CSA625299

Organizacion y Digitalizacion CSA

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 08-55479

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE 2,4,5-TRIFENIL IMIDAZOLINA COMO INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE LAS PROTEÍNAS P53 Y MDM2 PARA USO COMO AGENTES ANTICÁNCER"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 233/22** A61K31/4164 A61K31/496 // A61P35/00

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

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 20 [illegible]

(FORMA P 10)

SS

2008

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-055479- -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 16:11:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 375

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre: DING, Qingjie; GRAVES, Bradford James; KONG, Norman; LIU, Jin-Jun; LOVEY, Allem John; PIZZOLATO, Giacomo; ROBERTS, John Lawson; SO, Sung-Sau; VU, Binh Thanh y WOVKULICH, Peter Michael. Dirección: 23 Sterling Drive, Bridgewater, New Jersey 08807; 216 Highfield Lane, Nutley, New Jersey 07110; 12 Klimback Court, West Caldwell, New Jersey 07006; 50 Highmount Avenue, Warren, New Jersey 07059; 6 Hamilton Drive South, North Caldwell, New Jersey 07006; 194 Forest Avenue, Glen Ridge, New Jersey 07028; 9 Glenside Drive, Budd Lake, New Jersey 07828; 6 Wilmington Drive, Nutley, New Jersey 07110; 1 Willow Lane, North Caldwell, New Jersey 07006 y 124 Rhoda Avenue, Nutley, New Jersey 07110. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/068748 Fecha: 22/11/06

Publicación Internacional No. WO 2007/063013 A1 Fecha: 07/06/07

(6) **Título (54)** **"DERIVADOS DE 2,4,5-TRIFENIL IMIDAZOLINA COMO INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE LAS PROTEÍNAS P53 Y MDM2 PARA USO COMO AGENTES ANTICÁNCER"**

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 233/22 // A61K31/4164 // A61K31/496 A61P35/00

(8) **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

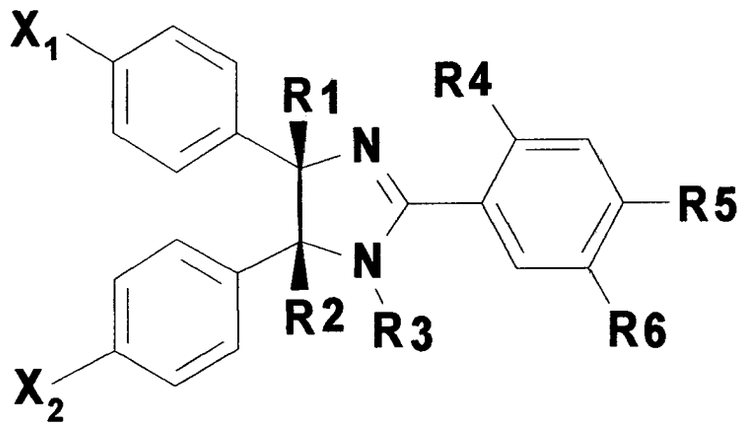
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	01/12/05	60/741,223
US	19/10/06	60/852,747

(9) **Comprobante de Pago No.** 08-40,070 **Fecha:** 20 de Mayo de 2008

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de 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)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [x] 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.
- [x] 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.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-055479- -00000-0000
Fecha: 2008-05-30 16:11:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 40,070
FECHA : MAYO 20 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	574686	20/05/2008	13,600,200.00

***** 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	501,000.00
			TOTAL : $	501,000.00

QUINIENTOS UN 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.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO
28 ABR 2008
JUAN MANUEL OTERO MEDINA
NOTARIO

Bogotá, 2 de septiembre 2004

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

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

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, 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 creyeren 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.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of 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.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, DEBO DEJAR CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 ABR 2008
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA

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 17th day of August 2004.

F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

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

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel {ss

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

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at **Suiza**, ciudad de **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.

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

Notar

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

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER Allg. Prot. No. 20

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 ABR 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

6

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. iur. P. Kuster

3. in his/her function as all. Notar

4. and certified by the seal of the Gerichte

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 18. Aug. 2004

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 8835 / 10 326

9. Seal/Stamp: STATE CHANCERY BASLE · CITY

10. Signature:

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 ABR 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-05-08
(51) Clasificación Internacional: C07D 233/22

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

(72) Inventor(es): DING, Qingjie; GRAVES, Bradford James; KONG, Norman; LIU, Jin-Jun; LOVEY, Allem John; PIZZOLATO, Giacomo; ROBERTS, John Lawson; SO, Sung-Sau; VU, Binh Thanh y WOVKULICH, Peter Michael.

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

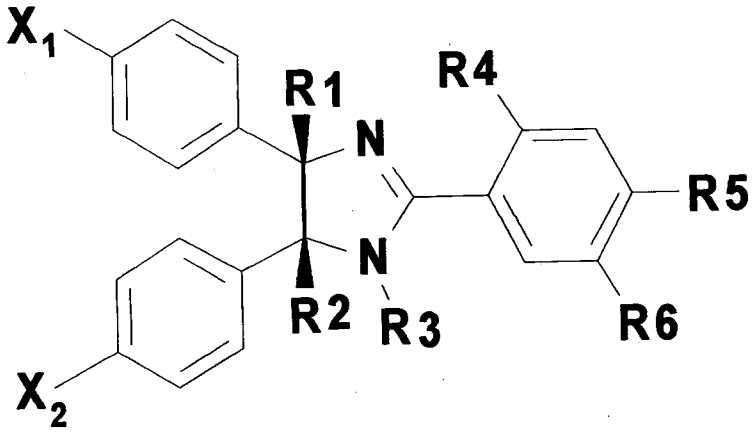
(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/741,223	01-12-05	US
	60/852,747	19-10-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 01-07-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-11-06
No. de solicitud: ***PCT/EP2006/068748***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***07-06-07***
N° publicación: ***WO 2007/063013 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE 2,4,5-TRIFENIL IMIDAZOLINA COMO INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE LAS PROTEÍNAS P53 Y MDM2 PARA USO COMO AGENTES ANTICÁNCER**

