-etil)-2-piperazin-1-il-acetamida

Se diluyen la metoxi-1-metil-etilamina (15 mmoles, 1,15 eq.) y diisopropiletilamina (17 mmoles, 1,3 eq.) con cloruro de metileno, obteniéndose un volumen total de 8 ml. Se añade la solución de la amina en porciones con una jeringuilla a una solución de cloruro de cloroacetilo (13 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) enfriada a aproximadamente -40°C en un vial sellado de 40 ml. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h a temperatura reducida. A continuación se acidifica la solución con HCl 1N y después se diluye con 10 ml de cloruro de metileno. Se agita el vial y se centrifuga. Se transfiere la fase orgánica a viales de 40 ml y se concentra con vacío. Se diluye el residuo (1,69 g, 10,21 mmoles) con 10 ml de dimetilformamida. Se añaden el piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (8,67 mmoles, 0,85 eq.) y la diisopropiletilamina (13,27 mmoles, 1,3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 65 °C durante una noche y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en bruto en 10 ml de dioxano y 10 ml de ácido clorhídrico 4M en dioxano. Se agita la solución durante una noche a temperatura ambiente y después se centrifugan. Se

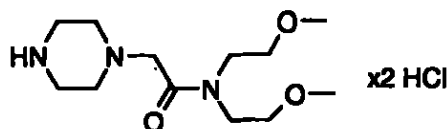
10

15

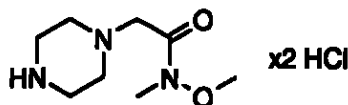
25

separa el líquido sobrenadante y se agitan los sólidos restantes con hexano y después se centrifugan. Se separa el líquido sobrenadante, se recogen los sólidos y se secan con vacío, obteniéndose el diclorhidrato de la N-(2-metoxi-1-metiletil)-2-piperazin-1-il-acetamida. EM-LR: 216,4 [(M+H)⁺]

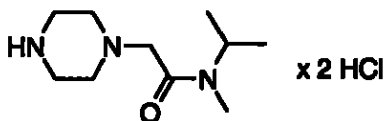
Ejemplo 16



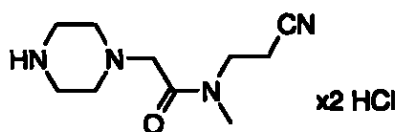
a) diclorhidrato de la N,N-bis-(2-metoxi-etil)-2-piperazin-1-il-acetamida: se prepara a partir de 1-tert-butiloxycarbonil-piperazina, cloruro de cloroacetilo y N,N-bis-(2-metoxi-etil)amina de manera similar a la descrita en el ejemplo 15.



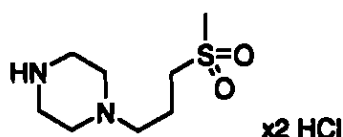
b) diclorhidrato de la N-metoxi-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida: se prepara a partir de 1-tert-butiloxycarbonil-piperazina, cloruro de cloroacetilo y N-metoxi-N-metilamina de manera similar a la descrita en el ejemplo 15.



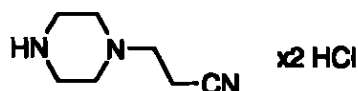
c) diclorhidrato de la N-isopropil-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida: se prepara a partir de 1-tert-butiloxycarbonil-piperazina, cloruro de cloroacetilo y N-isopropil-N-metilamina de manera similar a la descrita en el ejemplo 15.



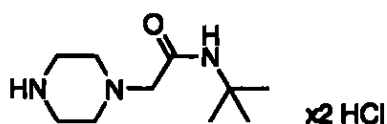
d) diclorhidrato de la N-(2-ciano-etil)-N-metil-2-pi-
perazin-1-il-acetamida: se prepara a partir de 1-tert-bu-
 tiloxycarbonil-piperazina, cloruro de cloroacetilo y N-(2-
 5 cianoetil)-N-metilamina de manera similar a la descrita en el
 ejemplo 15.



e) diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-
piperazina: se prepara a partir de 1-tert-butiloxycarbonil-
 10 piperazina y metanosulfonato de 3-metanosulfonil-propilo
 (obtenido con arreglo a Baerlocher, F.J. y col., Aust. J.
 Chem. 1999, 52, 167-172) de manera similar a la descrita en
 el ejemplo 15.

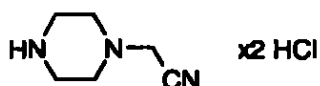


15 f) diclorhidrato del 3-piperazin-1-il-propionitrilo:
 se prepara a partir de 1-tert-butiloxycarbonil-piperazina y
 3-bromopropionitrilo de manera similar a la descrita en el
 ejemplo 15.

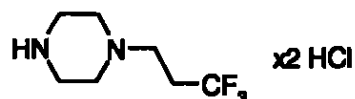


20 g) diclorhidrato de la N-tert-butil-2-piperazin-1-il-
acetamida: se prepara a partir de 1-tert-butiloxycarbonil-

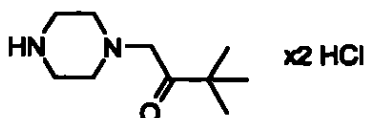
piperazina, cloruro de cloroacetilo y N-tert-butilamina de manera similar a la descrita en el ejemplo 15.



h) diclorhidrato del piperazin-1-il-acetonitrilo: se prepara a partir de 1-tert-butiloxycarbonil-piperazina y bromoacetonitrilo de manera similar a la descrita en el ejemplo 15.

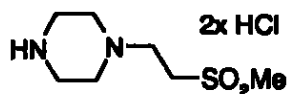


i) diclorhidrato de la 1-(3,3,3-trifluor-propil)-piperazina: se prepara a partir de 1-tert-butiloxycarbonil-piperazina y 3-bromo-1,1,1-trifluorpropano de manera similar a la descrita en el ejemplo 15.



j) diclorhidrato de la 3,3-dimetil-1-piperazin-1-il-butan-2-ona: se prepara a partir de 1-tert-butiloxycarbonil-piperazina y 1-cloro-3,3-dimetil-butan-2-ona (1-cloropinacolona) de manera similar a la descrita en el ejemplo 15.

Ejemplo 17



20 diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina

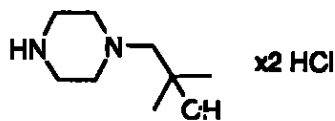
Se añade la metilvinilsulfona (1,8 ml, 20,1 mmoles) a una solución de 1-(tert-butiloxycarbonil)piperazina (1,50 g,

de

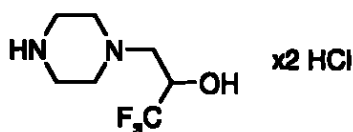
8 mmoles) en metanol (84 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h y se concentra para obtener un sólido blanco. Se purifica el sólido por cromatografía de columna flash (gel de sílice, elución con metanol al 1-5% en cloruro de metileno), obteniéndose la 1-tert-butiloxicarbonil-4-(2-metanosulfoniletil)piperazina en forma de sólido blanco (2,29 g, 95%).

Se añade ácido clorhídrico (42 ml, 168 mmoles, 4 M en 1,4-dioxano) a una solución enfriada de la 1-tert-butiloxicarbonil-4-(2-metanosulfoniletil)piperazina (2,29 g, 7,8 mmoles) en 1,4-dioxano (42 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después se concentra, obteniéndose el diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina en forma de sólido blanco (2,05 g).

15 Ejemplo 18

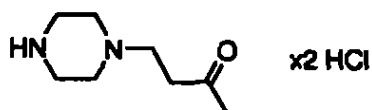


a) diclorhidrato del 2-metil-1-piperazin-1-il-propan-2-ol: se prepara a partir de 1-tert-butiloxicarbonil-piperazina y 2,2-dimetil-oxirano (1,2-epoxi-2-metilpropano) de manera similar a la descrita en el ejemplo 17.



b) diclorhidrato del 1,1,1-trifluor-3-piperazin-1-il-propan-2-ol: se prepara a partir de 1-tert-butiloxicarbonil-

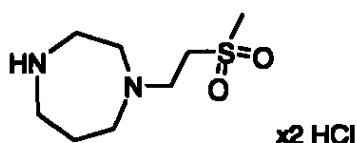
piperazina y 1,1,1-trifluor-2,3-epoxipropano de manera similar a la descrita en el ejemplo 17.



c) diclorhidrato de la 4-piperazin-1-il-butan-2-ona:

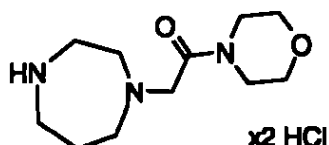
5 se prepara a partir de 1-tert-butiloxycarbonil-piperazina y metilvinilcetona de manera similar a la descrita en el ejemplo 17.

Ejemplo 19



10 Se obtiene el diclorhidrato del 1-(2-metanosulfonil-etil)-[1,4]diazepano a partir de [1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo y metilvinilsulfona aplicando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 17.

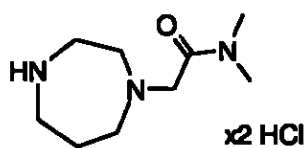
Ejemplo 20



15

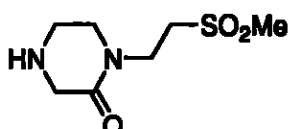
diclorhidrato de la 2-[1,4]diazepan-1-il-1-morfolin-4-il-etanona: se prepara a partir de [1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo, cloruro de cloroacetilo y morfolina de manera similar a la descrita en el ejemplo 15.

- 60 -



diclorhidrato de la 2-[1,4]diazepan-1-il-N,N-dimetil-
acetamida: se prepara a partir de [1,4]diazepano-1-carboxi-
 lato de tert-butilo, cloruro de cloroacetilo y dimetilamina
 5 de manera similar a la descrita en el ejemplo 15.

Ejemplo 21



1-(2-metanosulfoniletil)-piperazina-2-ona

Se añade por goteo la metilvinilsulfona (0,42 ml, 4,8
 10 mmoles) a una solución enfriada del clorhidrato de la N-tert-
 butiloxicarbonil-1,2-etilenodiamina (1,00 g, 5,1 mmoles) y
 trietilamina (1,4 ml, 10,7 mmoles) en metanol (20 ml). Se
 agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante
 18 h y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cro-
 15 matografía a través de gel de sílice con metanol al 0-5% en
 cloruro de metileno, obteniéndose la 2-(N-tert-butiloxi-
 carbonil-2-aminoetilamino)etil-metil-sulfona (1,05 g, 77%).

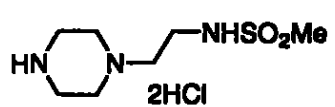
Se añade por goteo el cloruro de cloroacetilo (0,47 ml,
 6,0 mmoles) a una solución enfriada de la 2-(N-tert-butiloxi-
 20 carbonil-2-aminoetilamino)etil-metil-sulfona (1,05 g, 4,0
 mmoles) y trietilamina (1,1 ml, 8,0 mmoles) en cloruro de
 metileno (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante a tempera-
 tura ambiente durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante
 entre bicarbonato sódico acuoso y cloruro de metileno. Se
 25 lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato

144

magnésico anhidro y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de gel de sílice utilizando metanol al 0-10% en cloruro de metileno, de este modo se obtiene el {2-[(2-cloro-acetil)-(2-metanosulfonil-etil)-amino]-etil)-carbamato del tert-butilo (1,20 g, 89%).

A una solución enfriada del {2-[(2-cloro-acetil)-(2-metanosulfonil-etil)-amino]-etil)-carbamato de tert-butilo (1,20 g, 3,5 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml) se le añade el ácido trifluoracético (5,0 ml), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra. Se disuelve el residuo en acetonitrilo y se le añade trietilamina (1,5 ml, 10,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de gel de sílice con metanol al 0-20% en cloruro de metileno, obteniéndose la 1-(2-metanosulfoniletil)-piperazina-2-ona (0,36 g, 49%). EM-LR: 206,9 [(M+H)⁺]

Ejemplo 22



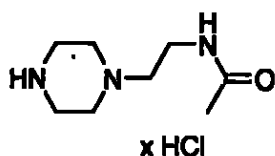
diclorhidrato de la N-(2-metanosulfoniletil)-piperazina

Se añade el cloruro de metanosulfonilo (0,7 ml, 9,0 mmoles) a una solución enfriada del 4-(2-amino-etil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,33 g, 5,8 mmoles) en piridina (25,0 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 12 h y se reparte entre bicarbonato sódico acuoso y cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con ácido clorhídrico 1M, bicarbonato sódico acuoso, salmuera, se seca con sulfato

magnésico anhidro y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de gel de sílice con metanol al 0-5% en cloruro de metileno, obteniéndose el 4-(2-metanosulfonilamino-etil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,70 g, 70%).

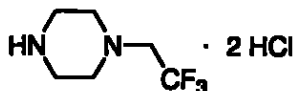
A una solución enfriada del 4-(2-metanosulfonilamino-etil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,64 g, 0,2 mmoles) en dioxano (20 ml) se le añade ácido clorhídrico (4M en dioxano, 10 ml), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h y se concentra, obteniéndose el diclorhidrato de la N-(2-metanosulfoniletil)-piperazina en forma de sólido blanco (0,55 g, 95%).

Ejemplo 23



Se obtiene el clorhidrato de la N-(2-Piperazin-1-il-etil)-acetamida a partir del 4-(2-amino-etil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo y del cloruro de acetilo de una manera similar a la descrita en el ejemplo 22.

Ejemplo 24



diclorhidrato de la 1-(2,2,2-trifluoretil)piperazina

Se combinan el 1-piperazinacarboxilato de tert-butilo (1,00 g, 5,37 mmoles) y la piridina (0,868 ml, 10,7 mmoles) con cloruro de metileno (27 ml) y se enfrían a 0 °C. A conti-

143

nuación se añade el anhídrido trifluoracético (0,910 ml, 6,44 mmoles), se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (150 ml) y se lava
5 con hidrogenosulfato potásico acuoso (2 x 50 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el 4-(2,2,2-trifluoracetil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,50 g, 99%) en forma de aceite que solidifica con el
10 tiempo.

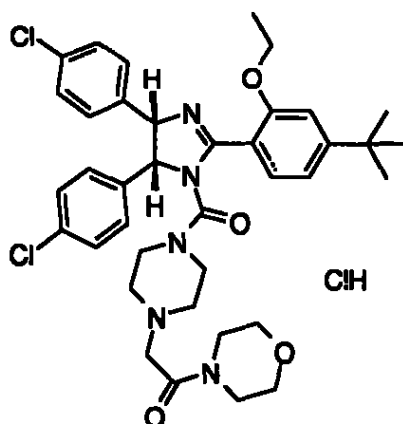
Se añade el 4-(2,2,2-trifluoracetil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,908 g, 3,22 mmoles) a una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (8 mmoles) en tetrahidrofurano (24 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a
15 reflujo durante 2 h. Se enfría, se añade cuidadosamente ácido clorhídrico 2 N (4 ml) y se agita la mezcla reaccionante hasta que cesa el desprendimiento de gas y después se diluye con acetato de etilo (200 ml). A continuación se añade hidróxido sódico acuoso (0,2 M, 75 ml) y se separan las
20 fases. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 20% en hexanos), obteniéndose el 4-(2,2,2-trifluoretil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,627 g, 73%) en forma de sólido blanco.

25 Se añade una solución de ácido clorhídrico (4,0 M, 10 ml) en dioxano a una solución de 4-(2,2,2-trifluoretil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,736 g, 2,74 mmoles) en dioxano (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante hasta que el

144

análisis por cromatografía de capa fina indique que la reacción ha finalizado (aprox. 3 h). Se eliminan los componentes volátiles por evaporación y se seca el residuo con vacío, obteniéndose el diclorhidrato de la 1-(2,2,2-trifluor-
5 etil)piperazina (0,631 g, 95%) en forma de sólido blanco.

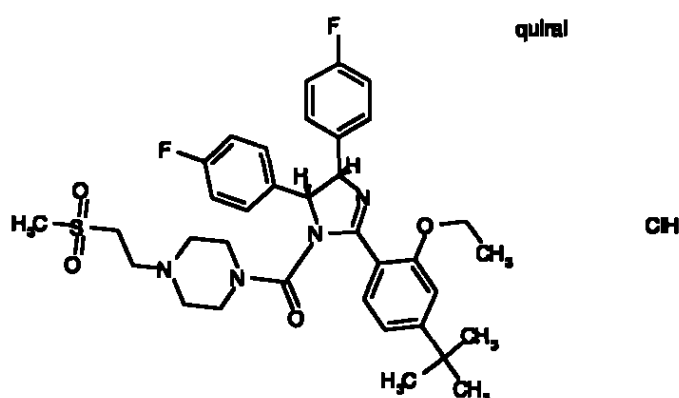
Ejemplo 25



clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-
etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-
10 carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona

A una solución de cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-
etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonilo (7,967 g, 15,03 mmoles, ejemplo 11) en cloruro de
metileno (60 ml) enfriada a 0 °C se le añade trietilamina
15 (4,19 ml) y 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (3,366
g, 15,78 mmoles, Oakwood Products), respectivamente. Se
aparta el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a
temperatura ambiente durante 30 min. Se hace el seguimiento
de la reacción por la cromatografía de capa fina (gel de
20 sílice, acetato de etilo al 20% en hexano). Se concentra la
mezcla reaccionante a sequedad y se purifica el residuo en
bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice,

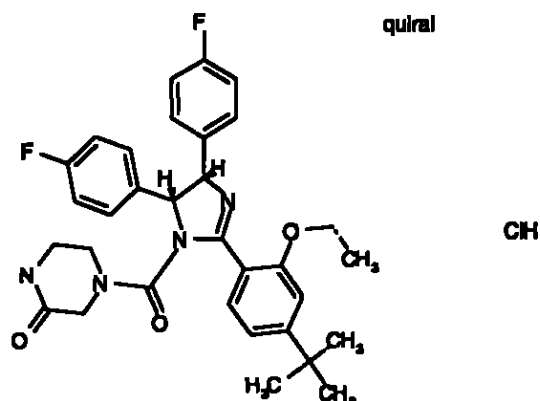
15 Ejemplo 26



10

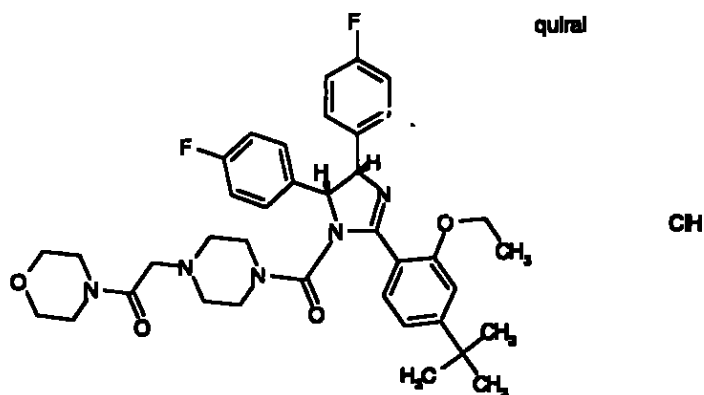
sulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 653,4 [(M+H)⁺]

Ejemplo 27



- 5 Se obtiene el clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12a) y de la
- 10 2-piperazinona (Avocado Organics) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 561,4 [(M+H)⁺].

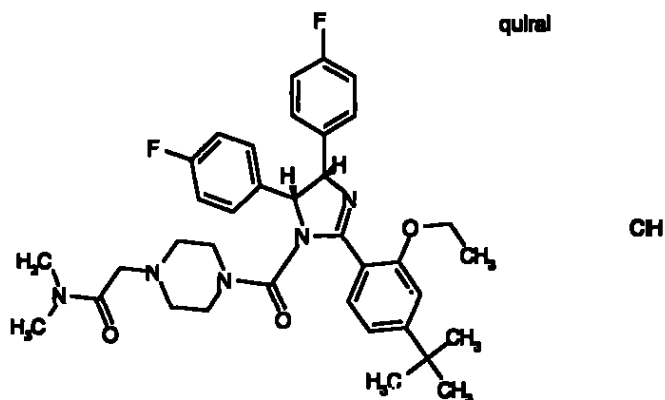
Ejemplo 28



- 15 Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-

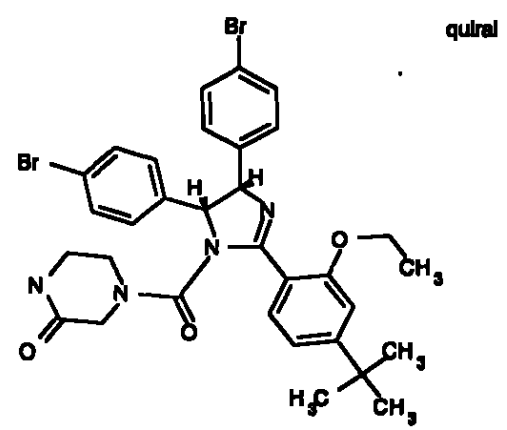
dro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12a) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 674,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo 29



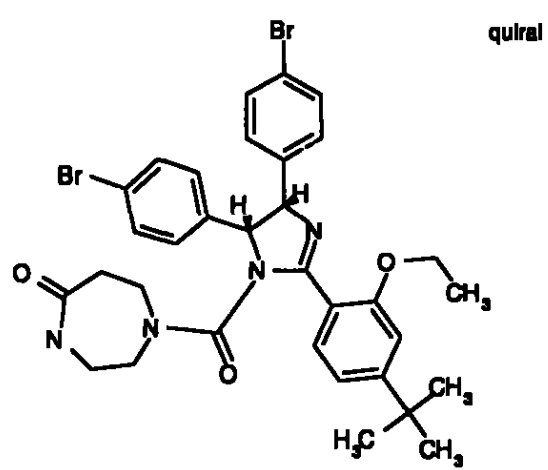
Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12a) y de la N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 632,8 [(M+H)⁺].

Ejemplo 30



Se obtiene la 4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
piperazin-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12b) y de la 2-piperazinona (Avocado Organics) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 681,3 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo 31

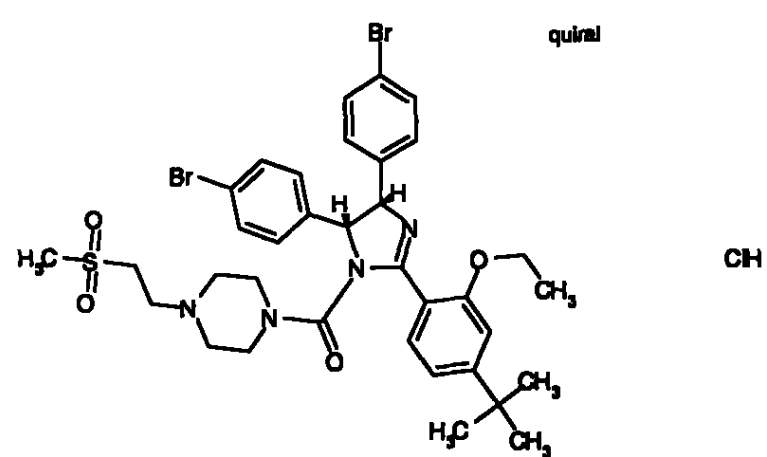


Se obtiene la 1-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
[1,4]diazepan-5-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-

457.

imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12b) y de la [1,4]diazepan-5-ona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 695,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 32

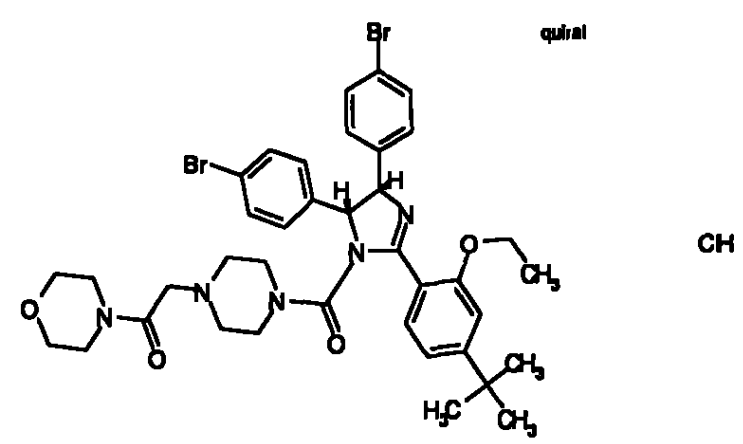


5

Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12b) y del diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 773,3 [(M+H)⁺].

10

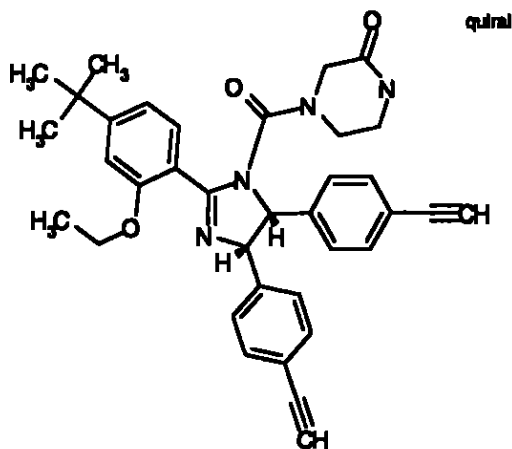
Ejemplo 33



15

Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12b) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 794,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 34

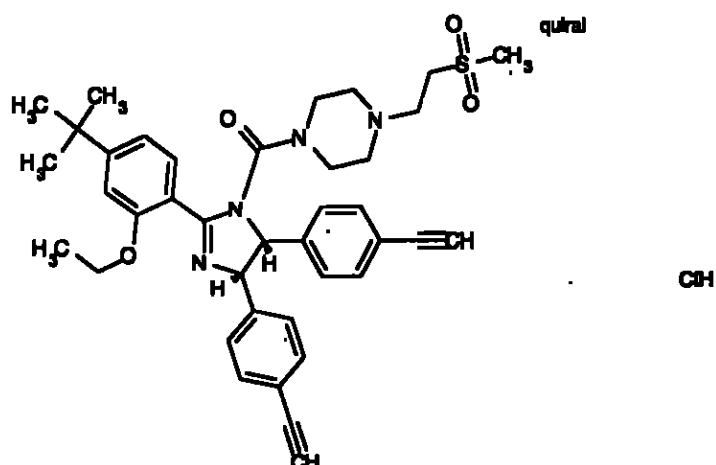


10

Se obtiene la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12c) y de la 2-piperazinona (Avocado Organics) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 573,5 [(M+H)⁺].

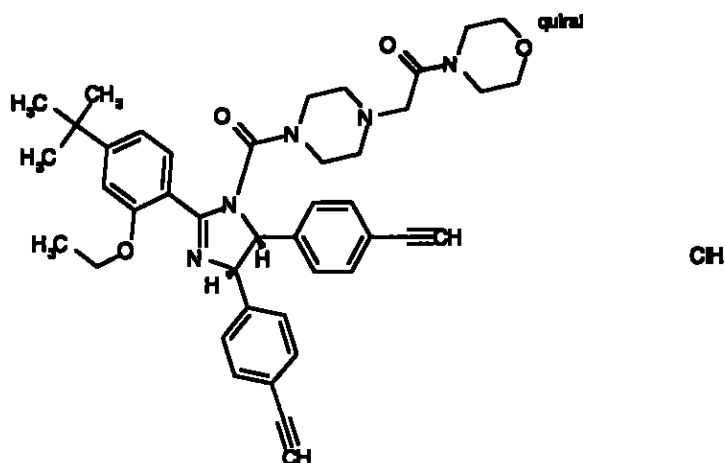
164

Ejemplo 35



Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-
imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-
metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12c) y del diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)-piperazina (ejemplo 17) de manera similar a
la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 665,5 [(M+H)⁺].

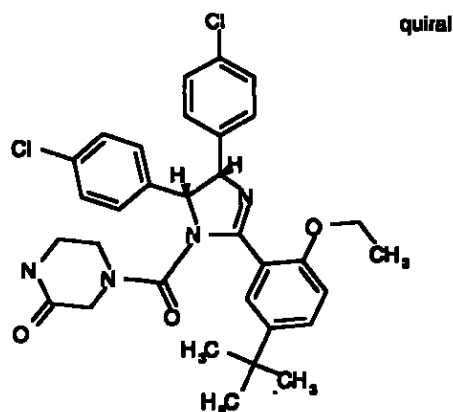
Ejemplo 36



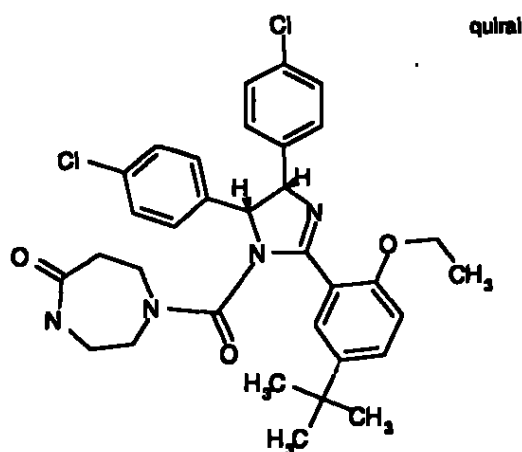
Se obtiene el clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-

dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12c) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-5 1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 686,5 [(M+H)⁺].

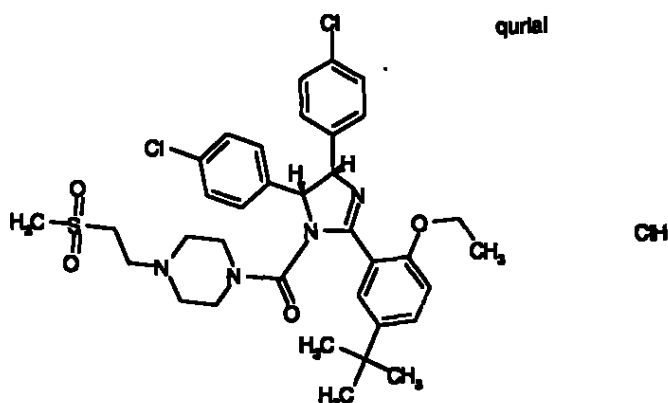
Ejemplo 37



Se obtiene la 4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
 10 nil]-piperazin-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12d) y de la 2-piperazinona (Avocado Organics) de manera similar a la descrita en el
 15 ejemplo 25. EM-LR: 593,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 38

Se obtiene la 1-[(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fe-
nil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
 5 nil]-[1,4]diazepan-5-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-
 (5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-di-
 hidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12d) y de la [1,4]diazepan-5-ona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 607,3 [(M+H)⁺].

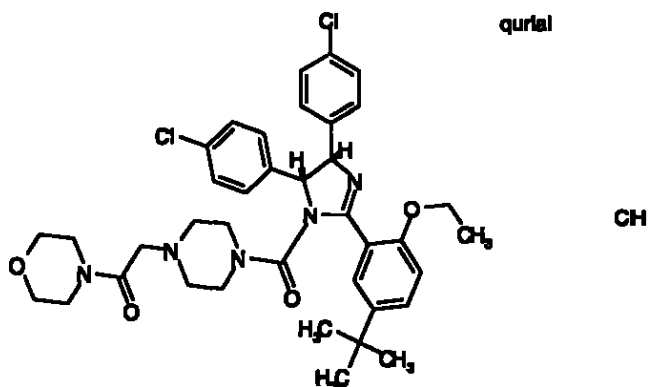
10 Ejemplo 39

Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(5-tert-
butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-im-
dazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-meta-
 15 nona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-

154

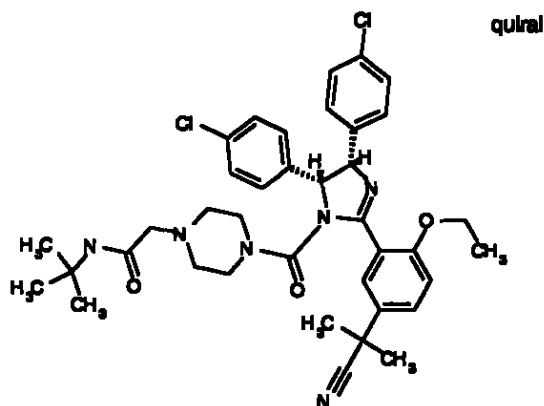
fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12d) y del diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 685,3 [(M+H)⁺].

5 Ejemplo 40



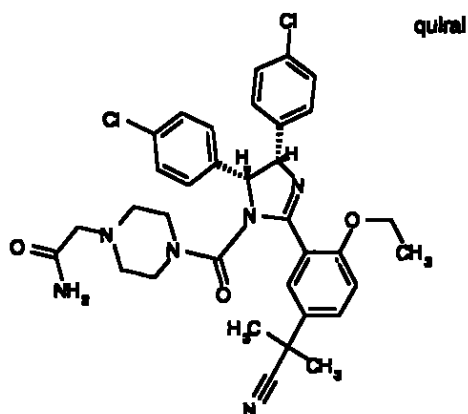
Se obtiene el clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(5-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12d) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 706,4 [(M+H)⁺].

15 Ejemplo 41



Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-N-tert-butil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y del 3-piperazin-1-il-propionitrilo (ejemplo 16f) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 703,4 [(M+H)⁺].

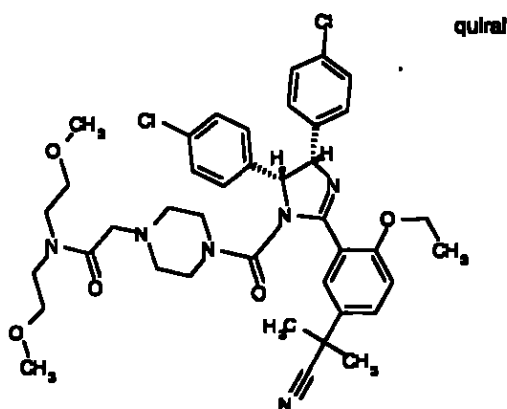
Ejemplo 42



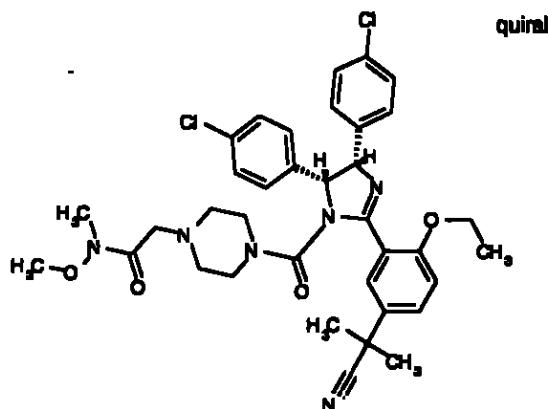
10

Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 647,2 [(M+H)⁺].

15

Ejemplo 43

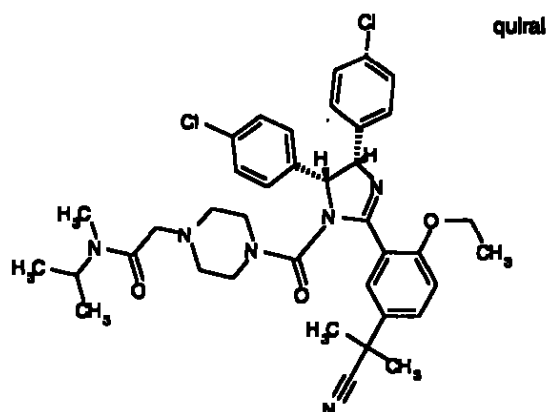
Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-
[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-
5 1-carbonil)-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida
a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(
(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonilo (ejemplo 12e) y de la N,N-bis-(2-metoxi-etil)-2-
piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16) de manera similar a la
10 descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 763,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 44

Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-
[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-
15 1-carbonil)-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida a par-
tir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(cia-

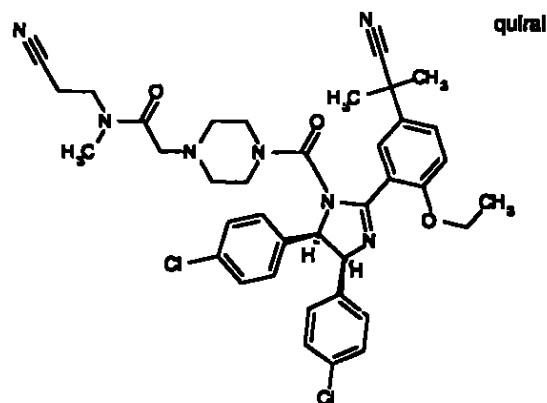
no-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y de la N-metoxi-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16b) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 691,3 [(M+H)⁺].

5 Ejemplo 45



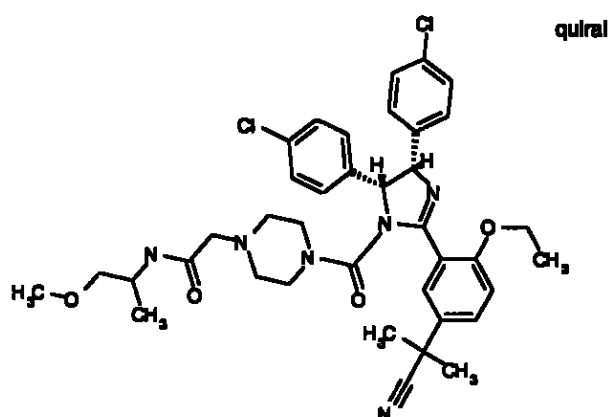
Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida a
 10 partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y de la N-isopropil-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16c) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 703,4 [(M+H)⁺].

15 Ejemplo 46



Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y de la N-(2-ciano-etil)-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16d) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 714,3 [(M+H)⁺].

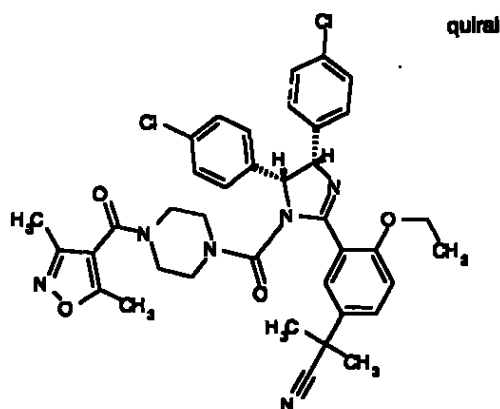
Ejemplo 47



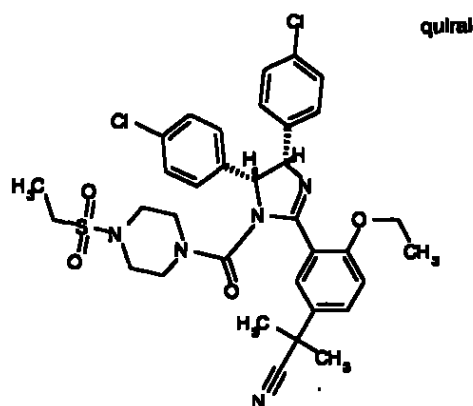
10

Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y de la N-(2-metoxi-1-metil-etil)-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 15) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 719,4 [(M+H)⁺].

15

Ejemplo 48

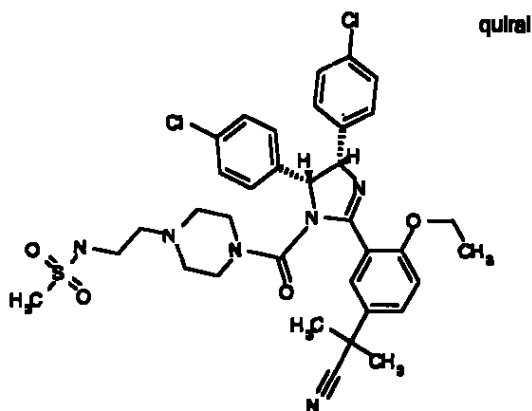
Se obtiene el 2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y de la (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piperazin-1-il-metanona (ejemplo 13) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 713,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 49

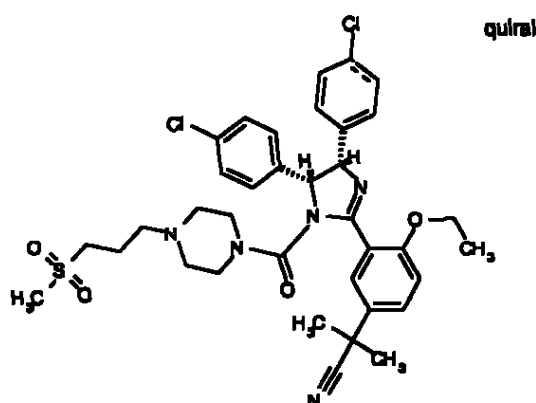
Se obtiene el 2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo a partir del

cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y de la 1-etanosulfonil-piperazina (ejemplo 14) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 5 682,3 [(M+H)⁺].

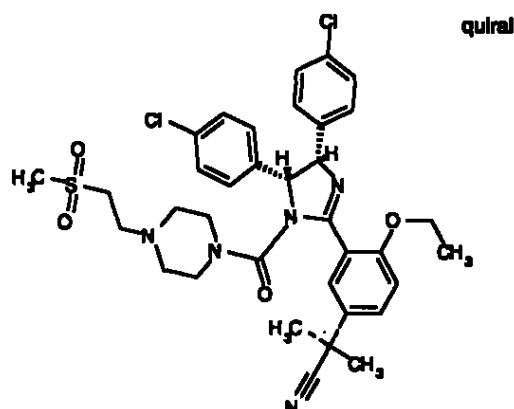
Ejemplo 50



Se obtiene la N-[2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida a 10 partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y del clorhidrato de la N-(2-metanosulfoniletil)-piperazina (ejemplo 22) de manera similar a la 15 descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 711,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 51

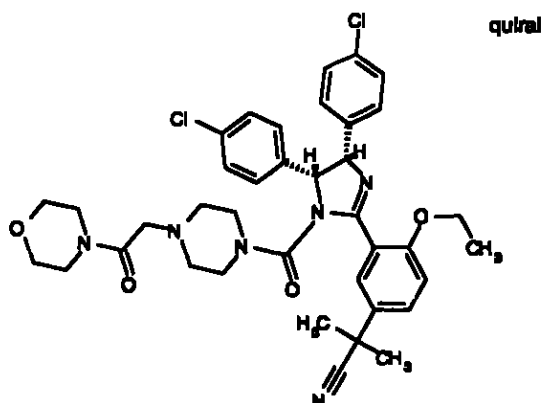
Se obtiene el 2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (ejemplo 16e) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 710,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 52

Se obtiene el 2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-

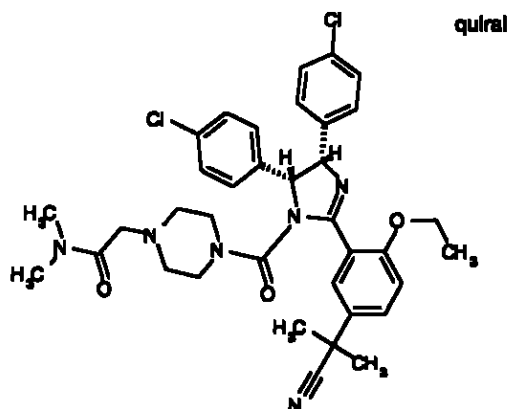
(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y del diclorhidrato de la 1-(2-metasulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 696,3 [(M+H)⁺].

5 Ejemplo 53



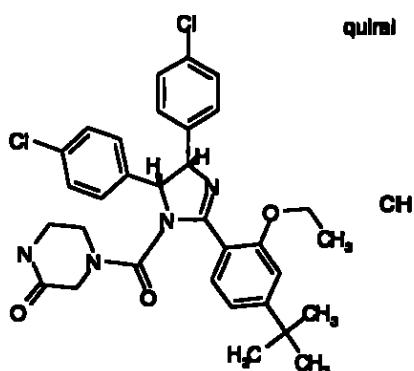
Se obtiene el 2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitri-
 10 lo a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 717,3 [(M+H)⁺].

15 Ejemplo 54



Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12e) y de la N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 675,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 55

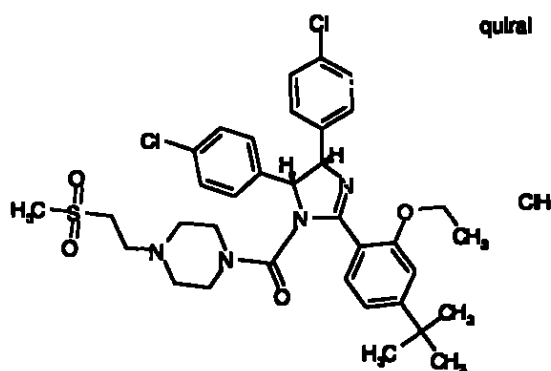


10

Se obtiene el clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 2-piperazinona (Avocado Organics) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 593,4 [(M+H)⁺].

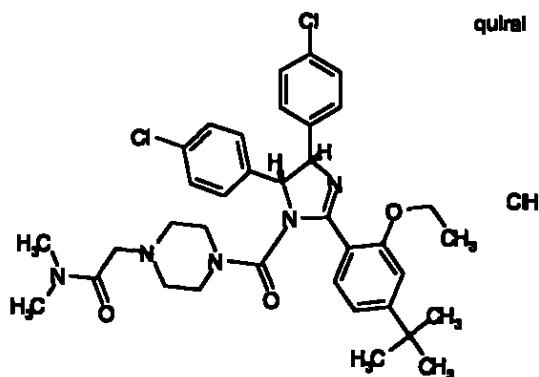
15

Ejemplo 56



Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y del diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 685,3 [(M+H)⁺].

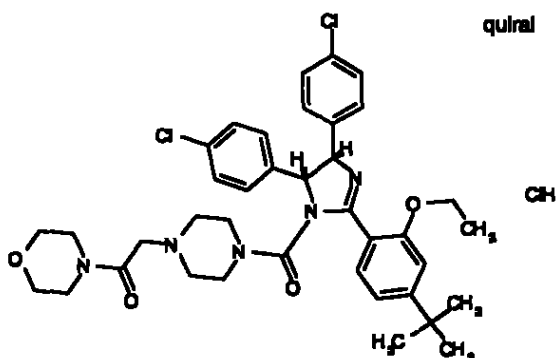
Ejemplo 57



Se obtiene el clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-

nilo (ejemplo 11) y de la N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 664,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 58

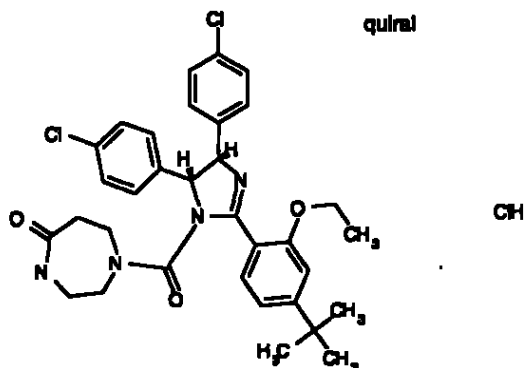


5

Se obtiene el clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 706,5 [(M+H)⁺].

10

Ejemplo 59



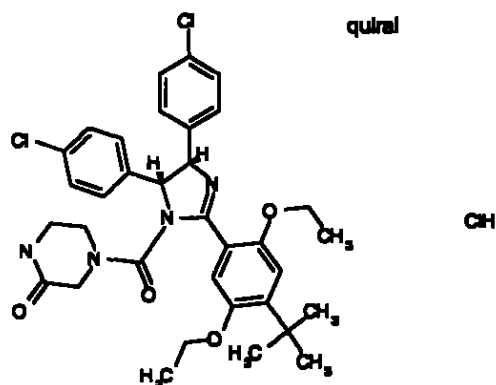
15

Se obtiene el clorhidrato de la 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 706,5 [(M+H)⁺].

169

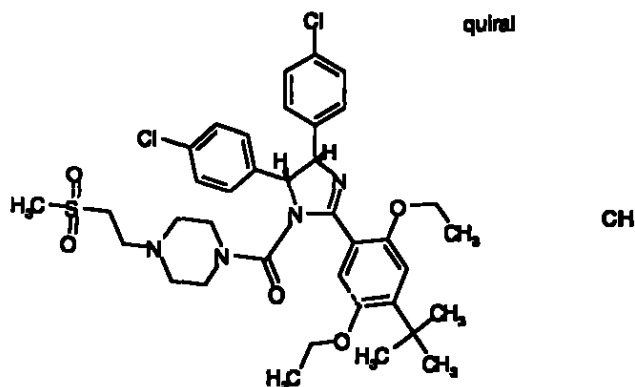
dazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la [1,4]diazepan-5-ona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 607,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 60



Se obtiene el clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12f) y de la 2-piperazinona (Avocado Organics) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 637,4 [(M+H)⁺].

15 Ejemplo 61



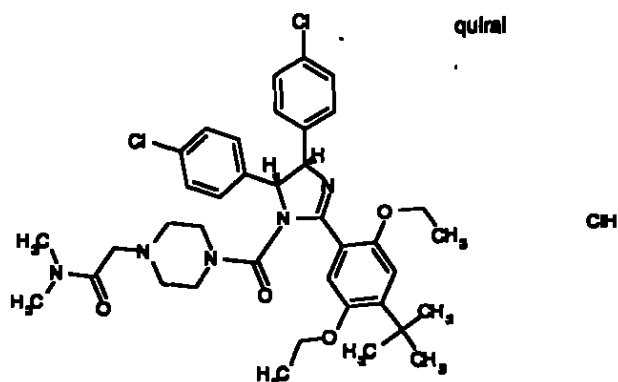
5

10



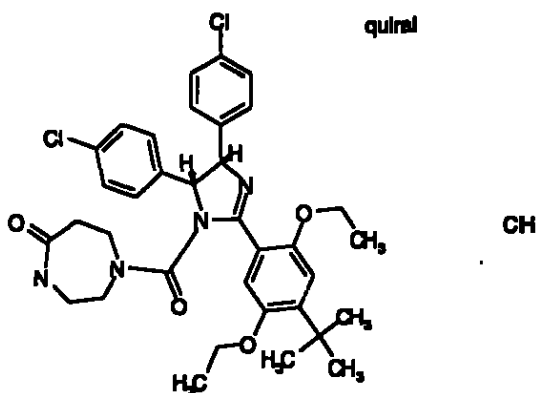
15

Ejemplo 63



Se obtiene el clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12f) y de la N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 708,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 64

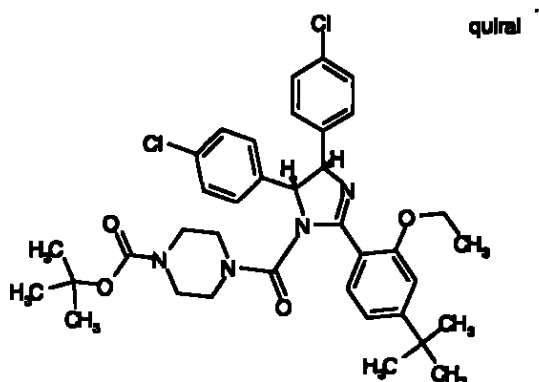


Se obtiene el clorhidrato de la 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-
15 imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona a partir del cloruro
de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clo-

~~2~~

ro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12f) y de la [1,4]diazepan-5-ona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 651,4 [(M+H)⁺].

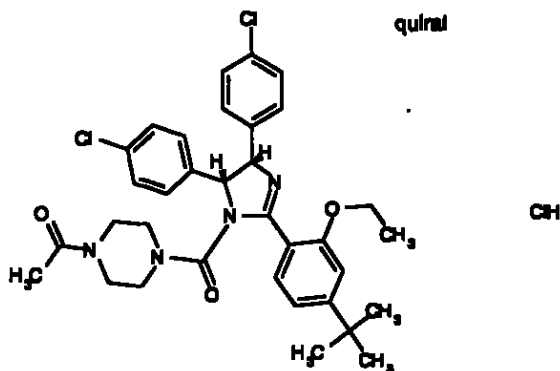
Ejemplo 65



5

Se obtiene el 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y del piperazina-1-carboxilato de tert-butilo de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 679,4 [(M+H)⁺].

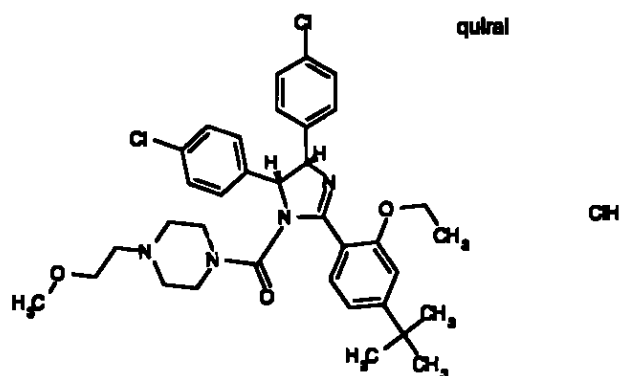
Ejemplo 66



15 Se obtiene el clorhidrato de la 1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona a partir del

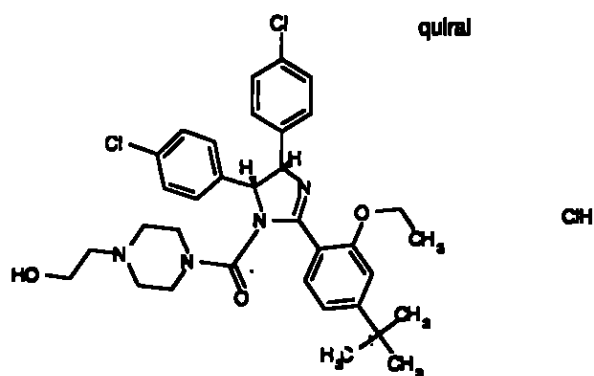
cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 1-acetil-piperazina de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 621,4 [(M+H)⁺].

5 Ejemplo 67



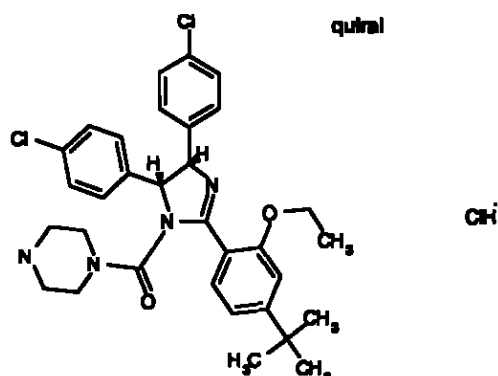
Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 1-(2-metoxi-etil)-piperazina de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 637,4 [(M+H)⁺].

15 Ejemplo 68



Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazín-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 1-(2-hidroxi-etil)-piperazina de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 623,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 69

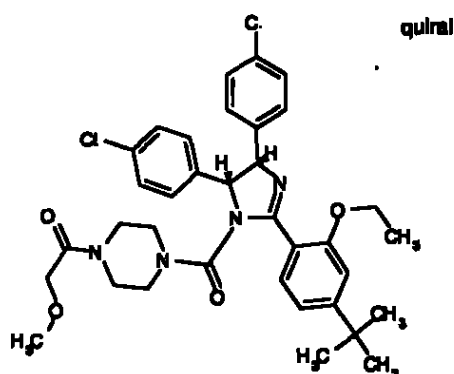


10

Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazín-1-il-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la piperazina de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 579,4 [(M+H)⁺].

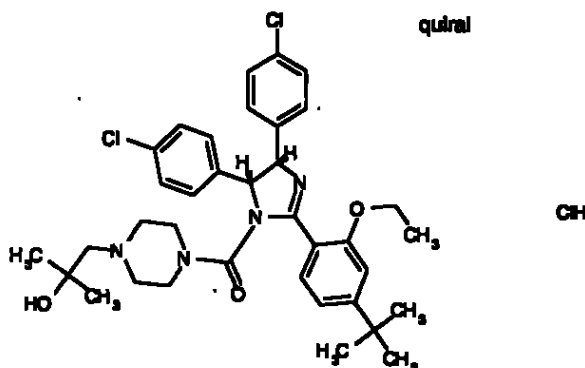
15

Ejemplo 70



Se obtiene la 1-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-1-il}-2-metoxi-etanona a partir del cloruro de
 5 (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fe-
nil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 2-
 metoxi-1-piperazin-1-il-etanona de manera similar a la des-
 crita en el ejemplo 25. EM-LR: 651,4 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo 71

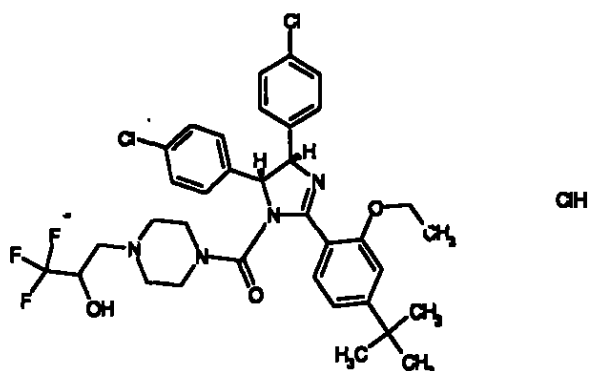


Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-
butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-
imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-
 15 metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-
 etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-
 carbonilo (ejemplo 11) y del 2-metil-1-piperazin-1-il-propan-

24

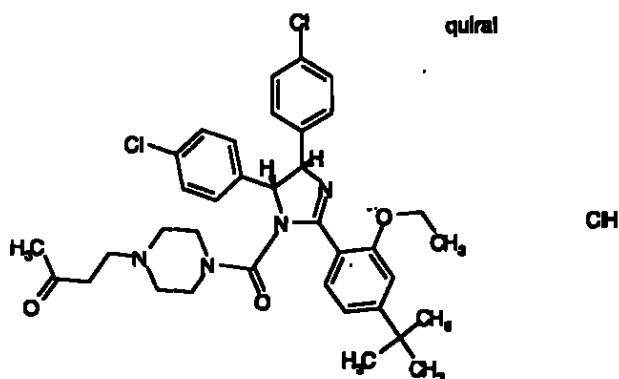
2-ol (ejemplo 18a) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 651,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 72



- 5 Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y del 1,1,1-trifluor-3-piperazin-1-il-propan-2-ol (ejemplo 18b) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 691,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 73



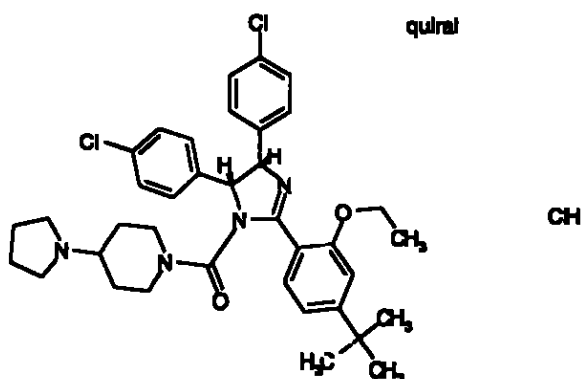
- 15 Se obtiene el clorhidrato de la 4-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butan-2-ona a partir

125

del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 4-piperazin-1-il-butan-2-ona (ejemplo 18c) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 649,4

5 [(M+H)⁺].

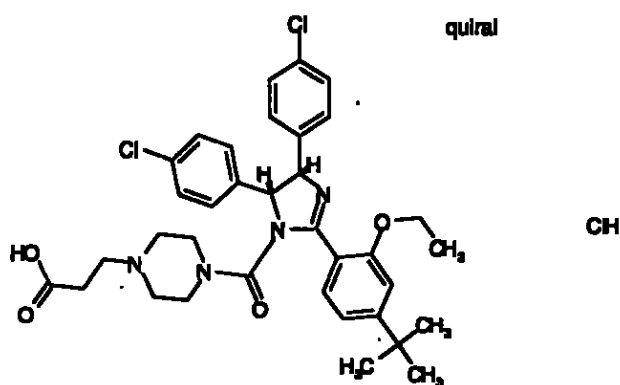
Ejemplo 74



Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 4-pirrolidin-1-il-piperidina de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 647,4

15 [(M+H)⁺].

Ejemplo 75

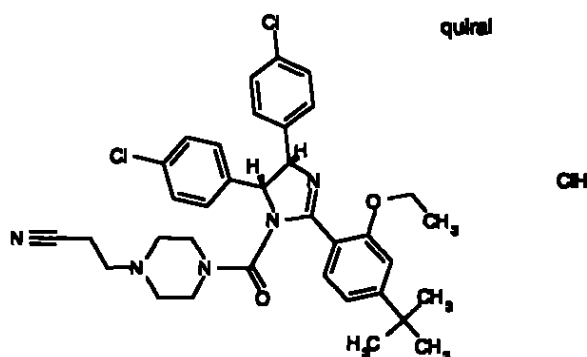


48

176

Se obtiene el clorhidrato del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propiónico a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y del ácido 3-piperazin-1-il-propiónico de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 651,4 [(M+H)⁺].

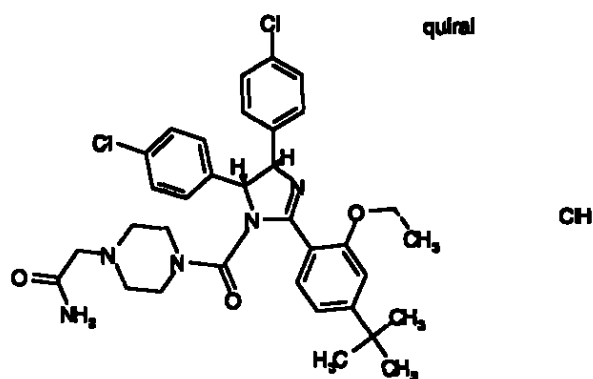
Ejemplo 76



10 Se obtiene el clorhidrato del 3-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y
15 del 3-piperazin-1-il-propionitrilo (ejemplo 16f) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 632,4 [(M+H)⁺].

137

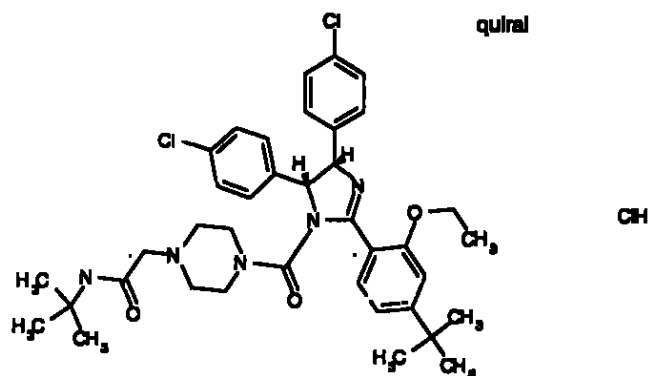
Ejemplo 77



Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 636,4

10 [(M+H)⁺].