4



(I)

ORFEA & CIA. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 NO. 5 - 83 50. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2006/063748

ARTE FINAL (1)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-05-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 233/22

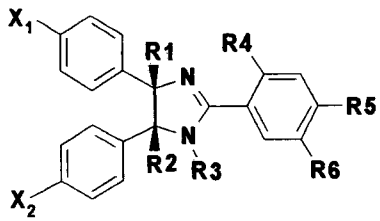
(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): DING, Qingjie; GRAVES, Bradford James; KONG, Norman; LIU, Jin-Jun; LOVEY, Allem John; PIZZOLATO, Giacomo; ROBERTS, John Lawson; SO, Sung-Sau; VU, Binh Thanh y WOVKULICH, Peter Michael.

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

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
60/741,223	01-12-05	US
60/852,747	19-10-06	US



(I)

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 01-07-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT.
Fecha de presentación de la solicitud: 22-11-06
No. de solicitud: ***PCT/EP2006/068748***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***07-06-07***
No. Publicación : ***WO 2007/063013 A1***

(54) Titulo:

DERIVADOS DE 2,4,5-TRIFENIL IMIDAZOLINA COMO INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE LAS PROTEÍNAS P53 Y MDM2 PARA USO COMO AGENTES ANTICÁNCER

(57) Resumen:

CONTINUA AL RESPALDO ...

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula

en la que

X_1 y X_2 son halógeno, acetileno, ciano, trifluorometilo o nitro;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$ con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

R^3 es -H o $-C(=O)-R^7$;

y cuando R^6 es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es

-H

-halógeno,

$-CH_3$,

$-CF_3$,

$-OCH_3$,

$-C(CH_3)_2$,

-ciclopropilo,

-ciano,

$-C(CH_3)_3$,

$-C(CH_3)_2$ OR (en la que R es -H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$),

$-C(CH_3)_2$ CH-OR (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OCH_3$),

$-C(CH_3)_2CN$,

$-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$),

carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfo-linilo, 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo),

n) $-SO_2R^i$ (en la que R^i es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-CF_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpipe-razinilo), 1-(3-oxopiperazinilo)),

o) $-COR^i$ (en la que R^i es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpipe-razinilo), o 1-(3-oxopiperazinilo)),

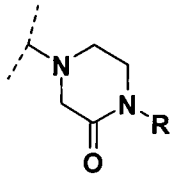
p) 4-tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido,

q) 4-piperidinil-1-acetilo,

r) 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida, y

s) 3-tetrahidro-tiofenil-1,1-dióxido;

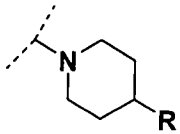
v) una oxopiperazina sustituida de la fórmula



en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OCH_3$;

y

vi) una piperidina sustituida de la fórmula



en la que R es -H, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-CONH_2$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2$-(1-piperazinilo), $-CH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)),$-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2NH_2$, $-NHCOCH_2NHCH_3$, $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-NHCOCH_2NHCH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_2$-(1-(4-acetilpiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-piperidinacarboxamida), $-NHCOCH_2$-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), $-NHCOCH_2$-(1-(3-hidroxipiperidi-nilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(piperidinil-4-metanol)), $-NHCON(CH_3)_2$, $-NHCSNHCH_3$, -NHCSNHPh, $-NHCH_2CONH_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), o 4-morfolinilo;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

$-C(CH_3)_2COOR$ (en la que R es $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$),

$-C(CH_3)_2CONR^aR^b$ (en la que R^a es $-H$ o $-CH_3$, y R^b = $-H$ o $-CH_3$),

$-SR$ (en la que R es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), o

$-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

y cuando R^6 no es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es hidrógeno, -Cl, $-OCH_3$, *terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$;

R^6 es -Cl, ciclopropilo, $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$);

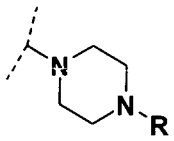
y R^7 se selecciona del grupo que consiste en

i) $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2CH_2Ph$, 2-furanilo, fenilo o fenilo sustituido por cloro, $-OCH_3$ o ciano,

ii) 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo o 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido,

iii) $-NR^c{}_2$ (en la que R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

iv) una piperazina sustituida de la fórmula



en la que R se selecciona del grupo que consiste en

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

c) $-CH(CH_3)_2$,

d) $-CH(CH_2CH_3)_2$,

e) ciclopentilo,

f) $-CH_2CH(OH)CH_3$,

g) $-CH_2CF_3$,

h) $-CH_2CH(OH)CF_3$,

i) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

j) $-CH_2$-[4-N-metilpiperidinilo],

k) $-CH_2CH_2R^d$ (en la que R^d es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, -CN, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 2-isotiazolidinil-1,1-dióxido, o 2-tetrahidro-furanilo),

l) $-CH_2CH_2CH_2R^e$ (en la que R^e es -OH, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, -CN, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-imidazoilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (en la que R^f es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo), $-