Ejemplo 78

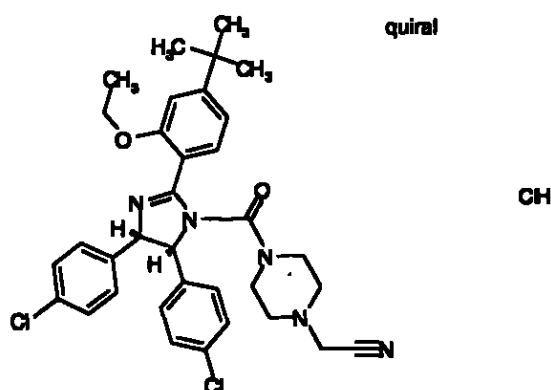


Se obtiene el clorhidrato de la N-tert-butyl-2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-aceta-

15 mida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-

nilo (ejemplo 11) y de la N-tert-butil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16g) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 692,5 [(M+H)⁺].

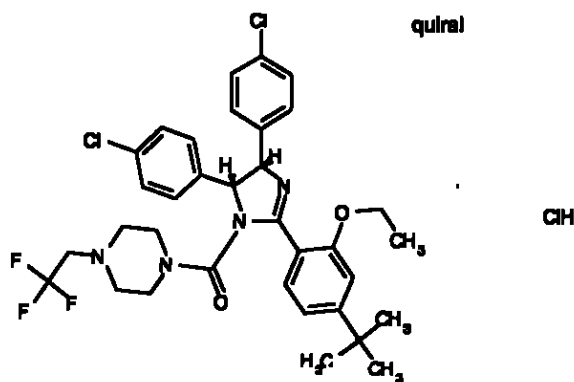
Ejemplo 79



5

Se obtiene el clorhidrato del (4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetonitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y del piperazin-1-il-acetonitrilo (ejemplo 16h) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 618,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo 80



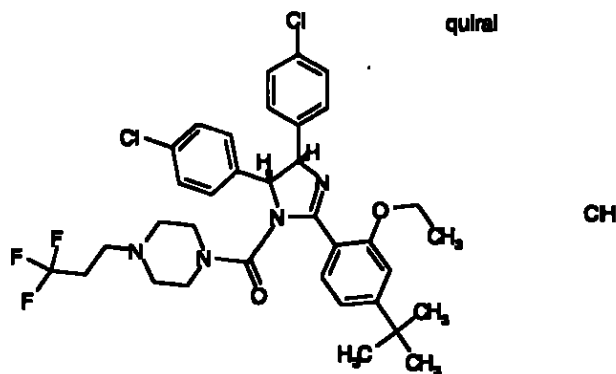
15

Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imida-

18

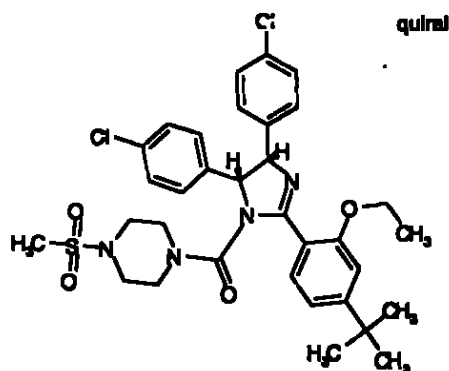
zol-1-il]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y del diclorhidrato de la 1-(2,2,2-trifluor-etil)piperazina (ejemplo 26) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 661,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 81



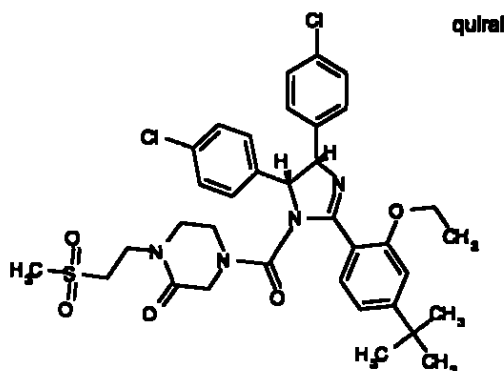
Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-
10 butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-
imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-
metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 1-(3,3,3-trifluor-propil)-
15 piperazina (ejemplo 16i) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 675,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 82



Se obtiene la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-(4-metano-
sulfonil-piperazin-1-il)-metanona a partir del cloruro de
 5 (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fe-
nil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 1-
 metanosulfonil-piperazina de manera similar a la descrita en
 el ejemplo 25. EM-LR: 657,4 [(M+H)⁺].

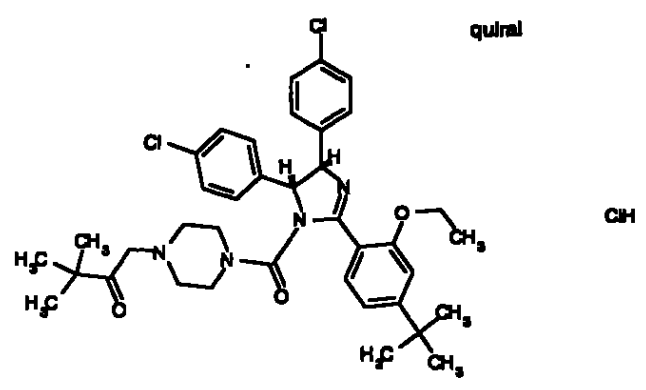
10 Ejemplo 83



Se obtiene la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fe-
nil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-1-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-2-ona a partir del
 15 cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-
cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y
 de la 1-(2-metanosulfoniletil)-piperazina-2-ona (ejemplo 21)

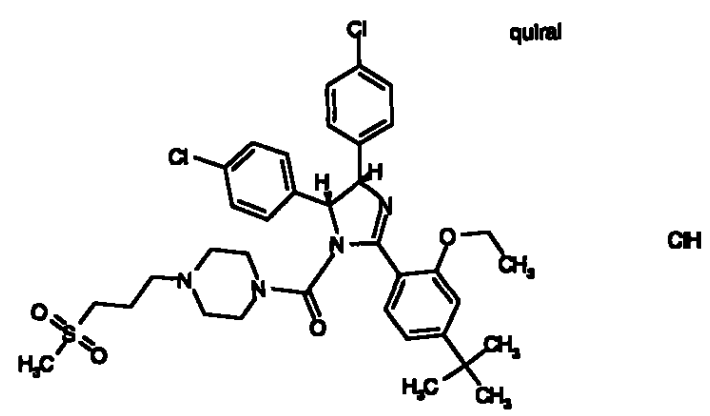
de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 699,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 84



5 Se obtiene el clorhidrato de la 1-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-3,3-dimetil-butan-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 3,3-dimetil-1-piperazin-1-il-butan-2-ona (ejemplo 16j) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 677,5 [(M+H)⁺].

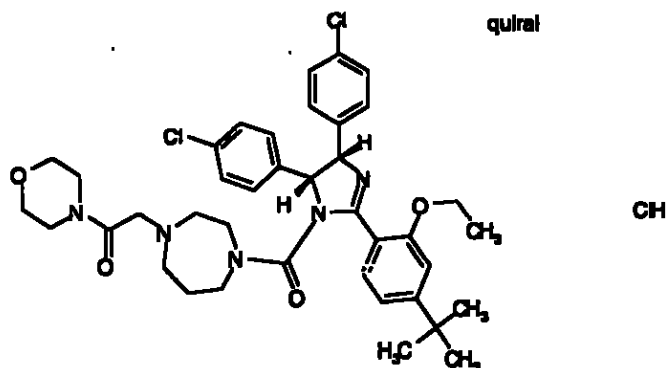
Ejemplo 85



15 Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-3,3-dimetil-butan-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 3,3-dimetil-1-piperazin-1-il-butan-2-ona (ejemplo 16j) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 677,5 [(M+H)⁺].

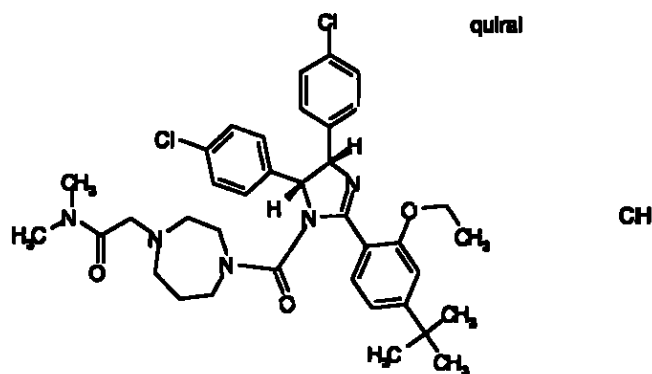
dazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-5 piperazina (ejemplo 16e) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 699,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 86



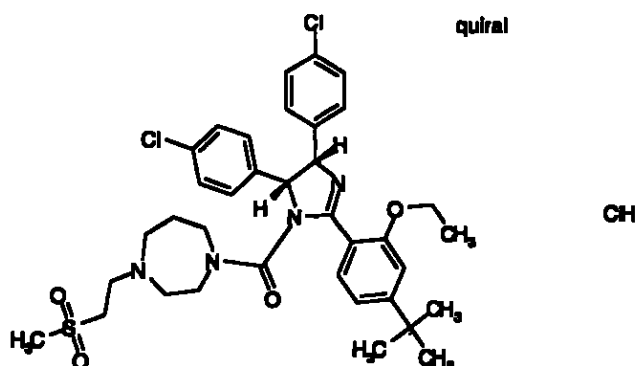
Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 2-[1,4]diazepan-1-il-1-15 morfolin-4-il-etanona (ejemplo 20a) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 720,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo 87



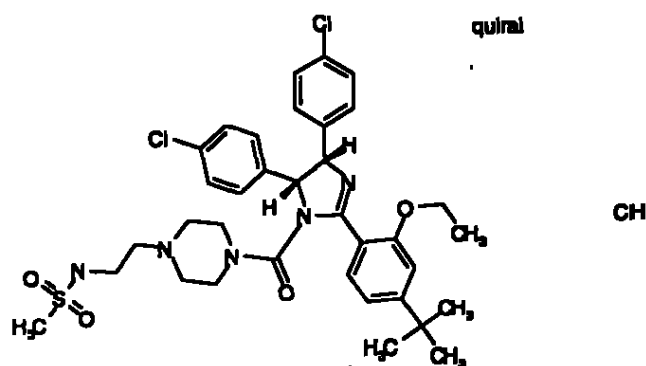
Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-N,N-dimetil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 2-[1,4]diazepan-1-il-N,N-dimetil-acetamida (ejemplo 20b) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 678,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo 88

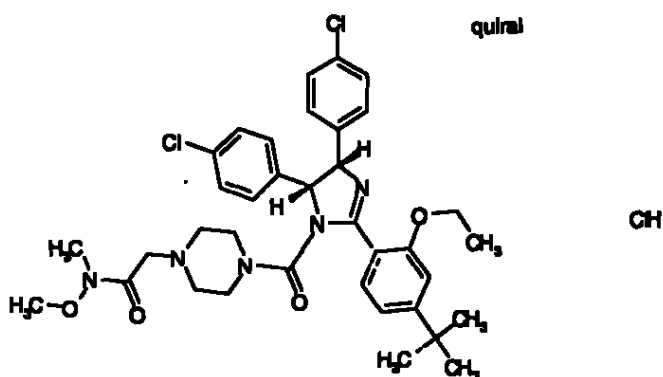


10

Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y del 1-(2-metanosulfonil-etil)-[1,4]-diazepano (ejemplo 19) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 699,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 89

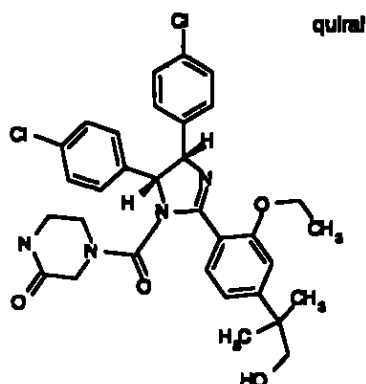
Se obtiene el clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y del clorhidrato de la N-(2-metanosulfoniletil)-piperazina (ejemplo 22) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 700,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 90

Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-metoxi-N-metil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-

carbonilo (ejemplo 11) y de la N-metoxi-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16b) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 680,5 [(M+H)⁺].

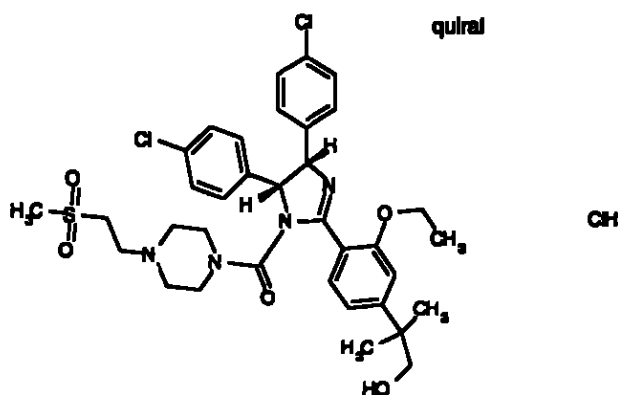
Ejemplo 91



5

Se obtiene la 4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12g) y de la 2-piperazinona (Avocado Organics) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 609,4 [(M+H)⁺].

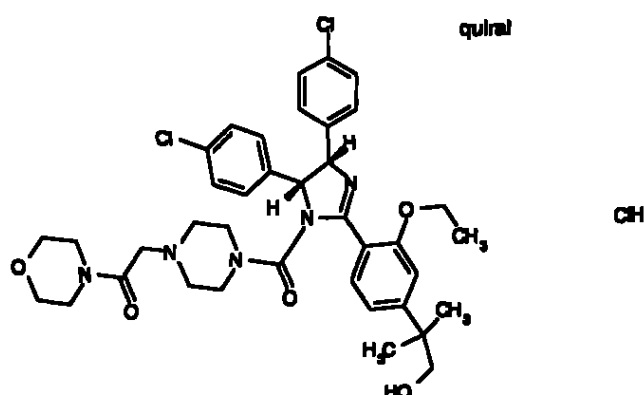
Ejemplo 92



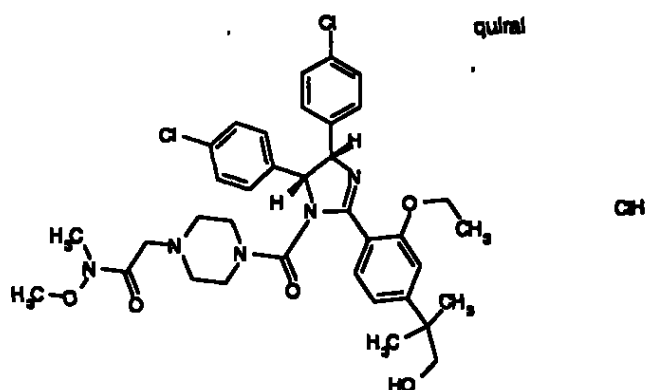
15

Se obtiene el clorhidrato de la {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12g) y del diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 701,4 [(M+H)⁺].

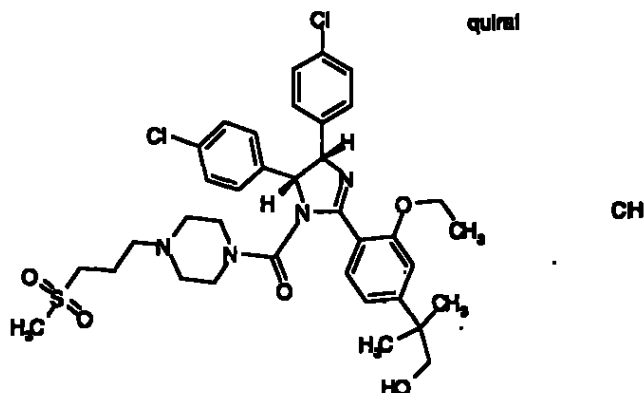
10 Ejemplo 93



Se obtiene el clorhidrato de la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12g) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 722,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo 94

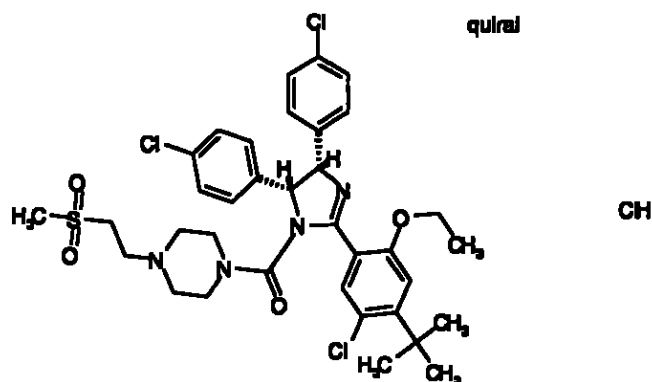
Se obtiene el clorhidrato de la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fe-
5 nil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-N-meto-
xi-N-metil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fe-
nil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12g) y de la
N-metoxi-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16b) de
10 manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 696,5
[(M+H)⁺].

Ejemplo 95

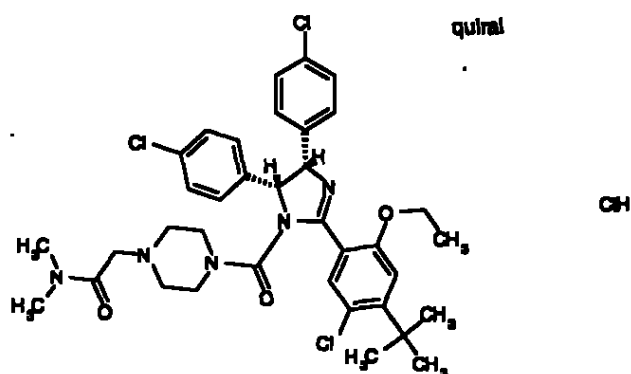
Se obtiene el clorhidrato de la ((4S,5R)-4,5-bis-(4-
15 cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fe-
nil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-(4-(3-metanosulfonil-propil)-

piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12g) y de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (ejemplo 16e) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 715,4 [(M+H)⁺].

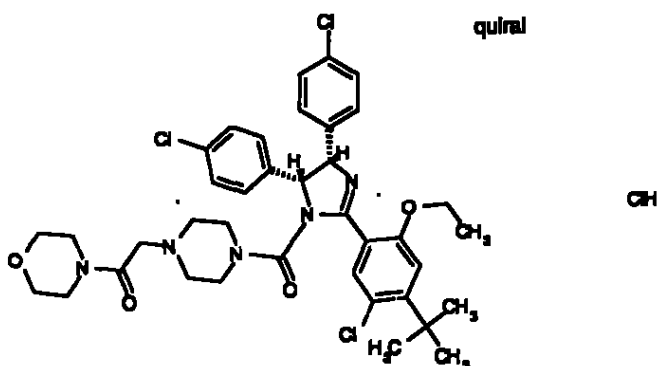
Ejemplo 96



Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12h) y del diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 721,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 97

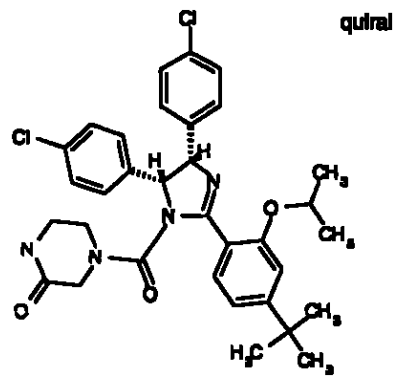
Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
 5 4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-
acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-
 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12h) y de la N,N-dimetil-2-
 piperazin-1-il-acetamida (Oakwood Products) de manera similar
 10 a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 698,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 98

Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
 15 4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-
4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-

imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12h) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 742,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 99

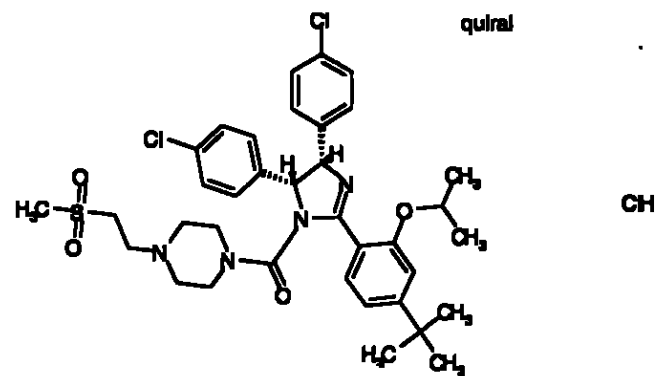


5

Se obtiene la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12i) y de la 2-piperazinona (Avocado Organics) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 607,4 [(M+H)⁺].

10

Ejemplo 100



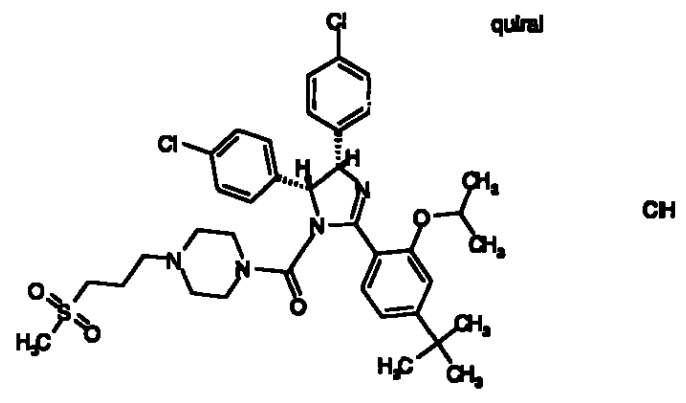
15

Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-

7
194

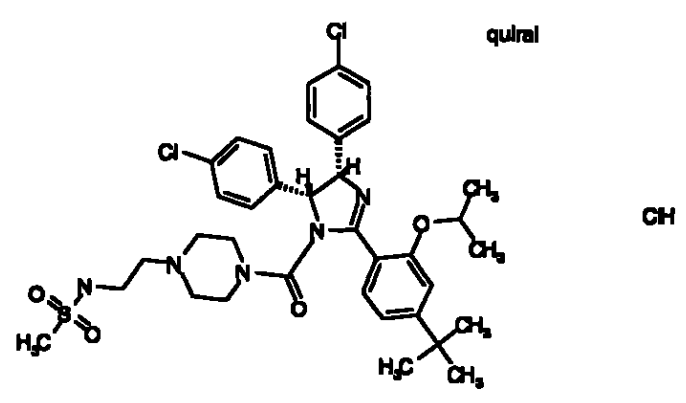
metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12i) y del diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de manera si-
5 milar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 699,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 101



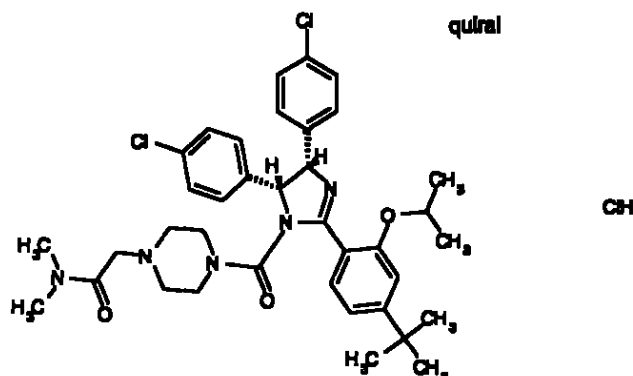
Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-bu-
til-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-
10 imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-
metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12i) y de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (ejemplo 16e) de manera similar a la
15 descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 713,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 102



Se obtiene el clorhidrato de la N-(2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-metanosul-
fonamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-
 5 isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imida-
 zol-1-carbonilo (ejemplo 12i) y del clorhidrato de la N-(2-
 metanosulfoniletil)-piperazina (ejemplo 22) de manera similar
 a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 714,4 [(M+H)⁺].

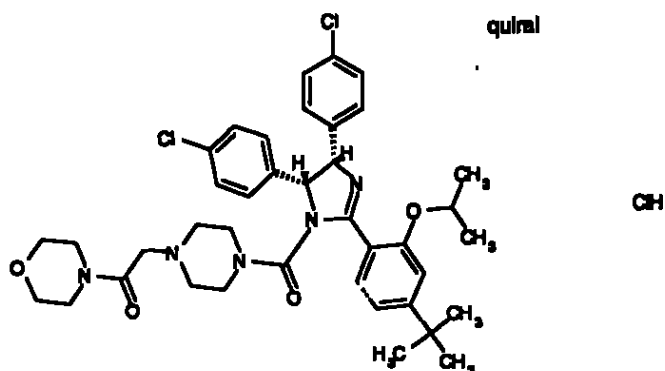
Ejemplo 103



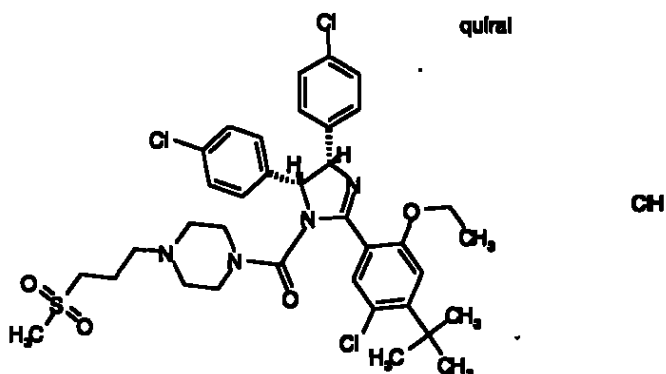
10

Se obtiene el clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-
acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-
 15 isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-
 imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12i) y de la N,N-dimetil-2-
 piperazin-1-il-acetamida (Oakwood Products) de manera similar
 a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 678,5 [(M+H)⁺].

10

Ejemplo 104

Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-
 5 dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12i) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a
 10 la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 720,5 [(M+H)⁺].

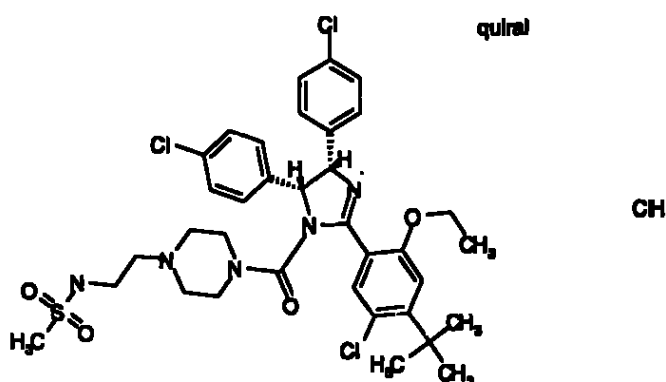
Ejemplo 105

Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-

176

imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12h) y de la 1-(3-metanosul-
fonil-propil)-piperazina (ejemplo 16e) de manera similar a la
descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 735,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 106

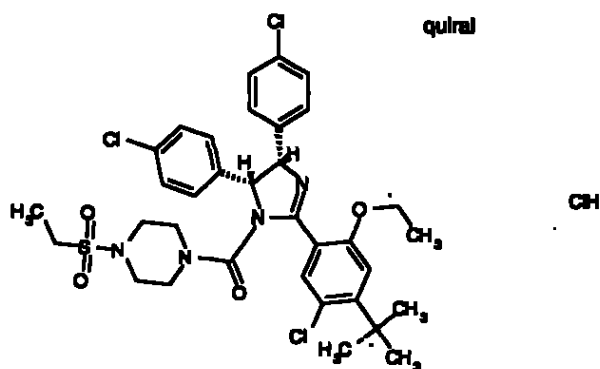


5

Se obtiene el clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-
tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-meta-
nosulfonamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-bu-
10 til-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihi-
dro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12h) y del clorhidrato de
la N-(2-metanosulfoniletil)-piperazina (ejemplo 22) de manera
similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 734,4
[(M+H)⁺].

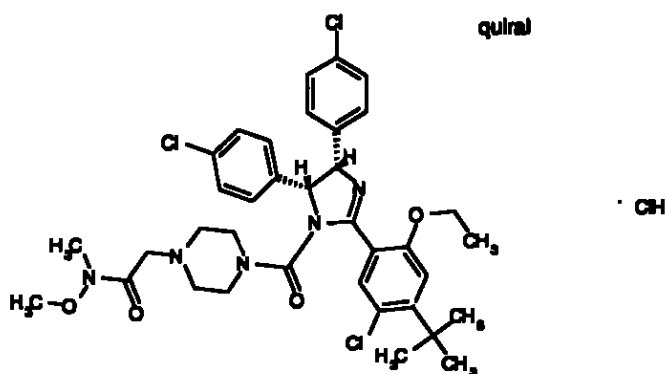
15

Ejemplo 107



Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12h) y de la 1-etanosulfonil-piperazina (ejemplo 14) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 707,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 108



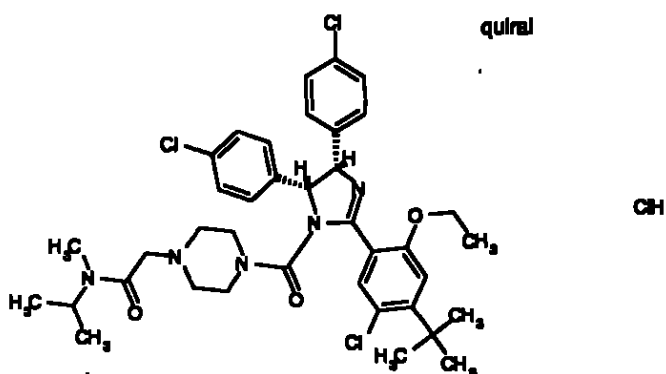
10

Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-metoxi-N-metil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12h) y de la N-metoxi-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16b) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 716,4 [(M+H)⁺].

15

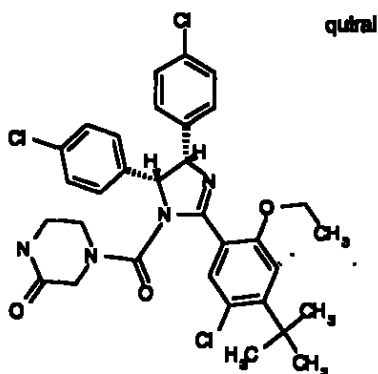
196

Ejemplo 109



Se obtiene el clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-isopropil-
N-metil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-
 butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-di-
 hidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12h) y de la N-isopropil-
 N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16c) de manera
 10 similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 728,4
 [(M+H)⁺].

Ejemplo 110

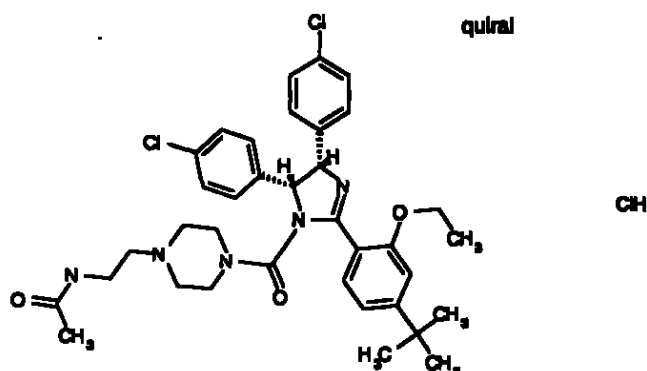


Se obtiene la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-
etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-2-ona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-
 (4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-

149

4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12h) y de la 2-piperazinona (Avocado Organics) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 629,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 111

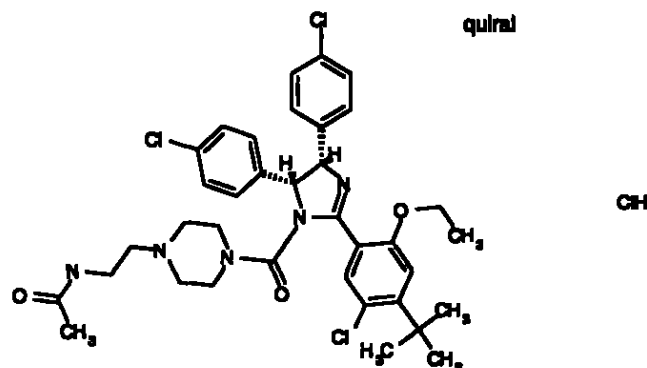


5

Se obtiene el clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butyl-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y del clorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (ejemplo 23) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 664,5 [(M+H)⁺].

10

Ejemplo 112

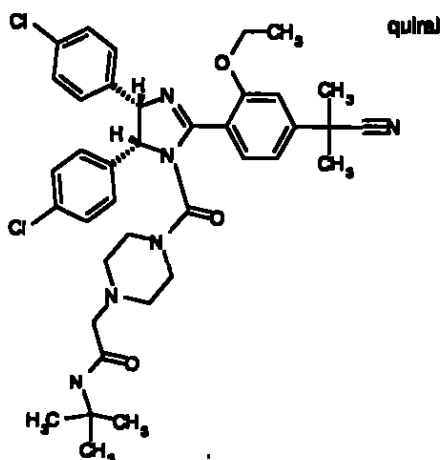


15

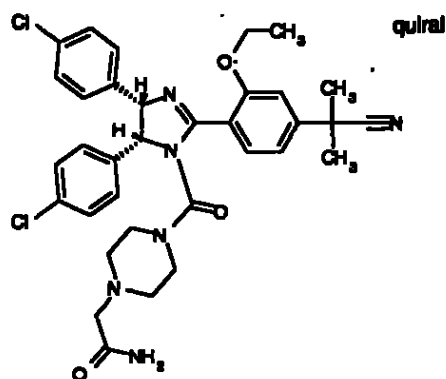
Se obtiene el clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butyl-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-

4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-aceta-
mida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-
 2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-
 1-carbonilo (ejemplo 12h) y del clorhidrato de la N-(2-
 5 piperazin-1-il-etil)-acetamida (ejemplo 23) de manera similar
 a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 700,4 [(M+H)⁺].

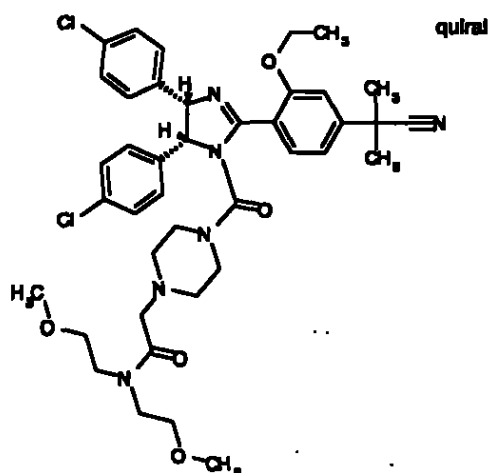
Ejemplo 113



Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-
 10 [4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-
1-carbonil)-piperazin-1-il)-N-tert-butil-acetamida a partir
 del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-
 dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carboni-
 lo (ejemplo 12j) y de la N-tert-butil-2-piperazin-1-il-ace-
 15 tamida (ejemplo 16g) de manera similar a la descrita en el
 ejemplo 25. EM-LR: 703,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 114

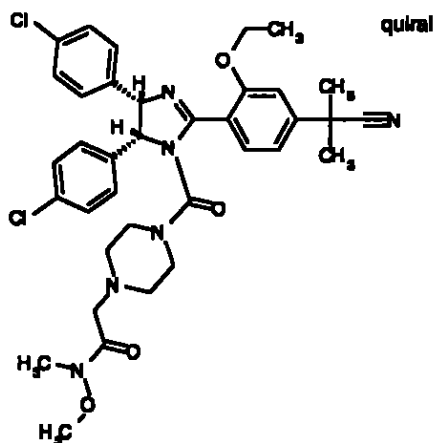
Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j) y de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 647,3 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo 115

Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-

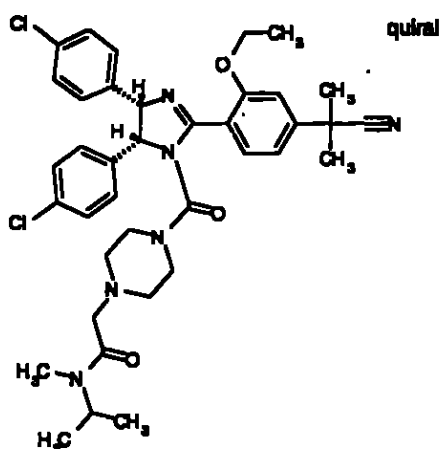
(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j) y de la N,N-bis-(2-metoxi-etil)-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 763,4 [(M+H)⁺].

5 Ejemplo 116



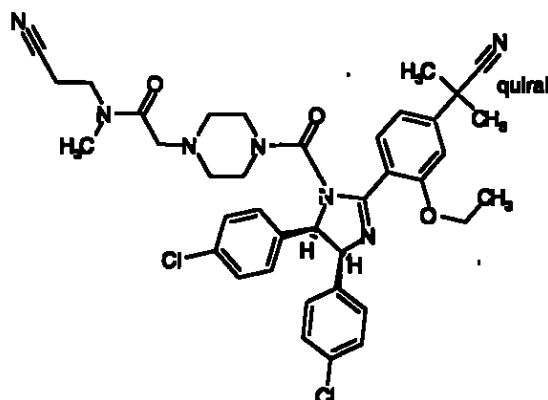
Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j) y de la N-metoxi-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16b) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 691,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 117



Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-
[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-
5 1-carbonil)-piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida a
partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-
(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonilo (ejemplo 12j) y de la N-isopropil-N-metil-2-pipe-
razin-1-il-acetamida (ejemplo 16c) de manera similar a la
10 descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 703,4 [(M+H)⁺].

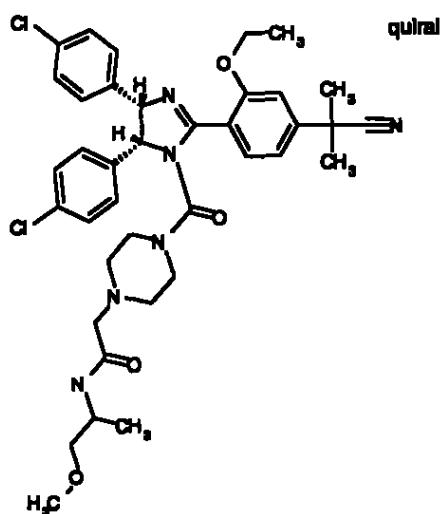
Ejemplo 118



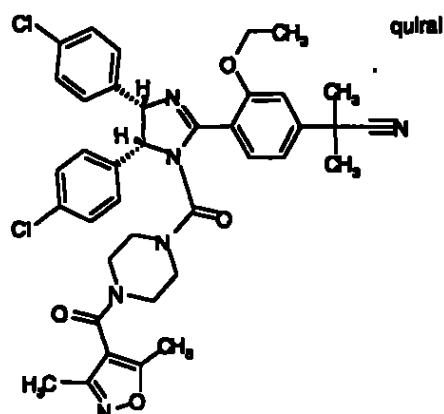
Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-
[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-
15 1-carbonil)-piperazin-1-il)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-aceta-

mida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j) y de la N-(2-ciano-etil)-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16d) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 714,3 [(M+H)⁺].

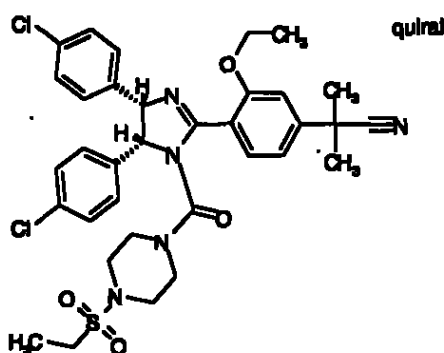
Ejemplo 119



Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j) y de la N-(2-metoxi-1-metil-etil)-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 15) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 719,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 120

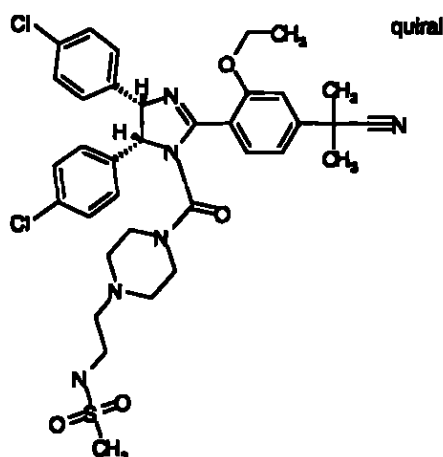
Se obtiene el 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-
[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-
5 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etoxi-fenil)-2-metil-propio-
nitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fe-
nil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j) y de la (3,5-dimetil-iso-
xazol-4-il)-piperazin-1-il-metanona (ejemplo 13) de manera
10 similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 713,3
[(M+H)⁺].

Ejemplo 121

Se obtiene el 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-
15 (4-etanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imida-
zol-2-il)-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo a partir del

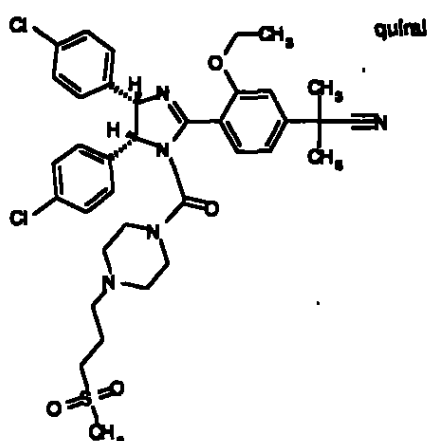
cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j) y de la 1-etanosulfonil-piperazina (ejemplo 14) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 682,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 122

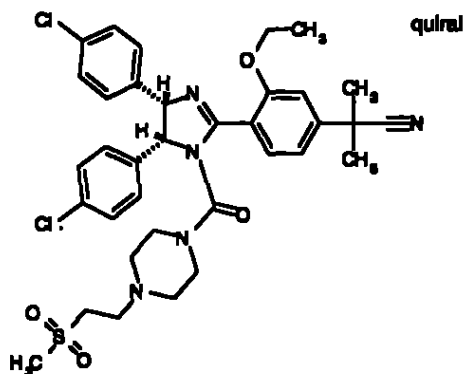


Se obtiene la N-[2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j) y del clorhidrato de la N-(2-metanosulfoniletil)-piperazina (ejemplo 22) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 711,4 [(M+H)⁺].

12

Ejemplo 123

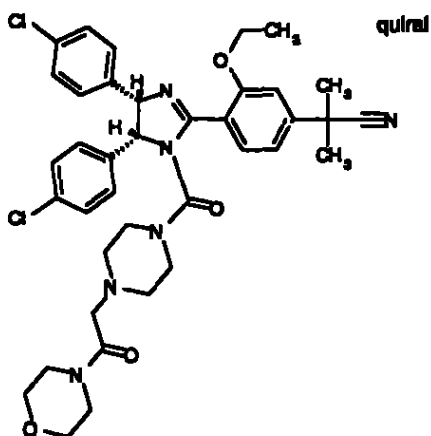
Se obtiene el 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j) y de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (ejemplo 16e) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 710,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 124

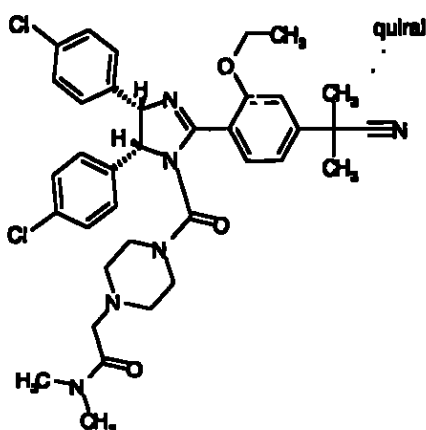
Se obtiene el 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-

(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j), y del diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 696,3 [(M+H)⁺].

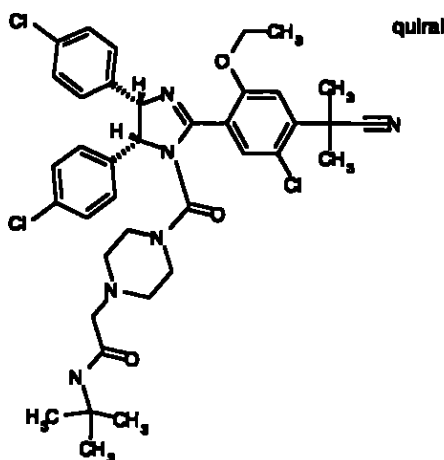
5 Ejemplo 125



Se obtiene el 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propioni-
 10 trilo a partir del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12j) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 717,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 126

Se obtiene la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-
[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-
5 1-carbonil)-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida a partir
del cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-
dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nilo (ejemplo 12j) y de la N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-ace-
tamida (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en
10 el ejemplo 25. EM-LR: 675,3 [(M+H)⁺].

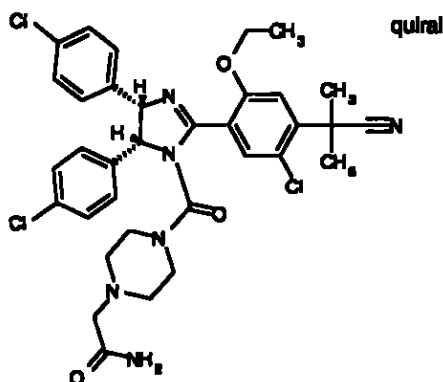
Ejemplo 127

Se obtiene la N-tert-butil-2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-
(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
15 4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida a

208

partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-
metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la N-tert-butil-2-
piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16g) de manera similar a la
5 descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 737,4 [(M+H)⁺].

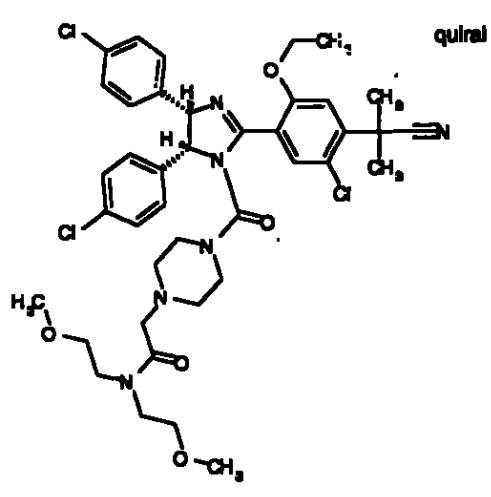
Ejemplo 128



Se obtiene la 2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihi-
10 dro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida a partir
del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-
etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonilo (ejemplo 12k) y de la 2-piperazin-1-il-acetamida
(Matrix) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25.
15 EM-LR: 681,2 [(M+H)⁺].

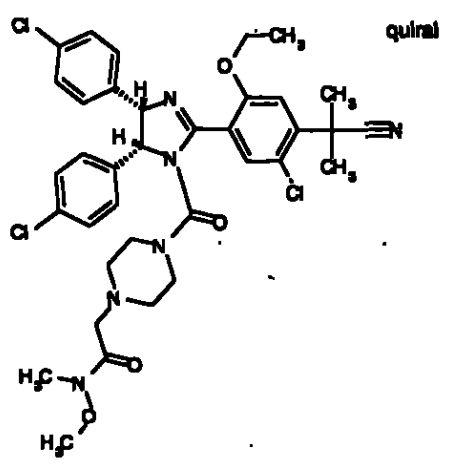
11

Ejemplo 129



Se obtiene la 2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihi-
5 dro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-
etil)-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-
(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la N,N-
bis-(2-metoxi-etil)-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16)
10 de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR:
797,4 [(M+H)⁺].

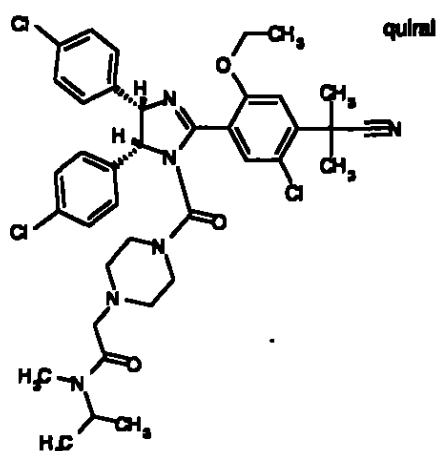
Ejemplo 130



210

Se obtiene la 2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la N-metoxi-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16b) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 725,3 [(M+H)⁺].

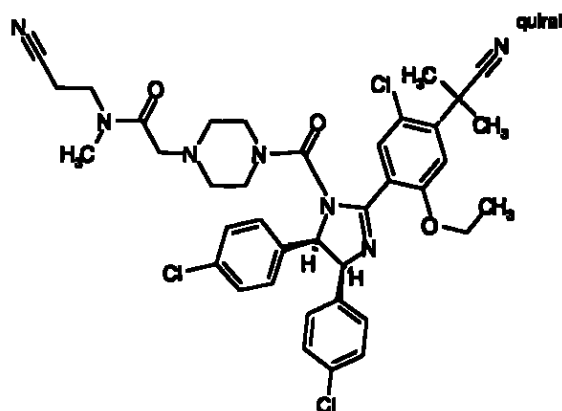
10 Ejemplo 131



Se obtiene la 2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la N-isopropil-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16c) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 737,4 [(M+H)⁺].

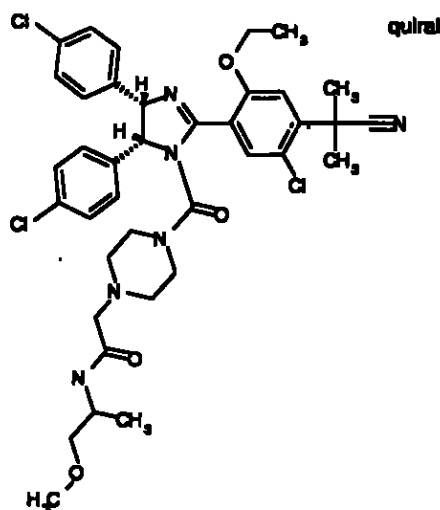
212

Ejemplo 132



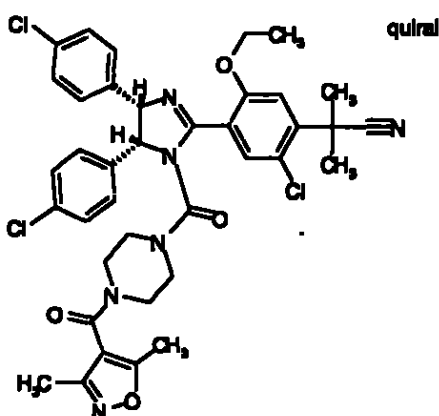
Se obtiene la 2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihi-
dro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-ciano-etil)-N-
metil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-
(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la N-(2-
ciano-etil)-N-metil-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 16d)
de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR:
748,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 133

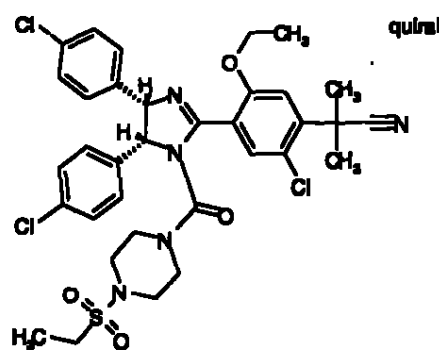


Se obtiene la 2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-1-metiletil)-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la N-(2-metoxi-1-metiletil)-2-piperazin-1-il-acetamida (ejemplo 15) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 753,4 [(M+H)⁺].

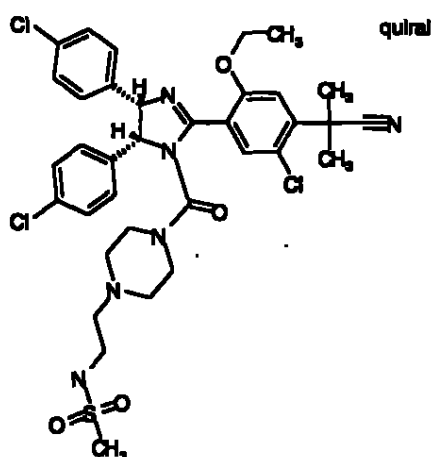
10 Ejemplo 134



Se obtiene el 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piperazin-1-il-metanona (ejemplo 13) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 747,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 135

Se obtiene el 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la 1-etanosulfonil-piperazina (ejemplo 14) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 716,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 136

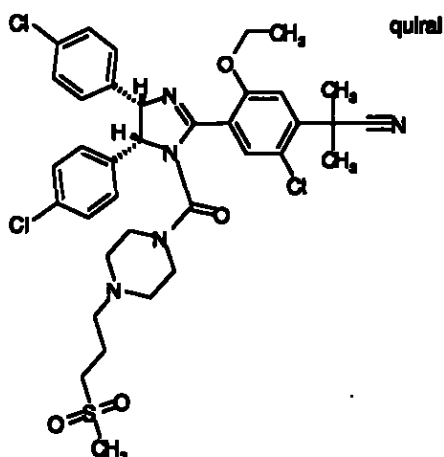
Se obtiene la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-di-

214

metil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y del clorhidrato de la N-(2-metanosulfoniletil)-piperazina (ejemplo 22) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 745,4

5 [(M+H)⁺].

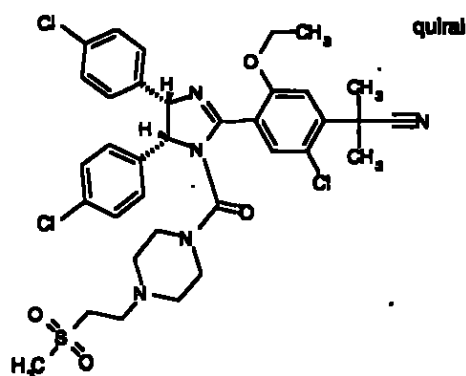
Ejemplo 137



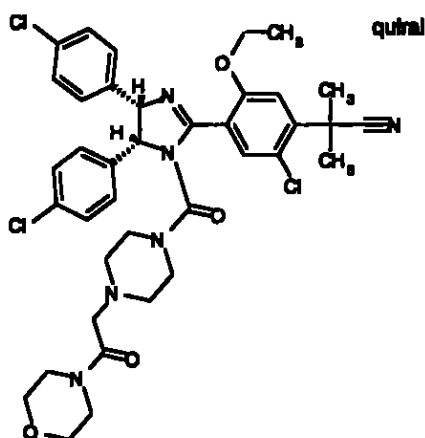
Se obtiene el 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(cianodimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (ejemplo 16e) de manera similar

10

15 a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 744,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 138

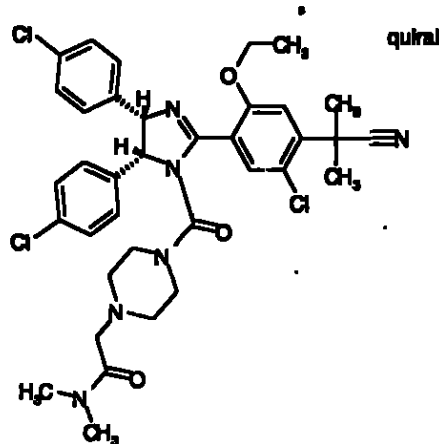
Se obtiene el 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-
[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihi-
5 dro-1H-imidazol-2-il)-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propio-
nitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-
dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-
dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y del clorhidrato
de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de ma-
10 nera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 730,3
[(M+H)⁺].

Ejemplo 139

Se obtiene el 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-
15 [4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-
dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-pro-

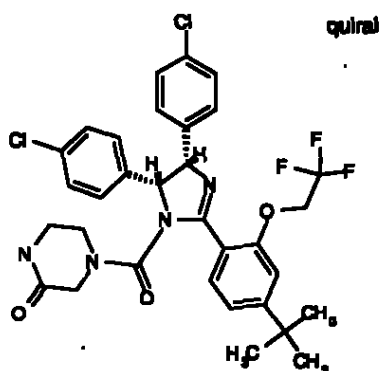
pionitrilo a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de
5 manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 751,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 140



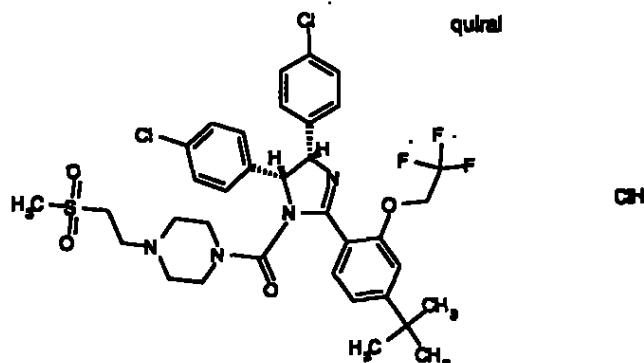
Se obtiene la 2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dime-
10 til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihi-
dro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetami-
da a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihi-
dro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12k) y de la N,N-dimetil-2-
15 piperazin-1-il-acetamida (Oakwood Products) de manera similar
a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 709,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 141



Se obtiene la 4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-tri-
fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-im-
5 dazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona a partir del cloruro de
(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-
bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo
121) y de la 2-piperazinona (Avocado Organics) de manera si-
milar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 697,4 [(M+H)⁺].

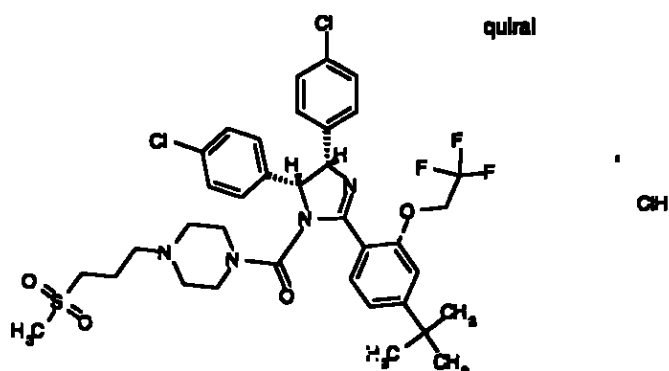
10 Ejemplo 142



Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-bu-
til-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-pipe-
15 razin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[4-
tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-
fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 121) y del

diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)piperazina (ejemplo 17) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 739,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 143

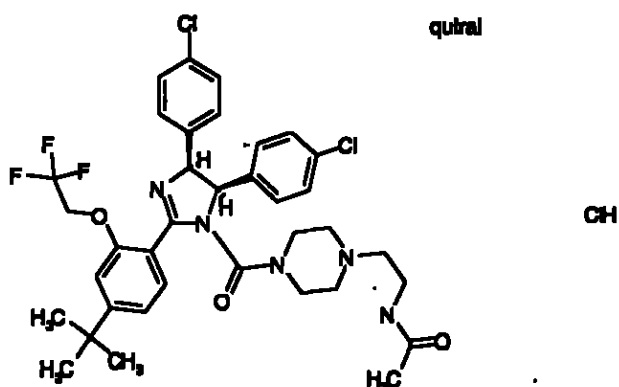


5

Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butyl-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butyl-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 121) y de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (ejemplo 16e) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 753,4 [(M+H)⁺].

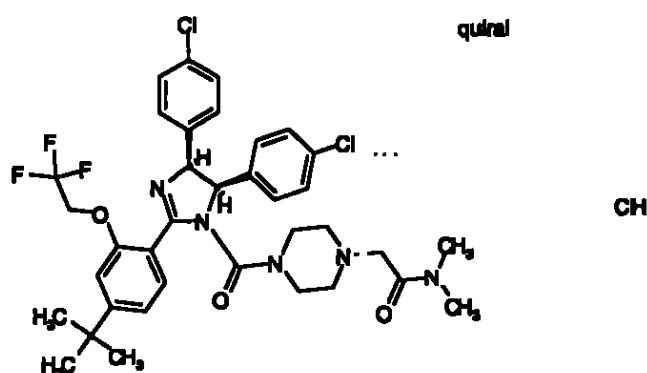
15

Ejemplo 144



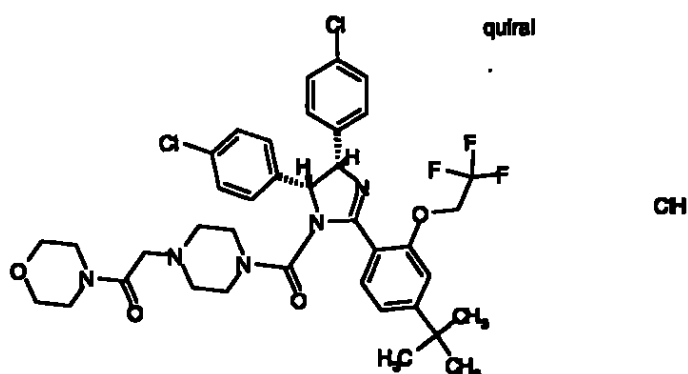
Se obtiene el clorhidrato de la N-(2-(4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 121) y del clorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (ejemplo 23) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 718,5 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo 145

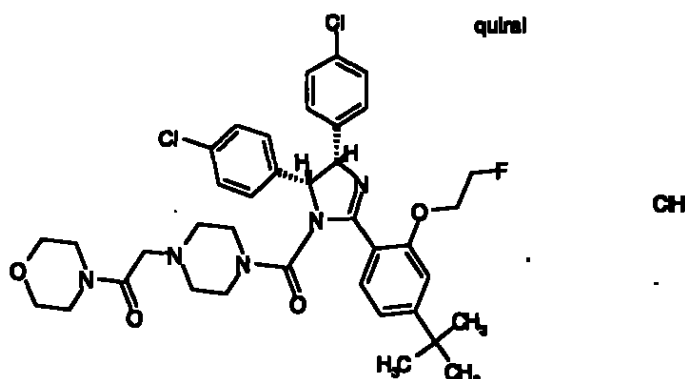


Se obtiene el clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 121) y de la N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 718,5 [(M+H)⁺].

712

Ejemplo 146

Se obtiene el clorhidrato de la (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 121) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 760,5 [(M+H)⁺].

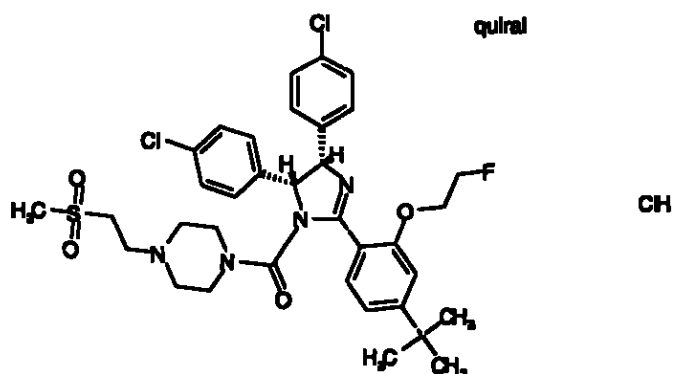
Ejemplo 147

Se obtiene el clorhidrato de la 2-[4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-

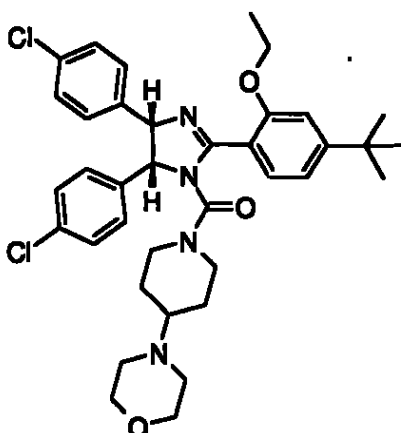
222

2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12m) y de la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 724,5 [(M+H)⁺].

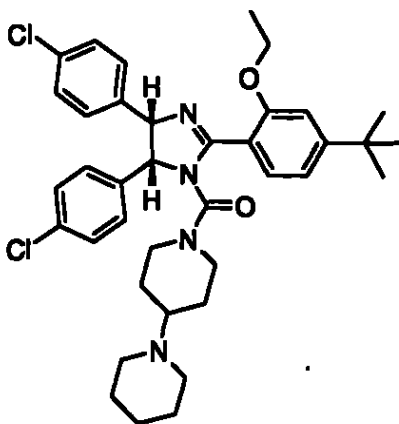
5 Ejemplo 148



Se obtiene el clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-
 10 1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 12m) y del clorhidrato de la 1-(2-metanosulfoniletil)-piperazina (ejemplo 17) de manera similar a la descrita en el ejemplo 25. EM-LR: 703,5
 15 [(M+H)⁺].

Ejemplo 149

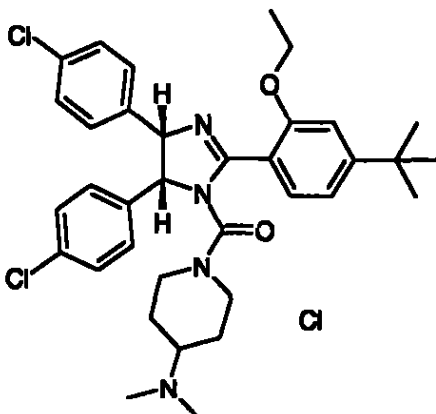
Se obtiene la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-morfo-
 5 lin-4-il-piperidin-1-il)-metanona a partir del cloruro de
 (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fe-
 nil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 4-
 morfolinopiperidina (Aldrich) de manera similar a la descrita
 en el ejemplo 25. EM-HR (ES, m/z): hallado: 663,2859,
 10 calculado del $C_{37}H_{45}Cl_2N_4O_3$ [(M+H)⁺]: 663,2863.

Ejemplo 150

Se obtiene la [1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S,5R)-2-(4-
 15 tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihi-

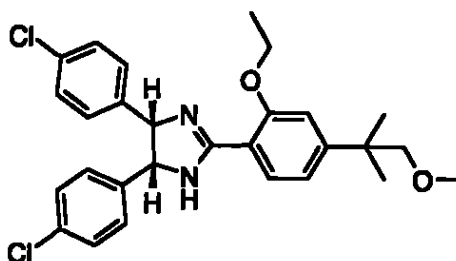
dro-imidazol-1-il]-metanona a partir del cloruro de (4S,5R)-
2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-
dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y de la 4-piperidi-
nopiperidina (Aldrich) de manera similar a la descrita en el
5 ejemplo 25. EM-HR (ES, m/z): hallado: 661,3071, calculado del
 $C_{38}H_{47}Cl_2N_4O_3$ [(M+H)⁺]: 661,3071.

Ejemplo 151



Se obtiene el clorhidrato de la [2-(4-tert-butil-2-
10 etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-
il]- (4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona. a partir del
cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-
cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 11) y
de la 4-dimetilaminopiperidina (Aldrich) de manera similar a
15 la descrita en el ejemplo 25. EM-HR (ES, m/z): hallado:
621,2755, calculado del $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_2$ [(M+H)⁺]: 621,2758.

Ejemplo 152



4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol

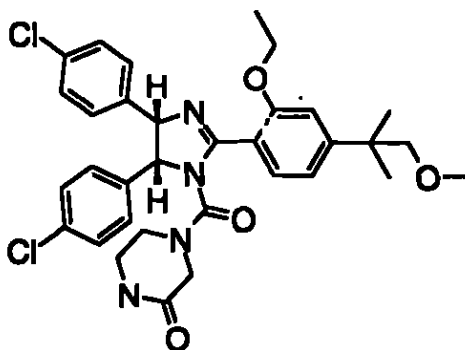
A una solución de 2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)yodobenceno (1,0 g, 3,123 mmoles, ejemplo 4) en tetra-
5 hidrofurano enfriada a 0 °C se le añade hidruro sódico (150 mg, 6,246 mmoles, 60% en aceite mineral). Después de 15 min. se añade el yodometano (0,58 ml, 9,369 mmoles). A continuación se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h. Se añade
10 una solución saturada de cloruro amónico y se reparte la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). Se extrae el producto con acetato de etilo (2x). Se lavan las fases orgánicas con agua (1x), salmuera (1x), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el
15 residuo en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, elución con un gradiente de acetato de etilo al 0-60% en hexanos), obteniéndose el 2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)yodobenceno (891 mg, rendimiento: 85%) en forma de aceite transparente.

20 Aplicando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 se convierte el 2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)yodobenceno (891 mg, 2,666 mmoles) en el 2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-benzoato de metilo (510 mg, rendimiento: 72%) en forma de aceite amarillo.

25 Aplicando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9 se hace reaccionar el 2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-benzoato de metilo (483 mg, 1,814 mmoles) con la meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (510 mg, 1,814

mmoles) en presencia de trimetil-aluminio (907 μ l, 1,814 mmoles, solución 2M en tolueno), obteniéndose el 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol (581 mg, rendimiento: 64%) en forma de aceite de color amarillo pálido. EM-LR: 497,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 153



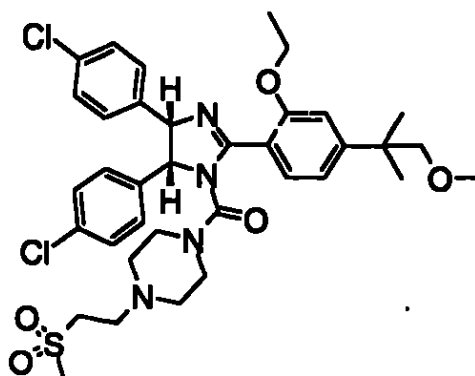
4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo)-piperazin-2-ona

Se hace reaccionar el 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol (580 mg, 1,166 mmoles) con fosgeno (725 μ l, 1,399 mmoles, solución al 20% en tolueno) aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 12, de este modo se obtiene el cloruro de 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (370 mg, rendimiento: 57%) en forma de sólido blanco.

Se hace reaccionar el cloruro de 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (60 mg, 0,107 mmoles) con la 2-piperazinona (16,1 mg, 0,161 mmoles) aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, de este modo se obtiene la

4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-2-ona (64,7 mg) en forma de sólido blanco. Se separan los enantiómeros por cromatografía quiral (Diacel ChiralPak OD, elución con una mezcla 40/60 de hexano/etanol). El primer pico de material que sale de la columna es de la 4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-2-ona deseada (26,6 mg, sólido blanco). EM-HR (ES, m/z): hallado: 623,2189, calculado del $C_{33}H_{37}Cl_2N_4O_4$ [$(M+H)^+$]: 623,2187.

Ejemplo 154



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

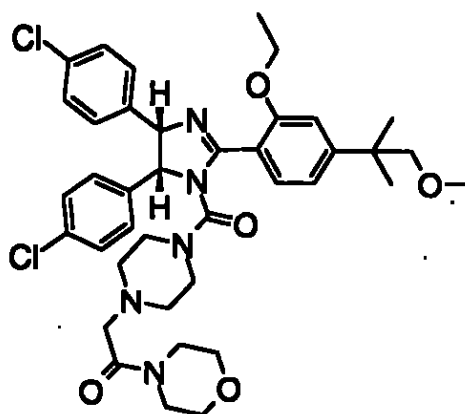
Se hace reaccionar el cloruro de 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (60 mg, 0,107 mmoles, ejemplo 153) con el diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfonil-etil)piperazina (42,5 mg, 0,161 mmoles, ejemplo 17) aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, de este modo se obtiene la 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dime-

226

227

til-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosul-
 fonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona (70,8 mg) en forma de
 sólido blanco. Se separan los enantiómeros por cromatografía
 quiral (Diacel ChiralPak OD, elución con una mezcla 40/60 de
 5 hexano/etanol). El primer pico de material que sale de la
 columna es la {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-
 (2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-
 il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona de-
 seada (32,1 mg, sólido blanco). EM-HR (ES, m/z): hallado:
 10 715,2485, calculado del $C_{36}H_{45}Cl_2N_4O_5S$ [(M+H)⁺]: 715,2482.

Ejemplo 155



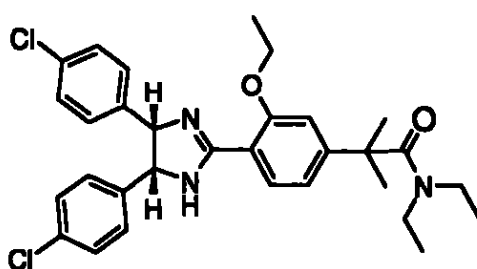
2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-
 metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
 15 nil)-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona

Se hace reaccionar el cloruro de 4,5-bis-(4-cloro-fe-
 nil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-di-
 hidro-imidazol-1-carbonilo (60 mg, 0,107 mmoles) con la 1-
 morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (34,2 mg, 0,161
 20 mmoles, Oakwood Products) aplicando el procedimiento descrito
 en el ejemplo 25, de este modo se obtiene la 4,5-bis-(4-
 cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-

23

4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona (70,1 mg) en forma de sólido blanco. Se separan los enantiómeros por cromatografía quiral (Diacel ChiralPak OD, elución con una mezcla 40/60 de hexano/etanol). El primer
 5 pico del material que sale de la columna es la 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona deseada (31,6 mg, sólido blanco).
 EM-HR (ES, m/z): hallado: 736,3029, calculado del $C_{39}H_{48}Cl_2N_5O_5$
 10 [(M+H)⁺] 736,3027.

Ejemplo 156



2-(4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-N,N-diethyl-isobutiramida

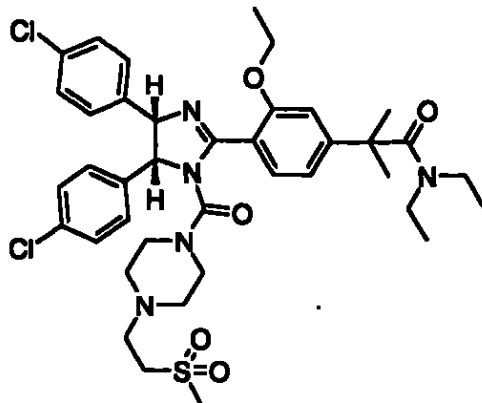
15 Se calienta a reflujo durante 1 h una solución del ácido 2-(4-yodo-3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (326 mg, 0,976 mmoles, obtenido por saponificación del dimetil-(3-etoxi-4-yodofenil)acetato de etilo, ejemplo 4) en cloruro de tionilo (5 ml). Se concentra a sequedad y después se recoge
 20 en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añade dietilamina (1 ml, 2 mmoles, solución 2M en tetrahidrofurano). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye con acetato de etilo, se lava con salmuera (1x), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. Se purifica

el residuo en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, IntelliFlash 280, elución con un gradiente de acetato de etilo al 5-95% en hexanos), obteniéndose la N,N-dietil-2-(4-yodo-3-metoxi-fenil)-isobutiramida (361,4 mg, 95%) en forma de aceite transparente.

Aplicando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 se convierte la N,N-dietil-2-(4-yodo-3-metoxi-fenil)-isobutiramida (361 mg, 0,927 mmoles) en el 4-(1-dietilcarbamoil-1-metil-etil)-2-metoxi-benzoato de metilo (166 mg, 56%) en forma de aceite amarillo.

Aplicando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9 se hace reaccionar el 4-(1-dietilcarbamoil-1-metil-etil)-2-metoxi-benzoato de metilo (166 mg, 0,590 mmoles) con la meso-1,2-bis-(4-clorofenil)-etano-1,2-diamina (510 mg, 1,814 mmoles) en presencia de trimetilaluminio (295 μ l, 0,590 mmoles, solución 2M en tolueno), obteniéndose la 2-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-N,N-dietil-isobutiramida (90 mg, rendimiento: 28%) en forma de vidrio de color amarillo pálido. EM-LR: 552,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 157



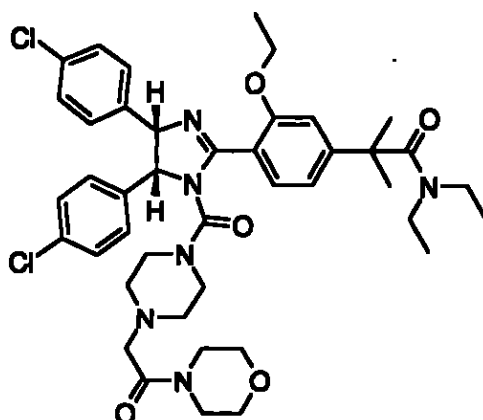
cis-2-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosulfo-
nil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-
il)-3-etoxi-fenil)-N,N-dietil-isobutiramida

Se hace reaccionar la 2-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-
5 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-N,N-dietil-iso-
butiramida (90 mg, 0,163 mmoles) con fosgeno (101 μ l, 0,196
mmoles, solución al 20% en tolueno) aplicando el procedi-
miento descrito en el ejemplo 12, obteniéndose cis-4,5-bis-
(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-dietilcarbamoil-1-metil-etil)-2-eto-
10 xi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo cloruro (56 mg,
rendimiento: 56%) en forma de sólido blanco.

Se hace reaccionar el cloruro de cis-4,5-bis-(4-cloro-
fenil)-2-[4-(1-dietilcarbamoil-1-metil-etil)-2-etoxi-fenil]-
4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (27 mg, 0,0439 mmoles) con
15 el diclorhidrato de la 1-(2-metanosulfonil-etil)piperazina
(17,5 mg, 0,0659 mmoles, ejemplo 17) aplicando el procedi-
miento descrito en el ejemplo 25, de este modo se obtiene la
cis-2-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosulfonil-
etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-
20 etoxi-fenil)-N,N-dietil-isobutiramida (29,5 mg, rendimiento:
87%) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES, m/z): hallado:
770,2909, calculado del $C_{39}H_{50}Cl_2N_5O_5S$ [(M+H)⁺]: 770,2904.

34

Ejemplo 158



cis-2-(4-(4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-N,N-dietil-isobutiramida

Se hace reaccionar el cloruro de 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-dietilcarbamoil-1-metil-etil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (27 mg, 0,0439 mmoles, ejemplo 157) con la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (14 mg, 0,0659 mmoles, Oakwood Products) aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, de este modo se obtiene la cis-2-(4-(4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-N,N-dietil-isobutiramida (29,4 mg, rendimiento: 85%) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES, m/z): hallado: 791,3445, calculado del $C_{42}H_{52}Cl_2N_6O_5$ [(M+H)⁺]: 791,3449.

Ejemplo 159

Ensayo de actividad "in vitro"

Se mide la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 mediante un ensayo HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence), en el que la

MDMD2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido que se asemeja a la región de la p53 que interacciona con la MDM2 (Lane y col.). La fijación de la proteína GST-MDM2 y el péptido p53 (biotinilado en su extremo N) se registra
5 mediante la transferencia FRET (fluorescence resonance energy transfer) entre el anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofococianina conjugada con estreptavidina (APC).

El ensayo se realiza en placas de 384 hoyos de fondo plano negro (Costar), en un volumen total de 40 μ l por hoyo
10 que contiene: 90 nM péptido biotinilado, 160 ng/ml GST-MDM2, 20 nM APC-estreptavidina (PerkinElmerWallac), 2 nM anticuerpo anti-GST marcado con Eu (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA), 1 mM ditiotreitól (DTT) y 20 mM tampón Tris-borato salino (TBS) del modo siguiente: se añaden 10 μ l
15 de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada hoyo. Se añaden 10 μ l de los compuestos diluidos (dilución 1:5 en el tampón de reacción) a cada hoyo, se mezcla por agitación. Se añaden 20 μ l de péptido p53 biotinilado (180 nM solución de trabajo) en el tampón de
20 reacción a cada hoyo y se mezcla en el agitador. Se incuba a 37°C durante 1 h. Se añaden 20 μ l de la mezcla de APC-estreptavidina y anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM Eu-anti-GST y 60 nM APC-estreptavidina solución de trabajo) en tampón TBS con un 0,2% de BSA, se agita a temperatura
25 ambiente durante 30 minutos y se realiza la lectura mediante un aparato lector de placas idóneo para la TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Si no se indica lo contrario, los reactivos se adquieren en Sigma Chemical Co.

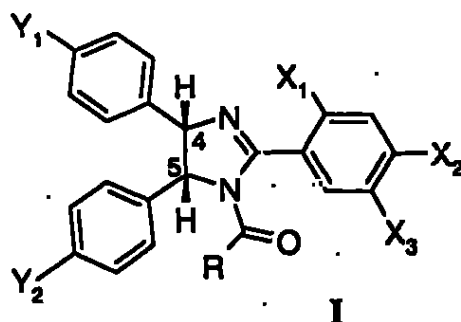
4

Los valores de la IC_{50} que demuestran actividad biológica correspondiente a los compuestos que son objeto de esta invención se sitúan entre 0,005 μM y 2 μM . Los datos específicos de algunos ejemplos son los siguientes:

Ejemplo	IC_{50} (μM)
26	0,060
27	3,100
35	0,011
74	0,024

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula I



5

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

X₁ se elige entre el grupo formado por alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido por trifluormetilo o flúor;

10 X₂ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y -C(X₄X₅)-X₆;

X₃ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno y -C(X₄X₅)-X₆; con la condición de que cuando X₂ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, entonces

15 X₃ sea -C(X₄X₅)-X₆;

X₄ y X₅ son alquilo inferior y pueden estar unidos entre sí para formar un cicloalquilo;

X₆ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, ciano, -CH₂-OH, -CH₂-O-alquilo inferior, -CH₂-O-alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, -C(O)X₇ y -CH₂-NX₈X₉;

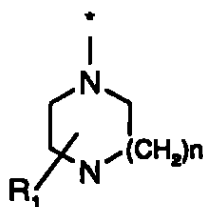
20 X₇ se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, morfolino y -NX₈X₉;

26

X_8 y X_9 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior o ciano y alcoxi inferior;

Y_1 e Y_2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo
5 formado por halógeno, ciano y acetileno;

R se elige entre el grupo formado por piperidinilo sustituido por un heterociclo de cinco o seis eslabones, piperidinilo sustituido por $-NX_8X_9$, y



10 en la que

$n = 1 \text{ ó } 2$,

R_1 puede ser uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidrógeno, oxo, alquilo inferior sustituido por R_2 , $-C(O)R_3$ y $-SO_2$ -alquilo inferior;

15 R_2 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, trifluormetil, ciano, $-NH-SO_2$ -alquilo inferior, $-NH-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)R_4$, $-C(O)-NX_8X_9$, $-SO_2$ -alquilo inferior, $-SO_2-NX_8X_9$;

R_3 se elige entre el grupo formado por un heterociclo de
20 cinco eslabones, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior;

R_4 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, morfolino y $-NX_8X_9$;

2/2

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que la estereoquímica absoluta del anillo imidazolina de la fórmula I es S en la posición 4 y R en la posición 5.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y_1 e
5 Y_2 se eligen entre -Cl y -Br.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que X_1 se elige entre etoxi, isopropoxi, $-OCH_2CF_3$ y $-OCH_2CH_2F$.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que X_2 es $-C(X_4X_5)-X_6$ en el que X_6 es metilo, ciano o CH_2OH .

10 6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que X_3 es hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que R es piperazinilo sustituido por oxo o alquilo inferior sustituido por R_2 en el que R_2 es SO_2 -alquilo inferior o $-C(O)R_4$.

15 8. Los compuestos según la reivindicación 1,

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
20 nil]-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

25 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

1-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

10 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

20 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

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

25 1-[(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

5 clorhidrato de la 2-(4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

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

10 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida;

15 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida;

25 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-
isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-
imidazol-2-il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(3-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfo-
5 nil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-
etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

N-[2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-di-
metil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida;

10 2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosul-
fonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-
2-il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosul-
fonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-
15 il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(3-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-
4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imida-
zol-2-il)-4-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dime-
20 til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fe-
nil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-2-ona;

25 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-
fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
nil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

240

clorhidrato de la 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

5 clorhidrato de la 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

10 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

15 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

20 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo;

1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona clorhidrato;

25 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

ok

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

5 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona;

1-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-2-metoxi-etanona;

10 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

15

clorhidrato de la 4-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butan-2-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona;

20

clorhidrato del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propiónico;

clorhidrato del 3-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionitrilo;

25

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;

5 clorhidrato de la N-tert-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida;

clorhidrato del {4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetonitrilo;

10 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-
15 (3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

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

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-
20 cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-1-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la 1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona;

25 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona;

10 clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-metoxi-N-metil-acetamida;

4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-

imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

clorhidrato de la {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il)}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

10 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona;

4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

25 clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-metanosulfonamida;

245

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-iso-propoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

5 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-iso-propoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

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

10 clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-
15 il]-[4-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona];

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-metoxi-N-metil-acetamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-
20 2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida;

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

25 clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida;

245

246

clorhidrato de la N-(2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-acetamida;

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

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida;

10 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

15 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-isopropil-N-metil-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida;

25 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

249

24x

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfo-
nil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-
etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

N-[2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-di-
5 metil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosul-
fonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-
2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

10 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosul-
fonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-
il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-
4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imida-
15 zol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dime-
til-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-
piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

N-tert-butil-2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-
20 metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-
imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida;

2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-1-il)-acetamida;

25 2-(4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-eto-
xi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-car-
bonil]-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida;

dp

2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-metoxi-N-metil-acetamida;

5 2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida;

2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida;

10 2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-acetamida;

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

15

2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-(4-etanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-cloro-5-etoxi-fenil}-2-metil-propionitrilo;

N-(2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida;

20

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

25 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-cloro-5-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo;

2-{4-[(4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

10 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

15 clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona;

clorhidrato de la N-(2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;

25 clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-mórfolin-4-il-etanona;

clorhidrato de la [(4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

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

10 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-mórfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona;

4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona;

[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-mórfolin-4-il-etanona;

cis-2-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-N,N-dietil-isobutiramida;

25 cis-2-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-mórfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-N,N-dietil-isobutiramida

y

251

clorhidrato de la [2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dimetilamino-piperidín-1-il)-metanona.

9. Los compuestos según la reivindicación 1, cloruro de
5 (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S, 5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4, 5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-bromo-fenil)-2-(4-tert-
10 butil-2-etoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-etinil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

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

15 cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[5-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2,5-dietoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

20 cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
25 nilo;

cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dihidro-imidazol-1-carbo-
30 nilo;

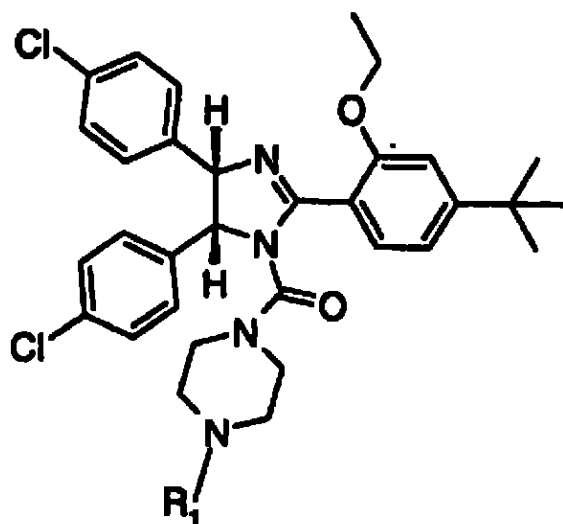
252

cloruro de (4S,5R)-2-[5-cloro-4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo;

cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo y

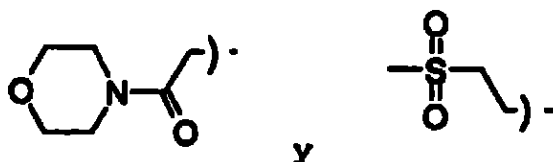
cloruro de (4S,5R)-2-[4-tert-butil-2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo.

10 10. Los compuestos según la reivindicación 1, de la fórmula I-A



I-A

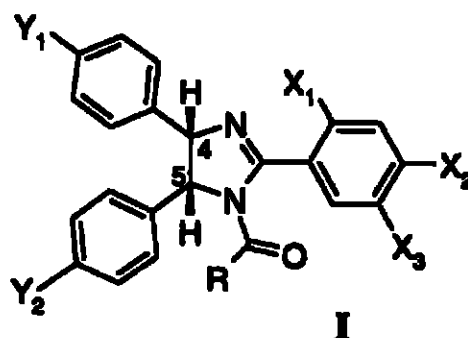
y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R₁ se elige entre



y

11. Los compuestos según la reivindicación 10,
clorhidrato de la 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-
fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-
carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona; y
clorhidrato de la [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-
fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-
(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona.

12. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que

X₁ se elige entre el grupo formado por alcoxi inferior y
alcoxi inferior sustituido por trifluormetilo o fluor;

X₂ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno,
alquilo inferior y -C(X₄X₅)-X₆;

X₃ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi
inferior, halógeno y -C(X₄X₅)-X₆; con la condición de que
cuando X₂ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, entonces

X₃ sea -C(X₄X₅)-X₆;

X_4 y X_5 son alquilo inferior y pueden estar unidos entre sí para formar un cicloalquilo;

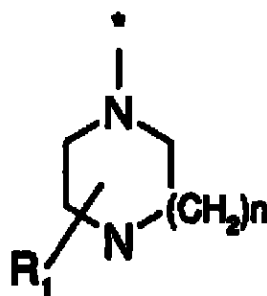
X_6 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, ciano, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-O-alquilo inferior}$, $-\text{CH}_2\text{-O-alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior}$, $-\text{C(O)}X_7$ y $-\text{CH}_2\text{-NX}_8X_9$;

X_7 se elige entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, morfolino y $-\text{NX}_8X_9$;

X_8 y X_9 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior o ciano y alcoxi inferior;

Y_1 e Y_2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano y acetileno;

R se elige entre el grupo formado por piperidinilo sustituido por un heterociclo de cinco o seis eslabones, piperidinilo sustituido por $-\text{NX}_8X_9$, y



en la que

$n = 1 \text{ ó } 2$,

R_1 puede ser uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidrógeno, oxo, alquilo inferior sustituido por R_2 , $-\text{C(O)}R_3$ y $-\text{SO}_2\text{-alquilo inferior}$;

R_2 se elige entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, trifluormetilo, ciano, $-\text{NH-SO}_2\text{-alquilo inferior}$,

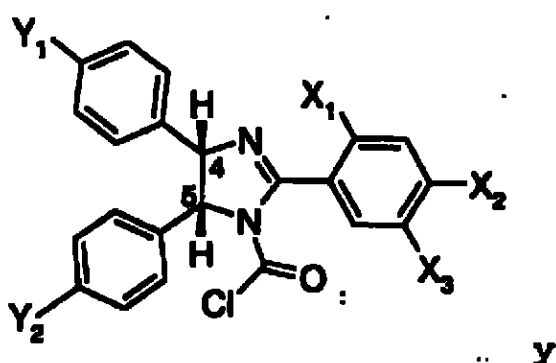
-NH-C(O)-alquilo inferior, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)R₄,
-C(O)-NX₈X₉, -SO₂-alquilo inferior y -SO₂-NX₈X₉;

R₃ se elige entre el grupo formado por un heterociclo de
cinco eslabones, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo
inferior sustituido por alcoxi inferior;

R₄ se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi
inferior, morfolino y -NX₈X₉;

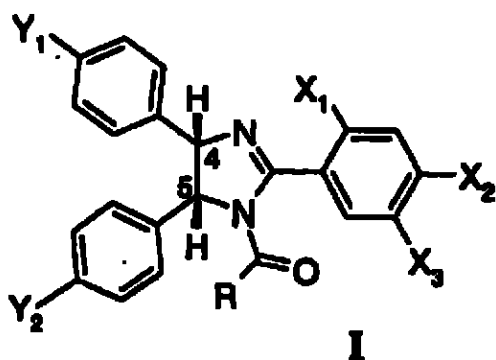
la estereoquímica absoluta de las posiciones 4 y 5 del anillo
imidazolina son S y R, respectivamente, que consiste en

separar los enantiómeros del cloruro de carbamofilo racémico



después unir el enantiómero deseado con un grupo amina R
apropiado.

13. Una composición farmacéutica que contiene por lo
menos un compuesto de la fórmula



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

X_1 se elige entre el grupo formado por alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido por trifluormetilo o flúor;

5 X_2 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y $-C(X_4X_5)-X_6$;

X_3 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno y $-C(X_4X_5)-X_6$; con la condición de que cuando X_2 es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, entonces

10 X_3 sea $-C(X_4X_5)-X_6$;

X_4 y X_5 son alquilo inferior y pueden estar unidos entre sí para formar un cicloalquilo;

X_6 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, ciano, $-CH_2-OH$, $-CH_2-O$ -alquilo inferior, $-CH_2-O$ -alquilo

15 inferior sustituido por alcoxi inferior, $-C(O)X_7$ y $-CH_2-NX_8X_9$;

X_7 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, morfolino y $-NX_8X_9$;

X_8 y X_9 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior

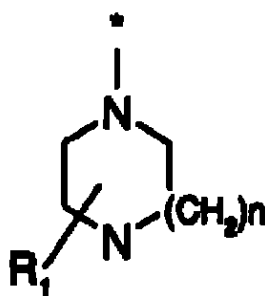
20 sustituido por alcoxi inferior o ciano y alcoxi inferior;

Y_1 e Y_2 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, ciano y acetileno;

R se elige entre el grupo formado por piperidinilo sustituido por un heterociclo de cinco o seis eslabones, piperidinilo

25 sustituido por $-NX_8X_9$, y

-176-



en el que $n = 1$ ó 2 ,

R_1 puede ser uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidrógeno, oxo, alquilo inferior sustituido por R_2 , $-C(O)R_3$ y $-SO_2$ -alquilo inferior;

R_2 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, trifluormetilo, -ciano, $-NH-SO_2$ -alquilo inferior, $-NH-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)R_4$, $-C(O)-NX_8X_9$, $-SO_2$ -alquilo inferior y $-SO_2-NX_8X_9$;

R_3 se elige entre el grupo formado por un heterociclo de cinco eslabones, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior;

R_4 se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, morfolino y $-NX_8X_9$;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 125/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 28 de octubre de 2006 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

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 Trudie Wallace
3. actuando en su condición de Funcionario Certificador
4. lleva el sello/estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el veinte nueve de marzo, 2005
7. por Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de Estados Unidos
8. No. 05014860-9
9. Sello/Estampilla:

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
 TRADUCTOR OFICIAL
 RES. 3987 Ministerio de Justicia
 de agosto 17 de 1981

Sello en alto relieve con escudo del Departamento de Estado de Estados Unidos de América con escudo en el centro.

10. Firma

258

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

513855
Gabriel Picante
CITA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPENA
L/S FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSAB LIMP DEL TEXTO

2006 OCT 31 A 9 26

ucb
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Sonya N. Johnson

(Firmado ilegiblemente)

=====

A 1298955

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS A QUIENES LLEGARAN ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Marzo 23, 2005

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LA ANEXA ES UNA COPIA FIEL DE LOS
REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO INSCRITO EL 2 de Agosto,
2004.

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

Firmado Trudie Wallace

TRUDIE WALLACE

Funcionario Certificador

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
GRABADOR OFICIAL
RES. 3987/Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Sello en papel metalizado en alto relieve del Departamento de Comercio, Oficina de
Patentes y Marcas con escudo en el centro.

=====

Formato PTO-1595

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE E.U.

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

260

HOJA DE CUBIERTA DE FORMATO DE INSCRIPCIÓN
ÚNICAMENTE PATENTES

Expediente del caso No. 22214 EU

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor inscriba los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte cedente: 2. Nombre y dirección de la parte que recibe

1) Klaus B. Simonsen Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Dirección Interna: _____

Se adjunta nombres adicionales de partes cedentes? ____ Si x No

3. Naturaleza de la cesión:

x Traspaso ____ Fusión Dirección: 340 KINGSLAND STREET

____ Acuerdo de Seguridad ____ Cambio de Nombre _____

____ Otro Ciudad: NUTLEY Estado: NJ C. Postal 07110

Fecha de otorgamiento: Mayo 17, Nombres de direcciones adicionales

2004 adjuntas: Si ____ No x

263

DEPARTAMENTO LEGAL DE ☒ Autorizado para cargarse a la
PATENTES cuenta de depósito

262

Dirección: 340 KINGSLAND STREET ☒ Autorizada cualquier valor faltante

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ para cargarse a la cuenta de depósito

C.Postal: 07110

8. Cuenta de depósito No.: 08-2525

NO USAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Para lo mejor de mi conocimiento y creencia, la anterior información es correcta y verdadera y cualquier copia adjunta es copia fiel del documento original.

BERNARD LAU

(Firmado ilegiblemente)

Agosto 2, 2004

Nombre de la persona que firma

Firma

Fecha

Contacto: Bettyann Hedemos

TELÉFONO (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2364

Número Total de hojas incluyendo la hoja de cubierta, anexos y documentos: 5

64789

PATENTE

CARRETEL:015033 MARCO:0837

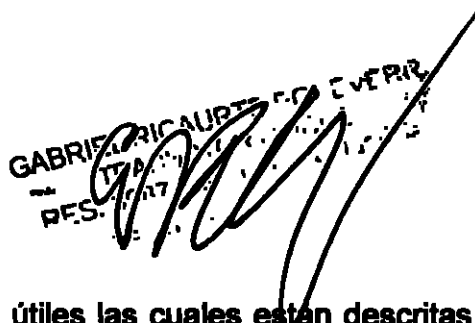
Página de 10 5

~~26~~

=====

ÚNICA INVENCION

Expediente Caso No. 22214 EU

TRASPASO

CONSIDERANDO, YO, Klaus B. Simonsen

(El Cedente) ha inventado ciertas mejoras nuevas y útiles las cuales están descritas y reivindicadas en la solicitud para la patente de los Estados Unidos identificada con el caso expediente número 22214 Estados Unidos, titulado

CIS – IMIDAZOLINAS

CONSIDENDO, HOFFMANN – LA ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y teniendo su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey desea adquirir el interés total en y para dicha invención, dicha solicitud y la patente que se obtenga de la misma;

AHORA, POR LO TANTO POR Y EN CONSIDERACIÓN DE UN DÓLAR (US\$1,00) y otro valor que me fue pagado en efectivo, el recibo cuyo valor aquí reconozco fue recibido a satisfacción, he vendido, traspasado, cedido, y por el presente vendo, traspaso y cedo a la mencionada HOFFMANN – LA ROCHE INC. (Cesionario), y los representantes legales de dicho Cesionario, sucesores, el derecho total, título e interés para todo el mundo en y para dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad basada en la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como expediente caso número 22214 E.U. y las patentes

tanto nacionales como extranjeras, que puedan y deban resultar de la misma incluyendo el derecho de revindicar respecto de cualesquiera solicitudes de patente y patentes de E.U. tanto como extranjeras subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo cualquier estatuto de los Estados Unidos y convención y tratado internacional, y aquí mismo autorizo y solicito la expedición de dichas patentes, tanto nacionales como extranjeras, conforme a los términos de este acuerdo.

POR DICHA CONSIDERACIÓN, aquí mismo convengo y acuerdo con el mencionado Cesionario que no otorgaré cualquier documento ni haré cualquier acto cualesquiera que sean contradictorios con éste documento, y que yo debo en cualquier tiempo a solicitud, sin cargos adicionales, pero a cargo de dicho Cesionario, otorgar tales trasposos adicionales u otros documentos y hacer tales actos adicionales como dicho Cesionario lo considere necesario o deseable para perfeccionar el ejercicio de la concesión del Cesionario de esta concesión y rendir toda la asistencia necesaria en hacer la solicitud y obtener la continuación provisional, original, continuación en parte, divisional, reexpedición, nuevo examen o patente extendida de los Estados Unidos o de cualquier y todos los paises extranjeros de dicha invención, y de hacer cumplir cualquier derecho u objetos personales en acciones que resulten de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitadas a dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que involucre dichas solicitudes o patentes, y otorgar declaraciones preliminares y otras declaraciones juradas, entendiéndose que el anterior convenio y acuerdo debe vincular y tener efecto a beneficio de los cesionarios y representantes legales y todas las partes del presente documento.

GABRIEL RICARTE ECHEVERRI
- TRADUCCION OFICIAL
PATENTERES, 397 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

CARRETEL: 015033 MARCO: 0838

=====

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y estampado mi sello a los — días de mayo, 2004.

San Diego California E. U. A.

Firmado ilegiblemente por Klaus B. Simonsen

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California)
Condado de)

GABRIEL S. ...
RES. 35 ...
17 de 1981

A los _____ de mayo, 2004 compareció personalmente ante mí

Klaus B. Simonsen

A quien conozco y me consta que es la persona descrita en el anterior Traspaso, quien reconoció que firmó el Traspaso anterior por su propia voluntad para los efectos allí expresados.

142353

PATENTE

CARRETEL: 015033 MARCO:0839

=====

265

266

Reconocimiento para toda finalidad

Estado de California)

Condado de San Diego)

A los 17 días de mayo de 2004, ante mí Christine E. Burger, compareció personalmente Klaus B. Simonsen xa quien conozco personalmente demostró sobre u ☒ ase satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que firmó el mismo en su capacidad de autorizado en nombre de la persona en cuyo nombre actuaba otorgó el instrumento.

PARA CONSTANCIA DE LO ANTERIOR estampo mi firma y sello oficial.

Firmado Christine E. Burger,

Firma del Notario

Sello de caucho

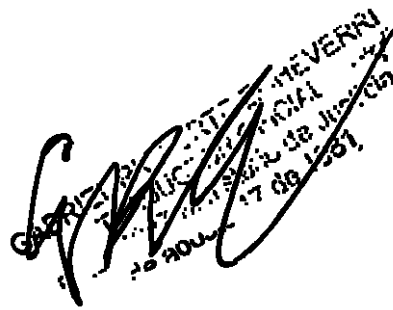
Christine E. Burger

Comisión No. 1275166

NOTARIO PÚBLICO CALIFORNIA

Condado de San Diego

Mi comisión expira en septiembre 23, 2004



En el costado izquierdo del sello aparece un sello ilegible y sobre los márgenes izquierdo y derecho VS11.

266

267

267

INSCRITO: 08/02/2004

PATENTE

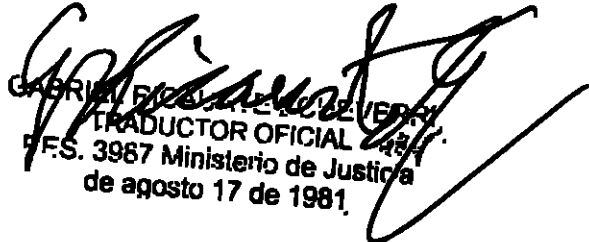
CARRETEL: 015033 MARCO: 0840

=====

Sello impreso del Departamento de Comercio-Oficina de Patentes y Marcas de Fábrica
con dibujo en el centro.

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en
esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 135.000,00


GABRIEL RICARDO CERVERA
TRADUCTOR OFICIAL
F.S. 3967 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981.

267

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

268

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Trudie Wallace

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

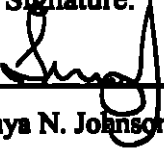
6. the twenty-ninth of March, 2005

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 05014860-9

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Sonya N. Johnson

27

269

A 1298998

THE UNITED STATES OF AMERICA

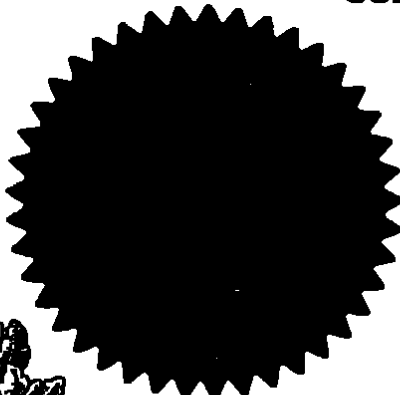
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

March 23, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
August 02, 2004.

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



Trudie Wallace
TRUDIE WALLACE
Certifying Officer

2/2

270

AUG. 2. 2004 2:33PM ROCHE PATENT LAW

NO. 1131 F. 2

Form PRO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 22214 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

1) Klaus B. Simonson

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger

☐ Security Agreement ☐ Change of Name

☐ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: MDTLEY State: NJ Zip: 07110

Execution Date: May 17, 2004

Additional name(s) & address(es) attached:

Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPL. SERIAL NO. 60/572,275

FILED: May 18, 2004

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

700104946

PATENT
REEL: 016033 FRAME: 0836

270

721

AUG. 2. 2004 2:34PM ROCHE PATENT LAW

NO. 1131 P. 3

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: BUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

BERNARD LAU

Name of Person Signing

Bernard Lau

Signature

AUGUST 2, 2004

Date

CONTACT: Bettyann Hedeman
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2384

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 5

54789

PATENT
REEL: 015033 FRAME: 0837

462

SOLE INVENTION

Case Docket No. 22214 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Klaus B. Simonsen

(Assignor) have invented certain new and useful improvements in which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 22214 US, entitled

CIS-IMIDAZOLINES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to me in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, I have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 22214 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and I do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, I do hereby covenant and agree with the said Assignee that I will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that I will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

PATENT
REEL: 016033 FRAME: 0838

275

273

G. 2. 2004 2:34PM ROCHE PATENT LAW

NO. 1131 P. 5

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my seal this day of
May, 2004.

San Diego, California U.S.A..


Klaus B. Simonsen

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California)
County of)

On May , 2004, before me personally appeared

Klaus B. Simonsen

to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that
he/she executed the foregoing Assignment of his/her own free will for the purposes therein set
forth.

142333

273

274

UG. 2. 2004 2:34PM

ROCHE PATENT LAW

NO. 1131 P. 6

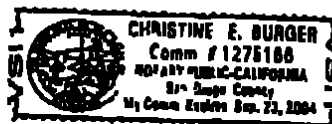
All - Purpose Acknowledgement

State of California)
County of San Diego)

On May 17, 2004 before me, Christine E. Burger, personally appeared Klaus B. Simonsen ☒ personally know to me -or- ☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Christine E. Burger
Notary's Signature



RECORDED: 08/02/2004

PATENT
REEL: 015033 FRAME: 0840

274

295

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 126/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 28 de octubre de 2006 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

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 H. L. Jackson

3. actuando en su condición de Funcionario Certificador

4. lleva el sello/estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el trece de julio, 2005

7. por Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de Estados Unidos

8. No. 05025136-3

9. Sello/Estampilla:

Sello en alto relieve con escudo del Departamento de Estado de Estados Unidos de América con escudo en el centro.

10. Firma

GABRIEL RICARTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

513956
Gabriel Encante
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2006 OCT 31 A 9 27
mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

276

Joan C. Hampton
(Firmado ilegiblemente)

=====

A 1337511

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
A TODOS A QUIENES LLEGARAN ESTOS DOCUMENTOS:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Junio 24, 2005

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LA ANEXA ES UNA COPIA FIEL DE LOS
REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO INSCRITO EL 16 de Junio,
2005.

Por Autoridad de
Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de
Patentes y Marcas de Fábrica de los Estados Unidos.

Firmado por
H. L. JACKSON

Funcionario Certificador

Stamp:
SECRETARÍA DE ECONOMÍA
SECRETARÍA DE COMERCIO
SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y ENERGÍA
SECRETARÍA DE AGRICULTURA, GANADERÍA Y PESCA
SECRETARÍA DE TRABAJO Y PREVISIÓN SOCIAL
SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE CULTURA
SECRETARÍA DE TURISMO
SECRETARÍA DE FOMENTO ECONÓMICO
SECRETARÍA DE DESARROLLO URBANO Y MEDIO AMBIENTE
SECRETARÍA DE TRANSPORTE
SECRETARÍA DE VIVIENDA
SECRETARÍA DE ASISTENCIA SOCIAL
SECRETARÍA DE PROTECCIÓN CIVIL
SECRETARÍA DE DEFENSA
SECRETARÍA DE INTERIORES
SECRETARÍA DE JUSTICIA
SECRETARÍA DE FISCALÍA
SECRETARÍA DE TRIBUTACIÓN
SECRETARÍA DE ADMINISTRACIÓN FINANCIERA
SECRETARÍA DE ECONOMÍA
SECRETARÍA DE COMERCIO
SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y ENERGÍA
SECRETARÍA DE AGRICULTURA, GANADERÍA Y PESCA
SECRETARÍA DE TRABAJO Y PREVISIÓN SOCIAL
SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE CULTURA
SECRETARÍA DE TURISMO
SECRETARÍA DE FOMENTO ECONÓMICO
SECRETARÍA DE DESARROLLO URBANO Y MEDIO AMBIENTE
SECRETARÍA DE TRANSPORTE
SECRETARÍA DE VIVIENDA
SECRETARÍA DE ASISTENCIA SOCIAL
SECRETARÍA DE PROTECCIÓN CIVIL
SECRETARÍA DE DEFENSA
SECRETARÍA DE INTERIORES
SECRETARÍA DE JUSTICIA
SECRETARÍA DE FISCALÍA
SECRETARÍA DE TRIBUTACIÓN
SECRETARÍA DE ADMINISTRACIÓN FINANCIERA

Sello en papel metalizado en alto relieve del Departamento de Comercio, Oficina de
Patentes y Marcas con escudo en el centro.

=====

Código de barras con las siguientes cifras:

642

277

Parte superior 06-23-2005- Parte inferior 102932188.

Formato PTO-1595

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE E.U.

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

Expediente del caso No. 22214 EU1

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor inscriba los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte cedente: 2. Nombre y dirección de la parte que recibe

1) Gregory Jay Haley Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

2) Stephen Evan Webber Dirección Interna: _____

Se adjunta nombres adicionales de partes cedentes? ____ Si x No

3. Naturaleza de la cesión:

GABRIEL RICARDO FLORES
RECEIVED
RES. 305
10/23/05

x Traspaso ____ Fusión Dirección: 340 KINGSLAND STREET

____ Acuerdo de Seguridad ____ Cambio de Nombre _____

____ Otro Ciudad: NUTLEY Estado: NJ C. Postal 07110

Fecha de otorgamiento: Abril 22, 2005 Nombres de direcciones adicionales

adjuntas: Si ____ No x

277

278

4. Número de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta acompañado con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No. SOLICITUD DE E.U. PROVISIONAL
B. Patente No. Presentada: Abril 6, 2005
SERIE No. 60/668,772

Números adicionales adjuntos? Si x No

Por fuera del margen inferior derecho hay una leyenda en una franja negra que dice: CARRETEL: 016177 MARCO: 0225

=====

Página 2 de 2

GABRIEL...
RES. 03 27...

5. Nombre y dirección de la parte a 6. Número total de solicitudes y quien se debe dirigir por correo la patentes involucradas: UNA correspondencia relativa al documento concerniente:

NOMBRE: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:	7. Tasa total (37 CFR 3.41)\$
<u>HOFFMANN-LA ROCHE INC.</u>	160.00
<u>DEPARTAMENTO LEGAL DE</u>	☒ Autorizado para cargarse a la
<u>PATENTES</u>	cuenta de depósito

21

279

Dirección: 340 KINGSLAND STREET **X** Autorizada cualquier valor faltante

Ciudad: NUTLEY **Estado:** NJ para cargarse a la cuenta de depósito

C.Postal: 07110

8. Cuenta de depósito No.: 08-2525

NO USAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Para lo mejor de mi conocimiento y creencia, la anterior información es correcta y verdadera y cualquier copia adjunta es copia fiel del documento original.

PATRICIA S. Rocha -Tramaloni

(Firmado ilegiblemente)

Junio

15. 2005

Nombre de la persona que firma

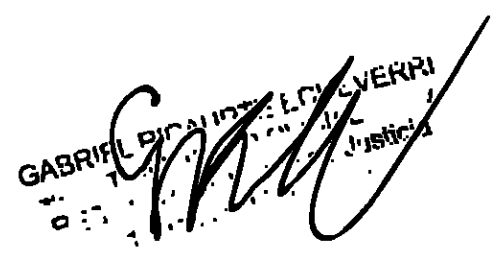
Firma

Fecha

Contacto: Lou Ann Donatoni

TELÉFONO (973) 235-4389

FAX: (973) 235-2364



Número Total de hojas incluyendo la hoja de cubierta, anexos y documentos: 4

158137

PATENTE

CARRETEL:016177 MARCO:0226

=====

262

280

INVENCION CONJUNTA

Expediente Caso No. 22214 EU1

TRASPASO

CONSIDERANDO, Nosotros, Gregory Jay Haley y Stephen Evan Webber, junto con Nader Fotouchi, Binh Thanh Vu, y Klaus B. Simonsen

(Los Cedentes) han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles las cuales están descritas y reivindicadas en la solicitud para la patente de los Estados Unidos identificada con el caso expediente número 60/668,772, presentado el 6 de abril, 2005, Estados Unidos, titulado

CIS – IMIDAZOLINAS QUIRALES

GABRIEL RICAURTE
TRADUCTOR OFICIAL
REVISADO y autorizado por el
Ministerio de Relaciones Exteriores
el 17 de 1921

CONSIDENDO, HOFFMANN – LA ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y teniendo su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey desea adquirir el interés total en y para dicha invención, dicha solicitud y la patente que se obtenga de la misma;

AHORA, POR LO TANTO POR Y EN CONSIDERACIÓN DE UN DÓLAR (US\$1,00) y otro valor que me fue pagado en efectivo, el recibo cuyo valor aquí reconozco fue recibido a satisfacción, he vendido, traspasado, cedido, y por el presente vendo, traspaso y cedo a la mencionada HOFFMANN – LA ROCHE INC. (Cesionario), y los representantes legales de dicho Cesionario, sucesores, el derecho total, título e interés para todo el mundo en y para dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad basada en la fecha de presentación de

28

dicha solicitud identificada como expediente caso número 60/668,772, presentado el 6 de abril de 2005, E.U. y las patentes tanto nacionales como extranjeras, que puedan y deban resultar de la misma incluyendo el derecho de reivindicar respecto de cualesquiera solicitudes de patente y patentes de E.U. tanto como extranjeras subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo cualquier estatuto de los Estados Unidos y convención y tratado internacional, y aquí mismo autorizo y solicito la expedición de dichas patentes, tanto nacionales como extranjeras, conforme a los términos de este acuerdo.

POR DICHA CONSIDERACIÓN, aquí mismo convenimos y acordamos con el mencionado Cesionario que no otorgaremos cualquier documento ni haremos cualquier acto cualesquiera que sean contradictorios con éste documento, y que nosotros debemos en cualquier tiempo a solicitud, sin cargos adicionales, pero a cargo de dicho Cesionario, otorgar tales traspasos adicionales u otros documentos y hacer tales actos adicionales como dicho Cesionario lo considere necesario o deseable para perfeccionar el ejercicio de la concesión del Cesionario de esta concesión y rendir toda la asistencia necesaria en hacer la solicitud y obtener la continuación provisional, original, continuación en parte, divisional, reexpedición, nuevo examen o patente extendida de los Estados Unidos o de cualquier y todos los países extranjeros de dicha invención, y de hacer cumplir cualquier derecho u objetos personales en acciones que resulten de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitadas a dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que involucre dichas solicitudes o patentes, y otorgar declaraciones preliminares y otras declaraciones juradas, entendiéndose que el anterior

GABRIEL ECAURTE ECHIVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3397 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Página 7 de 9

282

convenio y acuerdo debe vincular y tener efecto a beneficio de los cesionarios y representantes legales y todas las partes del presente documento.

PATENTE

CARRETEL: 016177 MARCO: 0227

=====

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y estampado mi sello a los 22 días de abril, 2005.

San Diego California E. U. A.

Firmado por :

Gregory Jay Haley

Stephen Evan Webber

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de California)

Condado de)

GABRIEL P. MONTECO VERRI
Notario Público
REC 3011 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

A los 22 de mayo, 2005 comparecieron personalmente ante mí Gregory Jay Haley y Stephen Evan Webber.

A quienes conozco y me consta que son las personas descritas en el anterior Traspaso, quienes reconocieron que firmaron el Traspaso anterior por su propia voluntad para los efectos allí expresados.

Firmado, PEGGY S. GOLDSMITH

Firma del Notario

282
205
de agosto 17 de 1981.

Sello de caucho

PEGGY S. GOLDSMITH

COMISIÓN NO. 1546603

Notario Público California

Condado de San Diego

Mi comisión expira en enero 22, 2009

152263

En el costado izquierdo del sello aparece un sello ilegible y sobre los márgenes izquierdo y derecho NR01.

CARRETEL: 016177 MARCO:0228

INSCRITO DESDE EL 06/16/2005

6

=====

Sello impreso del Departamento de Comercio-Oficina de Patentes y Marcas de Fábrica con dibujo en el centro.

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$135.000,00

GABRIEL RICALUTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3157
de agosto 17 de 1981.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

284

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by H. L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the thirteenth of July, 2005

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 05025136-3

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Joan C. Hampton

Joan C. Hampton

284

285

A 1337811

THE UNITED STATES OF AMERICA

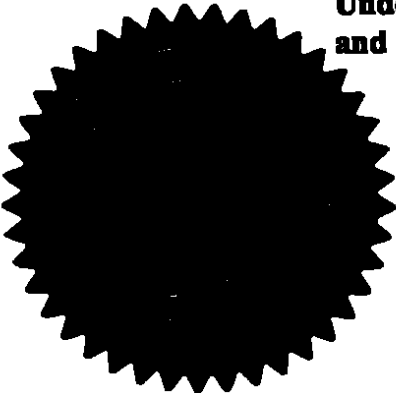
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

June 24, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
June 16, 2005**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

268

286

JUN. 15. 2005 2:47PM

ROCHE PATENT LAW

NO. 2834 F. 4

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

MRO 6-16-2005

R

06-23-2005



102932188

Case Docket No. 22214 US1

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

1) Gregory Jay Balay

2) Stephen Evan Webber

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment

☐ Merger

☐ Security Agreement

☐ Change of Name

☐ Other _____

Street Address: 240 KINGSLAND STREET

City: ROSELAND State: NY Zip: 07110

Execution Date: April 23, 2005

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/668,772

FILED: April 06, 2005

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

06/23/2005 10:00:00 00000141 002325 60668772

01 FC:0021
02 FC:0023

40.00 BA
120.00 BA

REEL 016177 FRAME 0225

286

287

JUN. 15. 2005 2:47PM

ROCHE PATENT LAW

NO. 2834 P. 5

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: NEWARK State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 160.00
~~48.00~~

☒ Authorized to be charged to Expedited deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Patricia S. Roche-Granatoni

Name of Person Signing


Signature

JUNE 15, 2005
Date

CONTACT: Lou Ann Donatoni
TELEPHONE: (973) 238-4389
FAX: (973) 238-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

158137

REEL 016177 FRAME 0226

296

288

JOINT INVENTION

Case Docket No. 22214 US1

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE,

Gregory Jay Haley and Stephen Evan Webber, together with Nader Fotouhi, Binh Thanh Vu, and Klaus B. Simonsen

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Serial No. 60/668,772, filed April 6, 2005, entitled

CHIRAL CIS-IMIDAZOLINES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Serial No. 60/668,772, filed April 6, 2005, and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

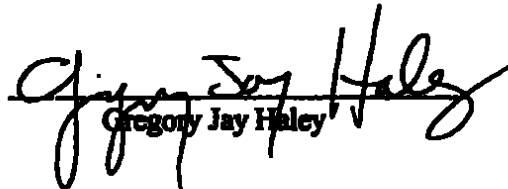
UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to,

291

giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 22nd day of APRIL, 2005.

San Diego, California, U.S.A.


Gregory Jay Haley


Stephen Evan Webber

ACKNOWLEDGMENT

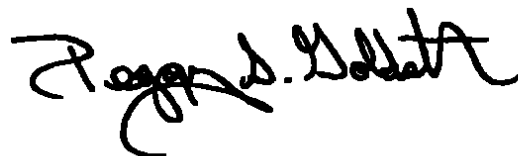
United States of America)
State of California)
County of San Diego)

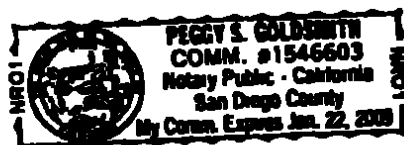
On April 22, 2005, before me personally appeared

Gregory Jay Haley and Stephen Evan Webber

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

152263





RECORDED AS OF 06/16/2005

REEL 016177 FRAME 0228

290

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 127/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 28 de octubre de 2006 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

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 M. K. Hawkins
3. actuando en su condición de Funcionario Certificador
4. lleva el sello/estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el trece de julio, 2005
7. por Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de Estados Unidos
8. No. 05025136-5
9. Sello/Estampilla:
Sello en alto relieve con escudo del Departamento de Estado de Estados Unidos de América con escudo en el centro.

10. Firma

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

293

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

513958
Gabriel Ricaurte
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 31 A 9 27

mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D C

291

Joan C. Hampton

(Firmado ilegiblemente)

=====

A 1338996

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS A QUIENES LLEGARAN ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Julio 8, 2005

**ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LA ANEXA ES UNA COPIA FIEL DE LOS
REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO INSCRITO EL 16 de Junio,
2005.**

Por Autoridad de

**Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de
Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

FIRMADO M.K. HAWKINS

Funcionario Certificador

**Sello en papel metalizado en alto relieve del Departamento de Comercio, Oficina de
Patentes y Marcas con escudo en el centro.**

=====

Código de barras con las siguientes cifras:

Parte superior 06-23-2005- Parte inferior 102932199.

GABRIEL RICALURTE ECHEVERE
FABRICADOR DE SELLOS
RES 390 Ministerio de Justicia
de Agosto 17 de 1981

292

Formato PTO-1595

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE E.U.

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

Expediente del caso No. 22214 EU1

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor inscriba los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte cedente: 2. Nombre y dirección de la parte que recibe

1) Hoffmann-La Roche Inc Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección Interna: Una compañía Suiza

Se adjunta nombres adicionales de partes cedentes? ☐ Si ☒ No

3. Naturaleza de la cesión:

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3882 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

☒ Traspaso ☐ Fusión Dirección: 124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070

☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre

☐ Otro Ciudad: Basilea Suiza

Fecha de otorgamiento: Junio 6, 2005 Nombres de direcciones adicionales
adjuntas: Si ☐ No ☒

4. Número de solicitud o número de patente:

292

Si este documento se presenta acompañado con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.
SOLICITUD DE E.U. PROVISIONAL

SERIE No. 60/668,772

B. Patente No.
Presentada: Abril 6, 2005

Números adicionales adjuntos? Si x No

Por fuera del margen inferior derecho hay una leyenda en una franja negra que dice:CARRETEL: 016177 MARCO: 0207

== ==

Página 2 de 2

5. Nombre y dirección de la parte a 6. Número total de solicitudes y quien se debe dirigir por correo la patentes involucradas: UNA correspondencia relativa al documento concerniente:

NOMBRE: GEORGE W. JOHNSTON

GABRIEL RICARDO ECHEVERRI
GABRIEL RICARDO ECHEVERRI
RES. DELEG. DE JUSTICIA
G. 2005-17 de 1981

Dirección Interna:	7. Tasa total (37 CFR 3.41)\$
<u>HOFFMANN-LA ROCHE INC.</u>	160.00
<u>DEPARTAMENTO LEGAL DE</u>	☒ Autorizado para cargarse a la
<u>PATENTES</u>	cuenta de depósito
<u>Dirección: 340 KINGSLAND STREET</u>	☒ Autorizada cualquier valor faltante

294

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ para cargarse a la cuenta de depósito

C.Postal: 07110

8. Cuenta de depósito No.: 08-2525

NO USAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Para lo mejor de mi conocimiento y creencia, la anterior información es correcta y verdadera y cualquier copia adjunta es copia fiel del documento original.

PATRICIA S. Rocha -Tramaloni

(Firmado ilegiblemente)

Junio

15. 2005

Nombre de la persona que firma

Firma

Fecha

Contacto: Lou Ann Donatoni

TELÉFONO (973) 235-4389

FAX: (973) 235-2364

GABRIEL TOCART ECHAVEZ
F. 17 JUN 2005
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Número Total de hojas incluyendo la hoja de cubierta, anexos y documentos: 4

158128

CARRETEL:016177 MARCO:0208

=====

Expediente Caso No. 22214 EU1

294

295

TRASPASO

HOFFMANN-LA ROCHE INC (Cedente) una sociedad constituida en el Estado de New Jersey , Estados Unidos de América que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-407 Basilea Suiza

todo su derecho con título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones en y por la invención descrita reivindicada en una solicitud de patente de los Estados Unidos, Serie No. 60/668,772 presentada en abril 6, 2005 titulada

CIS- IMIDAZOLINA QUIRALES

GABRIEL RICARTE ECHAZA
FISCAL GENERAL
RES. JEP. 17 de agosto de 1981

Por Nader Fotouhi, Gregory Jay Haley, Klaus B. Simonsen, Binh Thanh Vu y Stephen Evan Webber

Así como también cualquier solicitud posterior en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones cuyas solicitudes posteriores reivindica esta solicitud, Serie 60/668,772 como prioridad; y con relación a esta invención y todas las solicitudes de patente nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo el derecho, título e interés en ella para todo el mundo a favor del Cesionario fue otorgada en marzo 11, 2005 por Nader Fotouhi, y Binh Thanh Vu, y un traspaso de todo derecho, título e interés sobre ello, para todo el mundo a

296

favor del cesionario fue otorgado en abril 22, 2005 por, Gregory Jay Haley, y Stephen Evan Webber, en un traspaso de todo el derecho, título e interés sobre ello para todo el mundo a favor del Cesionario fue otorgado en mayo 4, 2005 por Klaus B. Simonsen.

El presente traspaso es para pero no se limita a, los siguientes países y es de buena y valiosa consideración, cuyo recibo a satisfacción aquí mismo se reconoce:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kasakistan, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur África, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

GABRIEL RICAORTE ECHEVERRI
TRADUCCION OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

El Cedente cede expresamente al Cesionario el derecho de presentar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto Estados Unidos de América y reivindicar fecha de prioridad bajo cualquier tratado internacional o convención de cualquiera de la anterior solicitud de patente cedida por el Cedente en el presente traspaso. El Cedente acepta otorgar cualesquiera traspasos y documentos adicionales así como ejecutar cualquier acto necesario para habilitar al Cesionario para disfrutar de todos los derechos del presente Traspaso.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Fecha: Junio 6, 2005

Por: (Firmado) George W. Johnston

297

Vicepresidente

CARRETEL: 016177 MARCO: 0209

=====

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El 6 de junio de 2005, compareció ante mi personalmente George W. Johnston a quien conozco y me consta que es la persona descrita en el anterior Traspaso, quien reconoció que otorgó al anterior Traspaso a nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que se encuentra facultado para otorgar el anterior Traspaso y ceder los derechos concedidos bajo el mismo.

Firmado

BettyAnn Hedemos

Sello Notarial de Caucho:

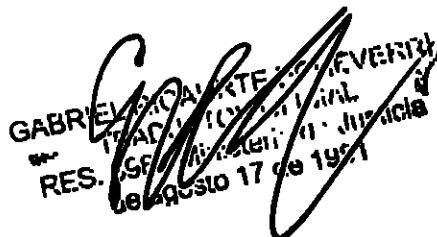
BETTY ANN HEDEMOS

NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY

COMISIÓN EXPIRA 9/25/2007

155213

INSCRITO EN: 06/16/2005



CARRETEL No. 0161177

MARCO No. 0210

390

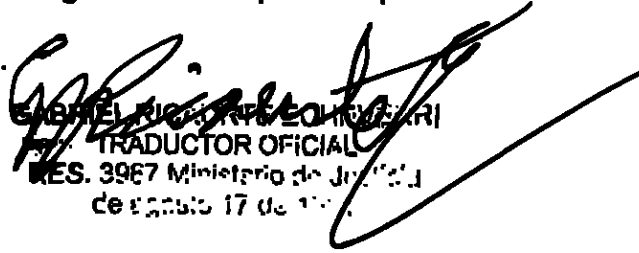
298

===

Sello impreso del Departamento de Comercio-Oficina de Patentes y Marcas de Fábrica
con dibujo en el centro.

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en
esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 120.000,00


GABRIEL RIQUELME
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3967 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1994

198

Heifmann
Q. No. 2221416

299

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by M. K. Hawkins

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the thirteenth of July, 2005

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 05025136-5

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jean C. Hampton

Jean C. Hampton

32

A 1230996



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

July 08, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
June 16, 2005.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



**M. K. HAWKINS
Certifying Officer**

06-23-2005



102932199

CASE 22214 US1

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Hoffmann-La Roche Inc.

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Internal Address: A SWISS COMPANY

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other

Street Address: 124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070

Country: BASEL, SWITZERLAND

Execution Date: JUNE 06, 2005

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s) B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPL. SERIAL NO. 60/668,772 ✓ FILED: APRIL 06, 2005

Additional numbers attached? Yes ☒ No

REEL 016177 FRAME 0207

302

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

ROFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: HUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41)....

160.00
\$ 40.00

Expedited

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

PATRICIA S. ROCHA-FRANALONI

Name of Person Signing

Signature

JUNE 15, 2005

Date

CONTACT: Lou Ann Donatoni
TELEPHONE: (973) 235-4389
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

158128

REEL 016177 FRAME 0208

30

ASSIGNMENT

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/668,772, filed on April 6, 2005 entitled

CHIRAL CIS-IMIDAZOLINES

by Nader Fotouhi, Gregory Jay Haley, Klaus B. Simonsen, Binh Thanh Vu and Stephen Evan Webber

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/668,772, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on March 11, 2005 by Nader Fotouhi and Binh Thanh Vu, and an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on April 22, 2005 by Gregory Jay Haley and Stephen Evan Webber, and an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on May 4, 2005 by Klaus B. Simonsen.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

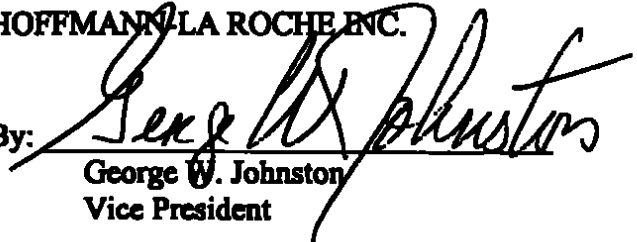
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any- of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: June 6, 2005

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By:


George W. Johnston
Vice President

REEL 016177 FRAME 0209

303

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On June 6, 2005, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/26/2007

155213

RECORDED ON: 06/16/2005

REEL 016177 FRAME 0210

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 128/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 28 de octubre de 2006 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

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 N. Woodson

3. actuando en su condición de Funcionario Certificado

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
 TRADUCTOR OFICIAL
 RES 3987 Ministerio de Justicia
 de agosto 17 de 1981

4. lleva el sello/estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el veinte de abril, 2005

7. por Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de Estados Unidos

8. No. 05016914-4

9. Sello/Estampilla:

Sello en alto relieve con escudo del Departamento de Estado de Estados Unidos de América con escudo en el centro.

10. Firma

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

513957
Gabriel R. Acosta
Cuya firma aparece en el
documento de empresa
y sus funciones indicadas.

2008 OCT 31 A 9 27
ucb
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

306

Patrick O. Hatchett
(Firmado ilegiblemente)

=====

A 1306792

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
A TODOS A QUIENES LLEGARAN ESTOS DOCUMENTOS:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Abril 13, 2005

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LA ANEXA ES UNA COPIA FIEL DE LOS
REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO INSCRITO EL 2 de Marzo,
2005.

GABRIEL MORALES
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 5457/1995 de la Justicia
de agosto de 1995

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

Firmado N. Woodson

Funcionario Certificador

Sello en papel metalizado en alto relieve del Departamento de Comercio, Oficina de
Patentes y Marcas con escudo en el centro.

=====

Formato PTO-1595

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE E.U.

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

HOJA DE CUBIERTA DE FORMATO DE INSCRIPCIÓN

306

307

ÚNICAMENTE PATENTES

Expediente del caso No. 22728 EU

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor inscriba los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte cedente: 2. Nombre y dirección de la parte que recibe

1) Klaus B. Simonsen Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Dirección Interna: _____

Se adjunta nombres adicionales de partes cedentes? ☐ Si ☒ No

3. Naturaleza de la cesión:

☒ Traspaso

☐ Fusión

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre _____

☐ Otro

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ C. Postal 07110

Fecha de otorgamiento: Septiembre Nombres de direcciones adicionales

17, 2004

adjuntas: Si ☐ No ☒

4. Número de solicitud o número de patente:

0/0

308

Si este documento se presenta acompañado con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.
SOLICITUD DE E.U. PROVISIONAL
SERIE No. 60/615,534

B. Patente No.
Presentada: Octubre 1, 2004

Números adicionales adjuntos? Si x No

Por fuera del margen inferior derecho hay una leyenda en una franja negra que dice
CH\$40.00 082525 60615534

7001158398

PATENTE
CARRETEL: 015816 MARCO: 0734

=====

Página 2 de 2

5. Nombre y dirección de la parte a 6. Número total de solicitudes y
quien se debe dirigir por correo la patentes involucradas: UNA
correspondencia relativa al
documento concerniente:

NOMBRE: GEORGE W. JOHNSTON

GABRIEL RICARDO FERRER
DIRECTOR GENERAL
RES. 3957
Ministerio de Justicia
de 1981

Dirección Interna:
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
DEPARTAMENTO LEGAL DE

7. Tasa total (37 CFR 3.41)\$
40.00
X Autorizado para cargarse a la

3/1

309

PATENTES

cuenta de depósito

Dirección: 340 KINGSLAND STREET ☒ Autorizada cualquier valor faltante

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ para cargarse a la cuenta de depósito

C.Postal: 07110

8. Cuenta de depósito No.: 08-2525

NO USAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Para lo mejor de mi conocimiento y creencia, la anterior información es correcta y verdadera y cualquier copia adjunta es copia fiel del documento original.

PATRICIA L. ROCHA-TRAMALONI

(Firmado ilegiblemente)

Marzo 2, 2005

Nombre de la persona que firma

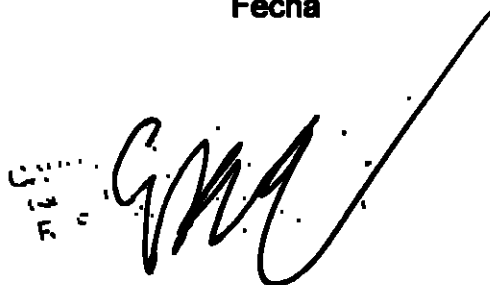
Firma

Fecha

Contacto: Bettyann Hedemos

TELÉFONO (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2364



Número Total de hojas incluyendo la hoja de cubierta, anexos y documentos: 4

151961

PATENTE

CARRETEL:015816 MARCO:0735

ap

=====

INVENCION CONJUNTA

Expediente Caso No. 22728 EU

TRASPASO

GABRIEL BICAURTE ECHAVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987
de 2005 C. 11 de 1991

CONSIDERANDO, YO, Klaus B. Simonsen junto con por Nader Fotouhi, Gregory Jay Haley, Binh Thanh Vu y Stephen Evan Webber

(Los Cedentes) han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles las cuales están descritas y reivindicadas en la solicitud para la patente de los Estados Unidos identificada con el caso expediente número 22728 Estados Unidos, titulado

CIS – IMIDAZOLINAS QUIRALES

CONSIDENDO, HOFFMANN – LA ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y teniendo su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey desea adquirir el interés total en y para dicha invención, dicha solicitud y la patente que se obtenga de la misma;

AHORA, POR LO TANTO POR Y EN CONSIDERACIÓN DE UN DÓLAR (US\$1,00) y otro valor que me fue pagado en efectivo, el recibo cuyo valor aquí reconozco fue recibido a satisfacción, he vendido, traspasado, cedido, y por el presente vendo, traspaso y cedo a la mencionada HOFFMANN – LA ROCHE INC. (Cesionario), y los representantes legales de dicho Cesionario, sucesores, el derecho total, título e interés para todo el mundo en y para dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier

solicitud subsiguiente que reivindique prioridad basada en la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como expediente caso número 22728 E.U. y las patentes tanto nacionales como extranjeras, que puedan y deban resultar de la misma incluyendo el derecho de revindicar respecto de cualesquiera solicitudes de patente y patentes de E.U. tanto como extranjeras subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo cualquier estatuto de los Estados Unidos y convención y tratado internacional, y aquí mismo autorizo y solicito la expedición de dichas patentes, tanto nacionales como extranjeras, conforme a los términos de este acuerdo.

POR DICHA CONSIDERACIÓN, aquí mismo convengo y acuerdo con el mencionado Cesionario que no otorgaré cualquier documento ni haré cualquier acto cualesquiera que sean contradictorios con éste documento, y que yo debo en cualquier tiempo a solicitud, sin cargos adicionales, pero a cargo de dicho Cesionario, otorgar tales trasposos adicionales u otros documentos y hacer tales actos adicionales como dicho Cesionario lo considere necesario o deseable para perfeccionar el ejercicio de la concesión del Cesionario de esta concesión y rendir toda la asistencia necesaria en hacer la solicitud y obtener la continuación provisional, original, continuación en parte, divisional, reexpedición, nuevo examen o patente extendida de los Estados Unidos o de cualquier y todos los países extranjeros de dicha invención, y de hacer cumplir cualquier derecho u objetos personales en acciones que resulten de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitadas a dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que involucre dichas solicitudes o patentes, y otorgar declaraciones preliminares y otras declaraciones juradas, entendiéndose que el anterior convenio y

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRÍA
No. 4. TRADUCTOR OFICIAL
RES. 1947 del Poder Judicial
de 30 de 12 de 1981

1/14

acuerdo debe vincular y tener efecto a beneficio de los cesionarios y representantes legales y todas las partes del presente documento.

PATENTE

CARRETEL: 015816 MARCO: 0736

=====

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y estampado mi sello a los 17 días de septiembre, 2004.

Frederiksberg, Dinamarca

Firmado ilegiblemente por Klaus B. Simonsen

I

Klaus B. Simonsen

Sello de caucho en idioma Danés

145719

Esto es para certificar que Klaus B. Simonsen, hoy compareció en mi presencia en mi oficina de Notario aprobó y firmó el anterior documento. No se encontraron correcciones de importancia o adendo en el documento.

Klaus B. Simonsen, probó su identidad mostrando pasaporte Danés.

La Corte en Frederiksberg, Howitzvej, 32, 2000 Frederiksberg, Dinamarca

Firmado

Ena Augustinus

Notario Público Septiembre 17, 2004

Hay un sello ilegible.

6

INSCRITO 03/02/2005

PATENTE

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRIN
TRANSCRITOR OFICIAL
RES. 1687 del Ministerio de Justicia
de 1981

CARRETEL 015816 MARCO 0737

PATENTE

CARRETEL: 015033 MARCO:0839

=====

Sello impreso del Departamento de Comercio-Oficina de Patentes y Marcas de Fábrica
con dibujo en el centro.

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en
esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 120.000,00

SABRINA RICARTE ECHEVERRI
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

314

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by N. Woodson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twentieth of April, 2005

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 05016914-4

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

2/3

315

A 1206792

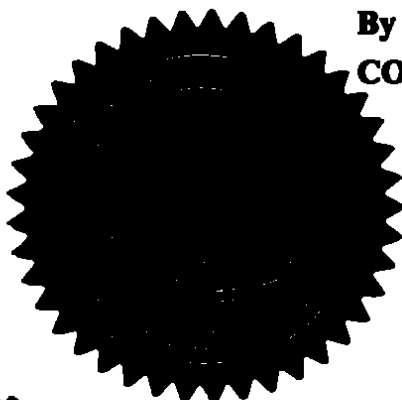
THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 13, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
MARCH 02, 2005.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS


N. WOODSON
Certifying Officer

38

316

MAR. 2. 2005 1:42PM ROCHE PATENT LAW

NO. 2253 P. 2

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 22728 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

1) Klaus B. Simoesen

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: ROCHE PATENT-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment

☐ Merger

☐ Security Agreement

☐ Change of Name

☐ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: ROCHESTER State: NY Zip: 14610

Execution Date: September 17, 2004

Additional name(s) & address(es) attached:

Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APP. SERIAL NO. 60/618,534

FILED: October 1, 2004

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

700168398

PATENT
REEL: 016816 FRAME: 0734

316

317

MAR. 2. 2005 1:42PM ROCHE PATENT LAW

NO. 2253 P. 3

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSON

Internal Address:

ROCHE PATENT LAW

ROCHE PATENT LAW

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: ROCHESTER State: NY Zip: 14623

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

00-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

MARGARET S. ROCHER-TRANZONI

Name of Person Signing

[Signature]
Signature

March 2, 2005

Date

CONTACT: Bettymann Bedeana
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

151961

PATENT
REEL: 015816 FRAME: 0735

317

318

JOINT INVENTION

Case Docket No. 22728 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, I,

Klaus B. Simonson, together with Naier Potrochi, Gregory Jay Haley, Binh Thanh Vu and Stephen Evan Webber

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 22728 US, entitled

CHIRAL CIS-IMIDAZOLINES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 22728 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, renewed, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to,

321

319

giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF, I have herewith set our hands and affixed our seals this 13 day of 9, 2004.

Frederiksberg, Denmark

Klaus B. Simonson

Klaus B. Simonson

145719



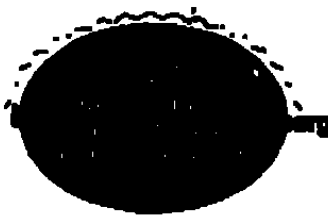
This is to certify that Klaus B. Simonson today in my presence at the Notarial Office approved and signed the above document. No conspicuous corrections or addenda were found in the document.

Klaus B. Simonson has proved his identity by showing Danish Passport.

The Court in , Frederiksberg, Howitzvej 32, 2000 Frederiksberg, Denmark

Augustinus
Klaus Augustinus
Notary Public

17. september 2004



6.

RECORDED: 03/02/2005

PATENT
REEL: 015816 FRAME: 0737

327

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 129/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 28 de octubre de 2006 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

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 W. Montgomery
3. actuando en su condición de Funcionario Certificador
4. lleva el sello/estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el trece de julio, 2005
7. por Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de Estados Unidos
8. No. 05025136-11
9. Sello/Estampilla:
Sello en alto relieve con escudo del Departamento de Estado de Estados Unidos de América con escudo en el centro.

10. Firma

(Firmado) Jean C. Hampton

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

513962
Gabriel Ricarte
CUIA FOLIA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 31 A 9 29

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

321

=====

[Handwritten marks]

[Handwritten marks]

A 1337515

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS A QUIENES LLEGARAN ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Junio 24, 2005

**ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LA ANEXA ES UNA COPIA FIEL DE LOS
REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO INSCRITO EL 16 de
JUNIO, 2004.**

Por Autoridad del

**Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de
Patentes y Marcas de Fábrica de los Estados Unidos**

(Firmado) W. MONTGOMERY

Funcionario Certificador

**Sello en papel metalizado en alto relieve del Departamento de Comercio, Oficina de
Patentes y Marcas con escudo en el centro.**

=====

[Stamp: OFFICE OF THE SECRETARY OF COMMERCE, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE, U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, JUN 24 2005]

Código de barras con las siguientes cifras:

Parte superior 06-23-2005- Parte inferior 102932259.

Formato PTO-1595

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE E.U.

[Handwritten mark]

ÚNICAMENTE PATENTES

Expediente del caso No. 22214 EU1

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor inscriba
los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte cedente: 2. Nombre y dirección de la parte que recibe

1) Klaus B. Simonsen Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Dirección Interna: _____

Se adjunta nombres adicionales de partes cedentes? ____ Si x No

3. Naturaleza de la cesión:

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3407 Ministerio de Justicia
de 2004 y 17 de 1904

x Traspaso ____ Fusión Dirección: 340 KINGSLAND STREET

____ Acuerdo de Seguridad ____ Cambio de Nombre _____

____ Otro Ciudad: NUTLEY Estado: NJ C. Postal 07110

Fecha de otorgamiento: Mayo 4, 2005 Nombres de direcciones adicionales

adjuntas: Si ____ No x

324

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ para cargarse a la cuenta de depósito

C.Postal: 07110

8. Cuenta de depósito No.: 08-2525

NO USAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Para lo mejor de mi conocimiento y creencia, la anterior información es correcta y verdadera y cualquier copia adjunta es copia fiel del documento original.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI

(Firmado ilegiblemente)

Junio 15, 2005

Nombre de la persona que firma

Firma

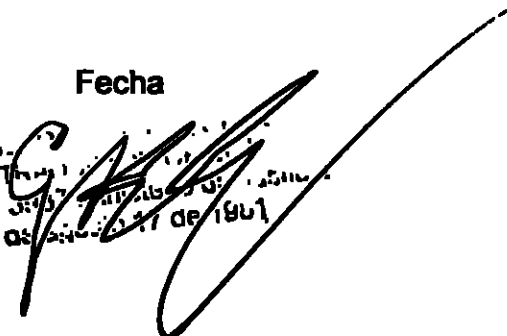
Fecha

Contacto: Lou Ann Donatoni

TELÉFONO (973) 235-4389

FAX: (973) 235-2364

GABRIEL
RES. 3577
OS 2005 17 de 1901



Número Total de hojas incluyendo la hoja de cubierta, anexos y documentos: 4

158137

CARRETEL:016177 MARCO:0204

=====

INVENCION CONJUNTA

Expediente Caso No. 22214 EU1

TRASPASO

324

325

CONSIDERANDO, yo Klaus B. Simonsen junto con Nader Fotouhi, Binh Thanh Vu, Gregory Jay Haley, y Stephen Evan Webber

(Los Cedentes) han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles las cuales están descritas y reivindicadas en la solicitud para la patente de los Estados Unidos identificada con el caso expediente número 60/668,772, presentado el 5 de abril, 2005, Estados Unidos, titulado

CIS – IMIDAZOLINAS QUIRALES

GAL.
RES.

CONSIDENDO, HOFFMANN – LA ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y teniendo su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey desea adquirir el interés total en y para dicha invención, dicha solicitud y la patente que se obtenga de la misma;

AHORA, POR LO TANTO POR Y EN CONSIDERACIÓN DE UN DÓLAR (US\$1,00) y otro valor que me fue pagado en efectivo, el recibo cuyo valor aquí reconozco fue recibido a satisfacción, he vendido, traspasado, cedido, y por el presente vendo, traspaso y cedo a la mencionada HOFFMANN – LA ROCHE INC. (Cesionario), y los representantes legales de dicho Cesionario, sucesores, el derecho total, título e interés para todo el mundo en y para dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad basada en la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como expediente caso número 60/668,772, presentado el 5 de abril, 2005, E.U. y las patentes tanto nacionales como extranjeras, que puedan y deban resultar de la misma incluyendo el derecho de reivindicar respecto de cualesquiera solicitudes de patente y patentes de E.U. tanto como extranjeras

325

subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo cualquier estatuto de los Estados Unidos y convención y tratado internacional, y aquí mismo autorizo y solicito la expedición de dichas patentes, tanto nacionales como extranjeras, conforme a los términos de este acuerdo.

POR DICHA CONSIDERACIÓN, aquí mismo convengo y acuerdo con el mencionado Cesionario que no otorgaré cualquier documento ni haré cualquier acto cualesquiera que sean contradictorios con éste documento, y que yo debo en cualquier tiempo a solicitud, sin cargos adicionales, pero a cargo de dicho Cesionario, otorgar tales trasposos adicionales u otros documentos y hacer tales actos adicionales como dicho Cesionario lo considere necesario o deseable para perfeccionar el ejercicio de la concesión del Cesionario de esta concesión y rendir toda la asistencia necesaria en hacer la solicitud y obtener la continuación provisional, original, continuación en parte, divisional, reexpedición, nuevo examen o patente extendida de los Estados Unidos o de cualquier y todos los países extranjeros de dicha invención, y de hacer cumplir cualquier derecho u objetos personales en acciones que resulten de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitadas a dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que involucre dichas solicitudes o patentes, y otorgar declaraciones preliminares y otras declaraciones juradas, entendiéndose que el anterior convenio y acuerdo debe vincular y tener efecto a beneficio de los cesionarios y representantes legales y todas las partes del presente documento.

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRÍA
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 398/1987 de 17 de 1987

CARRETEL: 016177 MARCO: 0205

=====

47

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y estampado mi sello a los 4 días de mayo, 2005.

Frederiksberg, Dinamarca

Firmado ilegiblemente por Klaus B. Simonsen

Sello de caucho en idioma Danés

Esto es para certificar que Klaus B. Simonsen, hoy compareció en mi presencia en mi oficina de Notario aprobó y firmó el anterior documento. No se encontraron correcciones de importancia o adendos en el documento.

Klaus B. Simonsen, probó su identidad mostrando pasaporte Danés.

La Corte en Frederiksberg, Howitzvej, 32, 2000 Frederiksberg, Dinamarca

(Firmado)

Manfredt Ziethen

Notario Público

04.05, 2005

Dinamarca

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL
RES.

Sello de caucho en idioma Danés:

NOTARIO PÚBLICO, DANMARKS DOMSTOLE CON DISEÑO DE CORONA EN EL CENTRO.

INSCRITO A PARTIR DEL 06/16/2005

CARRETEL 016177 MARCO 0208

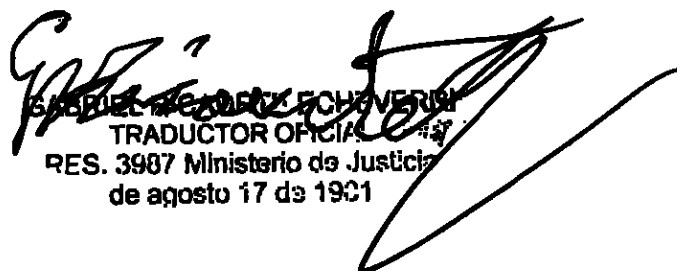
Sello en idioma Danés

=====

Sello impreso del Departamento de Comercio-Oficina de Patentes y Marcas de Fábrica con dibujo en el centro.

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 120.000,00


GABRIEL ECHVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1901

(16) T H011 r ...
Q W 22311 0

329

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by W. Montgomery

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the thirteenth of July, 2005

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 05025136-11

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jean C. Hampton

Jean C. Hampton

28

330

A 1337513



THE UNITED STATES OF AMERICA

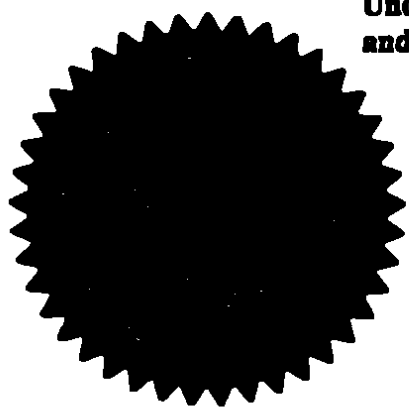
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

June 24, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JUNE 16, 2005.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



J. Montgomery
W. MONTGOMERY
Certifying Officer

2/3 11

JUN. 15. 2005 2:47PM

ROCHE PATENT LAW

NO. 2834 P. 6

Form PTO-1595
Page 1 of 2

06-23-2005

DEPARTMENT OF COMMERCE
and Trademark Office



102932259

PATENTS ONLY

Case Docket No. 22214 US1

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

1) Klaus B. Simonson

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? Yes X No

3. Nature of conveyance:

 X Assignment Merger

 Security Agreement Change of Name

 Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: ROSELAND State: NE Zip: 07110

Execution Date: May 04, 2005

Additional name(s) & address(es) attached:

Yes No X

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/668,772 ✓ FILED: April 06, 2005

Additional numbers attached? Yes X No

06/23/2005 NYRNE 00000142 062525 60668772

01 FC:0021 40.00 DR
02 FC:0023 120.00 DR

REEL 016177 FRAME 0203

1/2

332

JUN. 15. 2005 2:48PM ROCHE PATENT LAW

NO. 2834 P. 1

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSON

Internal Address:

HOFFMAN-IA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: NOTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 160.00
~~40.00~~

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

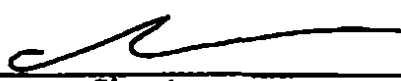
DO NOT USE THIS SPACE

REEL 016177 FRAME 0204

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Patricia S. Roche-Frameloni
Name of Person Signing


Signature

JUNE 15, 2005
Date

CONTACT: Lou Ann Donatoni
TELEPHONE: (973) 235-4389
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

156137

332

JOINT INVENTION

Case Docket No. 22214 US1

ASSIGNMENT

WHEREAS, I,

Klaus B. Simonsen, together with Nader Fotouhi, Binh Thanh Vu, Gregory Jay Haley, and Stephen Evan Webber

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Serial No. 60/668,772, filed April 5, 2005, entitled

CHIRAL CIS-IMIDAZOLINES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Serial No. 60/668,772, filed April 5, 2005 and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, re-issued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such application or patents, including but not limited to,

REEL 018177 FRAME 0205

giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set our hands and affixed our seals this
4 day of MAY, 2005.

Frederiksberg, Denmark.



Klaus B. Simonsen

Grundaf's. 206116 01 0000.0011 04.05.2005
 60100-00128/2005 300,00

This is to certify that Klaus B. Simonsen today in my presence at the Notarial Office approved and signed the above document. No conspicuous corrections or addenda were found in the document.

Klaus B. Simonsen has proved his identity by showing Danish Passport.

The Court in, Frederiksberg, Howitzvej 32, 2000 Frederiksberg, Denmark.



Manfredt Læsthen
 Notary Public

04.05.2005

Denmark



State of Frederiksberg
 Denmark

RECORDED AS OF 06/16/2005

Retten på Frederiksberg
 Howitzvej 32
 2000 Frederiksberg

REEL 016177 FRAME 0206

334

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 130/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 28 de octubre de 2006 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

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 E. Bornett
3. actuando en su condición de Funcionario Certificador
4. lleva el sello/estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el diez y nueve de abril, 2005
7. por Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de Estados Unidos
8. No. 05S00003-11
9. Sello/Estampilla:

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Sello en alto relieve con escudo del Departamento de Estado de Estados Unidos de América con escudo en el centro.

10. Firma

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

51391A
Gabriel Ricaurte
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 31 A 9 28

mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Sonia N. Johnson

(Firmado Ilegiblemente)

=====

A 1306898

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS A QUIENES LLEGARAN ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Abril 14, 2005

**ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LA ANEXA ES UNA COPIA FIEL DE LOS
REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO INSCRITO EL 2 de marzo,
2005.**

Por Autoridad de

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

Firmado E. BORNETT

Funcionario Certificador

**Sello en papel metalizado en alto relieve del Departamento de Comercio, Oficina de
Patentes y Marcas con escudo en el centro.**

=====

Formato PTO-1595

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE E.U.

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

HOJA DE CUBIERTA DE FORMATO DE INSCRIPCIÓN

ÚNICAMENTE PATENTES

Expediente del caso No. 22728 EU

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor inscriba los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte cedente: 2. Nombre y dirección de la parte que recibe

1) Gregory Jay Haley Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

2) Stephen Evan Webber Dirección Interna: _____

Se adjunta nombres adicionales de partes cedentes? ____ Si x No

3. Naturaleza de la cesión:

GABRIEL RIZURTE
TRADUCTOR
RES. 398
de 220-2710-15

x Traspaso ____ Fusión Dirección: 340 KINGSLAND STREET

____ Acuerdo de Seguridad ____ Cambio de Nombre _____

____ Otro Ciudad: NUTLEY Estado: NJ C. Postal 07110

Fecha de otorgamiento: Septiembre Nombres de direcciones adicionales

17, 2004 adjuntas: Si ____ No x

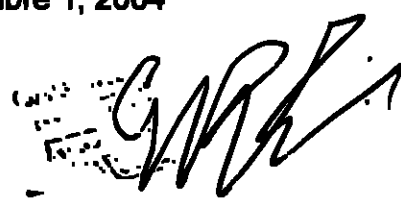
4. Número de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta acompañado con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.
SOLICITUD DE E.U. PROVISIONAL

SERIE No. 60/615,534

B. Patente No.
Presentada: octubre 1, 2004



Números adicionales adjuntos? Si x No

Por fuera del margen inferior derecho hay una leyenda en una franja negra que dice:
CH \$40.00 082525 60615534

PATENTE
CARRETEL: 015816 MARCO: 0251
====

Página 2 de 2

5. Nombre y dirección de la parte a 6. Número total de solicitudes y
quien se debe dirigir por correo la patentes involucradas: UNA
correspondencia relativa al
documento concerniente:

NOMBRE: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:	7. Tasa total (37 CFR 3.41)\$
<u>HOFFMANN-LA ROCHE INC.</u>	40.00
<u>DEPARTAMENTO LEGAL DE</u>	<u>X</u> Autorizado para cargarse a la



PATENTES

cuenta de depósito

Dirección: 340 KINGSLAND STREET ☒ Autorizada cualquier valor faltante

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ para cargarse a la cuenta de depósito

C.Postal: 07110

8. Cuenta de depósito No.: 08-2525

NO USAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Para lo mejor de mi conocimiento y creencia, la anterior información es correcta y verdadera y cualquier copia adjunta es copia fiel del documento original.

PATRICIA S. ROCHA -TRAMALONI

(Firmado ilegiblemente)

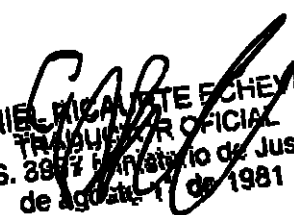
marzo 2, 2005

Nombre de la persona que firma	Firma	Fecha
--------------------------------	-------	-------

Contacto: Bettyann Hedemos

TELÉFONO (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2364


GABRIEL MICHAELA ECHEVERRI
TRANSCRIBIDA OFICIAL
RES. 2897 del Ministerio de Justicia
de agosto 11 de 1981

Número Total de hojas incluyendo la hoja de cubierta, anexos y documentos: 4

151960

PATENTE

CARRETEL:015816 MARCO:0252

= = = =

INVENCION CONJUNTA

Expediente Caso No. 22728 EU

TRASPASO

GABRIEL RISAUITE ECHEVERRI
GABRIEL RISAUITE ECHEVERRI
DES. 2002 MAR 17 19:23
DES. 2002 MAR 17 19:23

CONSIDERANDO, Nosotros, Gregory Jay Haley y Stephen Evan Webb, junto con

Nader Fotouchi, Klaus B. Simonsen y Binh Thanh Vu

(Los Cedentes) han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles las cuales están descritas y reivindicadas en la solicitud para la patente de los Estados Unidos identificada con el caso expediente número 22728, titulado

CIS – IMIDAZOLINAS QUIRALES

CONSIDENDO, HOFFMANN – LA ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y teniendo su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey desea adquirir el interés total en y para dicha invención, dicha solicitud y la patente que se obtenga de la misma;

AHORA, POR LO TANTO POR Y EN CONSIDERACIÓN DE UN DÓLAR (US\$1,00) y otro valor que me fue pagado en efectivo, el recibo cuyo valor aquí reconozco fue recibido a satisfacción, he vendido, traspasado, cedido, y por el presente vendo, traspaso y cedo a la mencionada HOFFMANN – LA ROCHE INC. (Cesionario), y los representantes legales de dicho Cesionario, sucesores, el derecho total, título e interés para todo el mundo en y para dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad basada en la fecha de presentación de

dicha solicitud identificada como expediente caso número 22728,E.U. y las patentes tanto nacionales como extranjeras, que puedan y deban resultar de la misma incluyendo el derecho de revindicar respecto de cualesquiera solicitudes de patente y patentes de E.U. tanto como extranjeras subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo cualquier estatuto de los Estados Unidos y convención y tratado internacional, y aquí mismo autorizo y solicito la expedición de dichas patentes, tanto nacionales como extranjeras, conforme a los términos de este acuerdo.

POR DICHA CONSIDERACIÓN, aquí mismo convenimos y acordamos con el mencionado Cesionario que no otorgaremos cualquier documento ni haremos cualquier acto cualesquiera que sean contradictorios con éste documento, y que nosotros debemos en cualquier tiempo a solicitud, sin cargos adicionales, pero a cargo de dicho Cesionario, otorgar tales traspasos adicionales u otros documentos y hacer tales actos adicionales como dicho Cesionario lo considere necesario o deseable para perfeccionar el ejercicio de la concesión del Cesionario de esta concesión y rendir toda la asistencia necesaria en hacer la solicitud y obtener la continuación provisional, original, continuación en parte, divisional, reexpedición, nuevo examen o patente extendida de los Estados Unidos o de cualquier y todos los países extranjeros de dicha invención, y de hacer cumplir cualquier derecho u objetos personales en acciones que resulten de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitadas a dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que involucre dichas solicitudes o patentes, y otorgar declaraciones preliminares y otras declaraciones juradas, entendiéndose que el anterior convenio y acuerdo debe vincular y tener efecto a beneficio de los cesionarios y representantes legales y todas las partes del presente documento.

GABRIEL
RES. 30
del 2008
Página 7 de 9

2/2

PATENTE

CARRETEL: 015816 MARCO: 0253

== ==

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y estampado mi sello a los 17 días de septiembre, 2004.

California E. U. A.

Firmado por :

Gregory Jay Haley

Stephen Evan Webber

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California)
Condado de San Diego)

GABRIEL...
GABRIEL...
RES. 886...
de agosto 17 de 1993

A los 17 de septiembre, 2004 comparecieron personalmente ante mí Gregory Jay Haley y Stephen Evan Webber.

A quienes conozco y me consta que son las personas descritas en el anterior Traspaso, quienes reconocieron que firmaron el Traspaso anterior por su propia voluntad para los efectos allí expresados.

En testimonio de lo cual he puesto mi firma y estampado mi sello:

Firmado, CHRISTINE E. BURGER

Firma del Notario

Sello de caucho

CHRISTINE E. BURGER

COMISIÓN NO. 1275166

Notario Público California

Condado de San Diego

Mi comisión expira en septiembre 23, 2004

En el costado izquierdo del sello aparece un sello ilegible y sobre los márgenes izquierdo y derecho VS11.

PATENTE

CARRETEL: 015816 MARCO:0254

INSCRITO EL 03/02/2005

5

=====

Sello impreso del Departamento de Comercio-Oficina de Patentes y Marcas de Fábrica con dibujo en el centro.

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 135.000,00

GABRIEL RICA, TITULO DE TRADUCCION
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

344

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by E. Bornett

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

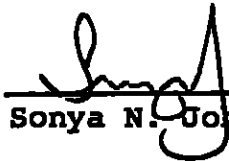
6. the 19th of April, 2005

7. by *Asst. Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 05S00003-11

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

1/2

345

A 1306898



THE UNITED STATES OF AMERICA

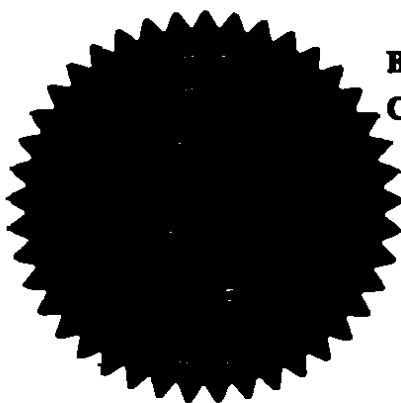
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

April 14, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
March 02, 2005.**



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**E. BORNETT
Certifying Officer**

the

3&6

MAR. 2. 2005 12:41PM ROCHE PATENT LAW

NO. 2252 P. 2

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FILM COVER SHEET

PATENTS ONLY.

Case Docket No. 22728 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

- 1) Gregory Jay Balay
- 2) Stephen Evan Walber

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: BOUFFANE-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

3. Nature of conveyance:

- ☒ Assignment ☐ Merger
- ☐ Security Agreement ☐ Change of Name
- ☐ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: MURFREY State: NY Zip: 07110

Execution Date: September 17, 2004

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/618,534

FILED: October 1, 2004

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

700158361

PATENT
REEL: 015816 FRAME: 0251

3&6

347

MAR. 2. 2005 12:41PM ROCHE PATENT LAW

NO. 2252 P. 3

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSON

Internal Address:

ROCHE-1A ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: HUNTER State: NY Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.42).....\$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

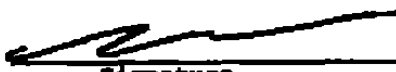
08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

MAURITIA S. ROCHE-TRANGLONI
Name of Person Signing


Signature

March 2, 2005
Date

CONTACT: Bettyann Radamus
TELEPHONE: (973) 235-4303
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

151000

PATENT
REEL: 015816 FRAME: 0252

340

328

JOINT INVENTION

Case Docket No. 22728 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE,

Gregory Jay Haley, and Stephen Evan Webber together with Nader Fotouhi, Klaus B. Simonsen, Binh Thanh Vu

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 22728 US, entitled

CHIRAL CIS-IMIDAZOLINES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 22728 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, renewed, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to,

142

399

R. 2. 2005 12:42PM

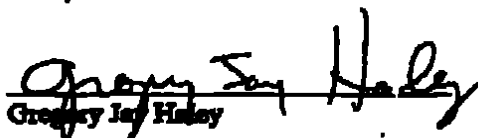
ROCHE PATENT LAW

NO. 2252 P. 5

giving testimony in any proceedings or transaction involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 17th day of September, 2004.

, California U.S.A..


Gregory Jay Haley


Stephen Evan Webber

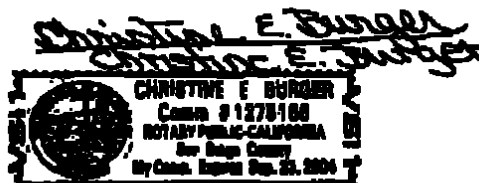
ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California)
County of San Diego)

On September 17, 2004, before me personally appeared Gregory Jay Haley and Stephen Evan Webber

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

Witness my hand and official seal



asp

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 131/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 28 de octubre de 2006 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

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 H. L. Jackson
3. actuando en su condición de Funcionario Certificador
4. lleva el sello/estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el veinte de abril, 2005
7. por Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de Estados Unidos
8. No. 05016914-6
9. Sello/Estampilla:

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
Traductor Oficial
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Sello en alto relieve con escudo del Departamento de Estado de Estados Unidos de América con escudo en el centro.

10. Firma

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

513959
Gabriel Picante
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 31 A 9 28

ms
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D C

Patrick O. Hatchett

(Firmado ilegiblemente)

=====

A 1306562

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS A QUIENES LLEGARAN ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Abril 12, 2005

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LA ANEXA ES UNA COPIA FIEL DE LOS
REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO INSCRITO EL 2 de marzo,
2005.

Por Autoridad de

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

Firmado H. L. JACKSON

Funcionario Certificador

Sello en papel metalizado en alto relieve del Departamento de Comercio, Oficina de
Patentes y Marcas con escudo en el centro.

=====

GABRIEL RICARDO ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 8987 Ministerio de Justicia
17 de 1981

Formato PTO-1595

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE E.U.

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

HOJA DE CUBIERTA DE FORMATO DE INSCRIPCIÓN

ÚNICAMENTE PATENTES

Expediente del caso No. 22728 EU

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor inscriba los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte cedente: 2. Nombre y dirección de la parte que recibe

1) Nader Fotouhi Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

2) Binh Thanh Vu Dirección Interna: _____

Se adjunta nombres adicionales de partes cedentes? ☐ Si ☒ No

3. Naturaleza de la cesión:

☒ Traspaso ☐ Fusión Dirección: 340 KINGSLAND STREET

☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre _____

☐ Otro Ciudad: NUTLEY Estado: NJ C. Postal 07110

Fecha de otorgamiento: Septiembre Nombres de direcciones adicionales

30, 2004 adjuntas: Si ☐ No ☒

4. Número de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta acompañado con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.
SOLICITUD DE E.U. PROVISIONAL

SERIE No. 60/615,534

B. Patente No.
Presentada: octubre 1, 2004

Números adicionales adjuntos? Si x No

Por fuera del margen inferior derecho hay una leyenda en una franja negra que dice:
CH \$40.00 082525 60615534

PATENTE

CARRETEL: 015815 MARCO: 0271

700158315

=====

GABRIEL RICAURTE ECHAVEZ
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 1987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Página 2 de 2

5. Nombre y dirección de la parte a 6. Número total de solicitudes y
quien se debe dirigir por correo la patentes involucradas: UNA
correspondencia relativa al
documento concerniente:

NOMBRE: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:	7. Tasa total (37 CFR 3.41)\$
<u>HOFFMANN-LA ROCHE INC.</u>	40.00

DEPARTAMENTO LEGAL DE X Autorizado para cargarse a la
PATENTES cuenta de depósito

Dirección: 340 KINGSLAND STREET X Autorizada cualquier valor faltante

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ para cargarse a la cuenta de depósito

C.Postal: 07110

8. Cuenta de depósito No.: 08-2525

NO USAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Para lo mejor de mi conocimiento y creencia, la anterior información es correcta y verdadera y cualquier copia adjunta es copia fiel del documento original.

PATRICIA S. ROCHA -TRAMALONI

(Firmado ilegiblemente)

marzo 2, 2005

Nombre de la persona que firma

Firma

Fecha

Contacto: BettyAnn Hedemos

TELÉFONO (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2384

GABRIEL RICALUTE ECHIBERRI
REG. 3587
d. agosto 17 de 1981

Número Total de hojas incluyendo la hoja de cubierta, anexos y documentos: 4

151959

PATENTE

35

CARRETEL:015815 MARCO:0272

=====

INVENCION CONJUNTA

Expediente Caso No. 22728 EU

TRASPASO

CONSIDERANDO, Nosotros, Nader Fotouchi y Binh Tharin Vu junto con Gregory Jay Haley, Klaus B. Simonsen y Stephen Evan Webber

(Los Cedentes) han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles las cuales están descritas y reivindicadas en la solicitud para la patente de los Estados Unidos identificada con el caso expediente número 22728, titulado

CIS – IMIDAZOLINAS QUIRALES

CONSIDENDO, HOFFMANN – LA ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y teniendo su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey desea adquirir el interés total en y para dicha invención, dicha solicitud y la patente que se obtenga de la misma;

AHORA, POR LO TANTO POR Y EN CONSIDERACIÓN DE UN DÓLAR (US\$1,00) y otro valor que me fue pagado en efectivo, el recibo cuyo valor aquí reconozco fue recibido a satisfacción, he vendido, traspasado, cedido, y por el presente vendo, traspaso y cedo a la mencionada HOFFMANN – LA ROCHE INC. (Cesionario), y los representantes legales de dicho Cesionario, sucesores, el derecho total, título e interés para todo el mundo en y para dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier

solicitud subsiguiente que reivindique prioridad basada en la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como expediente caso número 22728, E.U. y las patentes tanto nacionales como extranjeras, que puedan y deban resultar de la misma incluyendo el derecho de reivindicar respecto de cualesquiera solicitudes de patente y patentes de E.U. tanto como extranjeras subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo cualquier estatuto de los Estados Unidos y convención y tratado internacional, y aquí mismo autorizo y solicito la expedición de dichas patentes, tanto nacionales como extranjeras, conforme a los términos de este acuerdo.

POR DICHA CONSIDERACIÓN, aquí mismo convenimos y acordamos con el mencionado Cesionario que no otorgaremos cualquier documento ni haremos cualquier acto cualesquiera que sean contradictorios con éste documento, y que nosotros debemos en cualquier tiempo a solicitud, sin cargos adicionales, pero a cargo de dicho Cesionario, otorgar tales traspasos adicionales u otros documentos y hacer tales actos adicionales como dicho Cesionario lo considere necesario o deseable para perfeccionar el ejercicio de la concesión del Cesionario de esta concesión y rendir toda la asistencia necesaria en hacer la solicitud y obtener la continuación provisional, original, continuación en parte, divisional, reexpedición, nuevo examen o patente extendida de los Estados Unidos o de cualquier y todos los países extranjeros de dicha invención, y de hacer cumplir cualquier derecho u objetos personales en acciones que resulten de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitadas a dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que involucre dichas solicitudes o patentes, y otorgar declaraciones preliminares y otras declaraciones juradas, entendiéndose que el anterior

GABRIEL RICALTE ECHEVERRÍA
TRABAJADOR OFICIAL
RES. 3857 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Página 7 de 9

356

convenio y acuerdo debe vincular y tener efecto a beneficio de los cesionarios y representantes legales y todas las partes del presente documento.

PATENTE

CARRETEL: 015815 MARCO: 0273

=====

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y estampado mi sello a los 30 días de septiembre, 2004.

Nutley, New Jersey E. U. A.

Firmado por :

Nader Fotouhi

Binh Thanh Vu

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El 30 de septiembre de 2004, comparecieron ante mi personalmente Nader Fotouhi, y Binh Thanh Vu a quienes conozco y me consta que son las personas descritas en el anterior Traspaso, quienes reconocieron que otorgaron al anterior Traspaso de su libre voluntad para los fines establecidos en el presente documento.

Firmado,

LOU ANN DONATONI

Sello Notarial de caucho

LOU ANN DONATONI
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISIÓN EXPIRA ABRIL 2, 2008
Sello impreso ilegible

PATENTE
CARRETEL: 015815 MARCO:0274
INSCRITO EL 03/02/2005

145719

4

=====

Sello impreso del Departamento de Comercio-Oficina de Patentes y Marcas de Fábrica
con dibujo en el centro.
Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en
esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.
Derechos de traducción: \$120.000,00

GABRIEL RIVERA ECHENIQUE
INTERPRETE OFICIAL
RES 3987/Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

2 T Hofmann
20.22.14.13

359

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by H.L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

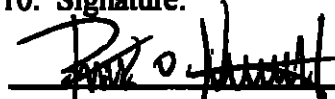
6. the twentieth of April, 2005

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 05016914-6

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

17

360

A 1306562

THE UNITED STATES OF AMERICA

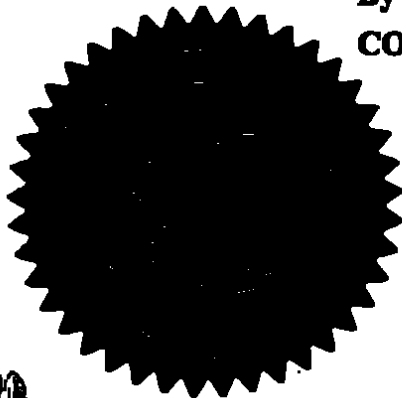
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

April 12, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
March 02, 2005**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

360
Antyca

361

MAR. 2. 2005 11:24AM

ROCHE PATENT LAW

NO. 2250 P. 2

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENT ONLY

Case Docket No. 22728 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

- 1) Nader Fetsouhi
- 2) Binh Thanh Vu

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: /

3. Nature of conveyance:

- ☒ Assignment ☐ Merger
- ☐ Security Agreement ☐ Change of Name
- ☐ Other /

Street Address: 340 KINGSTON STREET

City: NOELLY State: NJ Zip: 07110

Execution Date: September 30, 2004

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/615,534

FILED: October 1, 2004

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

700158315

PATENT
REEL: 015815 FRAME: 0271

363

362

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSON

Internal Address:

ROCHELL-IA ROCHE INC.PATENT LAW DEPARTMENTStreet address: 340 KINGSLAND STREETCity: ROSELAY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00☒ Authorized to be charged to deposit☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

BETTYANN S. ROCHA-FRANCONI
Name of Person Signing[Signature]
SignatureMarch 2, 2005
Date

CONTACT: Bettyann Madonia
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

151000

PATENT
REEL: 015815 FRAME: 0272

4/2

363

JOINT INVENTION

Case Docket No. 22728 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE,

Nader Fotouhi, and Binh Thanh Vu together with Gregory Jay Lacey, Klaus B. Simonsen and Stephen Evan Webber

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 22728 US, entitled

CHIRAL CIS-IMIDAZOLINES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 22728 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, renewed, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or causes in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to,

PATENT
REEL: 016816 FRAME: 0273

267

364

MAR. 2. 2005 11:25AM

ROCHE PATENT LAW

NO. 2250 P. 5

giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 30th day of September, 2004.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Nader Fotouhi

Binh Thanh Vu

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On September 30, 2004, before me personally appeared

Nader Fotouhi, and Binh Thanh Vu

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

145719

Lawrence S. Satorre
Lawrence S. Satorre
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires April 01, 2008

RECORDED: 03/02/2005

PATENT
REEL: 015815 FRAME: 0274

7/20

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 132/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 28 de octubre de 2006 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

==

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 N. Williams
3. actuando en su condición de Funcionario Certificador
4. lleva el sello/estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
 TRADUCTOR OFICIAL
 RES. 3987 MINISTERIO DE JUSTICIA
 DE AGOSTO 17 DE 1981

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. a los veinte y nueve días de junio de 2005
7. por Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de Estados Unidos
8. No. 05023870-8
9. Sello/Estampilla:
 Sello en alto relieve con escudo del Departamento de Estado de Estados Unidos de América con escudo en el centro.
10. Firma

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

513959
Gabriel Cravito
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPENA
L/S FUNCIONES INDICADAS

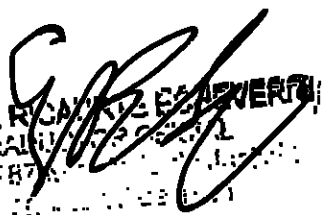
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 31 A 9 28

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D C

Patrick O. Hatchett
(Firmado ilegiblemente)

=====


GABRIEL RICARDO ESQUIVEL
TRABAJADOR SOCIAL
RES. 3687

A 1337660

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
A TODOS A QUIENES LLEGARAN ESTOS DOCUMENTOS:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Junio 28 de 2005

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LA ANEXA ES UNA COPIA FIEL DE LOS
REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO INSCRITO EL 16 de JUNIO
DE 2005.

Por Autoridad del
SUBSECRETARIO DE COMERCIO DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y DIRECTOR
DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

Firmado N. WILLIAMS
Funcionario Certificador

Sello en papel metalizado en alto relieve del Departamento de Comercio, Oficina de
Patentes y Marcas con escudo en el centro.

=====

Formato PTO -1595 DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE E.U.
Página 1 de 2 Oficina de Patentes y Marcas

357

Código de barras con las siguientes cifras:

Parte superior 06-23-2005 - Parte inferior 102932189.

Expediente del caso No. 22214 EU 1

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor inscriba los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de las partes cedentes:

2. Nombre y dirección de la parte que recibe
- 1) Nader Fotouhi

Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC
- 2) Binh Thanh Vu

Dirección Interna: _____

Se adjuntan nombres adicionales de

partes cedentes? Si ☒ No

3. Naturaleza de la cesión: Dirección: 340 KINGSLAND STREET

☒ Traspaso ☐ Fusión Ciudad: NUTLEY Estado: NJ C. Postal

☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio 07110

de Nombre ☐ Otro Nombres de direcciones adicionales

adjuntas: Si ☐ No ☒

Fecha de otorgamiento: marzo 11,
2005

GABRIEL RICARDO FLORENTINO
TRABAJADOR SOCIAL
RES. 3077/05
de 17 de 11

4. Número de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta acompañado con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

368

A. Solicitud de Patente No.
SOLICITUD DE E.U. PROVISIONAL

B. Patente No.
Presentada: 6 de abril de 2005

SERIE No. 60/668,772

Números adicionales adjuntos? _ Si _x No

=====

Página 2 de 2

5. Nombre y dirección de la parte a 6. Número total de solicitudes y
quien se debe dirigir por correo la patentes involucradas: UNA
correspondencia relativa al
documento concerniente:

NOMBRE: GEORGE W. JOHNSTON
Dirección Interna:

7. Tasa total (37 CFR 3.41)

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

..\$160.00

DEPARTAMENTO LEGAL DE
PATENTES

☒ Autorizado para cargarse a la
cuenta de depósito

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

☒ Autorizada cualquier valor faltante

Ciudad: NUTLEY

Estado: NJ

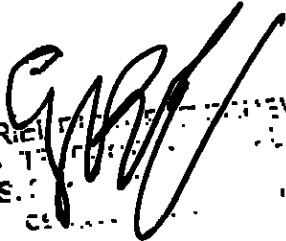
para cargarse a la cuenta de depósito

C.Postal: 07110

8. Cuenta de depósito No.: 08-2525

NO USAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.


GABRIEL F. VERRI,
RES.

Página 4 de 8



Para lo mejor de mi conocimiento y creencia, la anterior información es correcta y verdadera y cualquier copia adjunta es copia fiel del documento original.

<u>Patricia S. Rocha -Tramaloni</u>	<u>(Firmado ilegiblemente)</u>	<u>Junio 15 de 2005</u>
Nombre de la persona que firma	Firma	Fecha

Contacto: Lou Ann Donatoni

TELÉFONO (973) 235-4389

FAX: (973) 235-2364

Número Total de hojas incluyendo la hoja de cubierta, anexos y documentos: 4
158137

GABRIEL E. CAVALLI F. EVERETT
F. 10/01/2005 ORIGINAL
RES. 3583 de 17 de 1981
de 1981

CARRETEL:016177 MARCO:0214

=====

INVENCIÓN CONJUNTA

Expediente Caso No. 22214 EU 1

TRASPASO

CONSIDERANDO, Nosotros, Nader Fotouchi y Binh Thanh Vu junto con Gregory Jay Haley, Klaus B. Simonsen y Stephen Evan Webber

(Los Cedentes) han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles las cuales están descritas y reivindicadas en la solicitud para la patente de los Estados Unidos identificada con el caso expediente número 22214 US 1, titulado

CIS – IMIDAZOLINAS QUIRALES

CONSIDENDO, HOFFMANN – LA ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y teniendo su lugar principal de

negocios en Nutley, New Jersey desea adquirir el interés total en y para dicha invención, dicha solicitud y la patente que se obtenga de la misma;

AHORA, POR LO TANTO POR Y EN CONSIDERACIÓN DE UN DÓLAR (US\$1,00) y otro valor que me fue pagado en efectivo, el recibo cuyo valor aquí reconozco fue recibido a satisfacción, he vendido, traspasado, cedido, y por el presente vendo, traspaso y cedo a la mencionada HOFFMANN – LA ROCHE INC. (Cesionario), y los representantes legales de dicho Cesionario, sucesores, el derecho total, título e interés para todo el mundo en y para dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad basada en la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como expediente caso número 22214, E.U. 1 y las patentes tanto nacionales como extranjeras, que puedan y deban resultar de la misma incluyendo el derecho de revindicar respecto de cualesquiera solicitudes de patente y patentes de E.U. tanto como extranjeras subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo cualquier estatuto de los Estados Unidos y convención y tratado internacional, y aquí mismo autorizo y solicito la expedición de dichas patentes, tanto nacionales como extranjeras, conforme a los términos de este acuerdo.

POR DICHA CONSIDERACIÓN, aquí mismo convenimos y acordamos con el mencionado Cesionario que no otorgaremos cualquier documento ni haremos cualquier acto cualesquiera que sean contradictorios con éste documento, y que nosotros debemos en cualquier tiempo a solicitud, sin cargos adicionales, pero a cargo de dicho Cesionario, otorgar tales traspasos adicionales u otros documentos y hacer tales actos adicionales como dicho Cesionario lo considere necesario o deseable para perfeccionar el ejercicio de la concesión del Cesionario de esta concesión y rendir toda la asistencia

GABRIEL ROQUE
RES.
GABRIEL ROQUE

372

El 11 de marzo de 2005, comparecieron ante mi personalmente Nader Fotouhi, y Binh Thanh Vu a quienes conozco y me consta que son las personas descritas en el anterior Traspaso, quienes reconocieron que otorgaron el anterior traspaso de su propia voluntad para los propósitos allí establecidos.

Firmado,
LOU ANN DONATONI
Sello Notarial de caucho
LOU ANN DONATONI
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISIÓN EXPIRA ABRIL 2, 2008

CARRETEL: 016177 MARCO:0216
INSCRITO EL 06/16/2005

152263

2

== ==

Sello impreso del Departamento de Comercio-Oficina de Patentes y Marcas de Fábrica con dibujo en el centro.

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$120.000,00

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 2017, Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1991

374

393

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by N. Williams

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-ninth of June, 2005

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 05023870-8

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Patrick O. Hatchett

Patrick O. Hatchett

393

374

A 1337660

THE UNITED STATES OF AMERICA

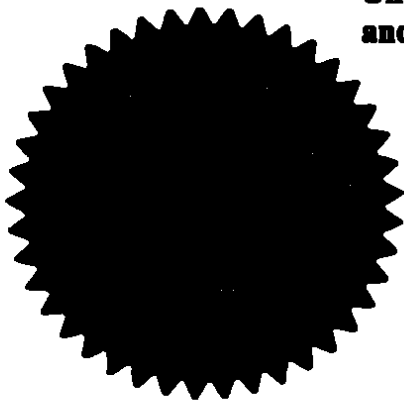
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

June 28, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JUNE 16, 2005

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office




N. WILLIAMS
Certifying Officer

37

375

NRD

06-23-2005



102932189

6/16/05

Case Docket No. 22214 US1

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

1) Nader Potochi

2) Binh Thanh Vu

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOWLAND-IA ROCKS INC.

Internal Address: _____

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: ROSELAND State: NY Zip: 07110

Execution Date: March 11, 2005

Additional name(s) & address(es) attached:

Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPL. SERIAL NO. 60/668,772 ✓

FILED: April 06, 2005

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

Charge 40.00
Expt 120.00

REEL: 0101 / FRAME 0213

7/2

376

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSON

Internal Address:

ROFFMAN-LE ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: MUTLEY State: NY Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 160.00
~~40.00~~
Expedite
☒ Authorized to be charged to deposit account
☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Patricia S. Roche-Tremaloni
 Name of Person Signing


 Signature

JUNE 15, 2005
 Date

CONTACT: Lou Ann Donatoni
 TELEPHONE: (973) 235-4389
 FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

158137

REEL: 016177 FRAME 0214

376

597

JOINT INVENTION

Case Docket No. 22214 US1

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE,

Nader Fotouhi, and Binh Thanh Vu together with Gregory Jay Haley, Klaus B. Simonsen and Stephen Evan Webber

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 22214 US1, entitled

CHIRAL CIS-IMIDAZOLINES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 22214 US1 and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing

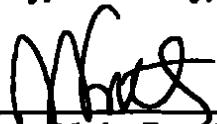
REEL: 016177 FRAME 0215

46

covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 11 day of March, 2005.

Nutley, New Jersey, U.S.A.



Nader Fotouhi



Binh Thanh Vu

REEL: 016177 FRAME 0216

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On March 11, 2005, before me personally appeared

Nader Fotouhi and Binh Thanh Vu

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.



LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires April 02, 2008

152263

RECORDED: 06/16/2005



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [1]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [1]
- ◆ Descripción de la invención [1]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [2]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 31 de Oct 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia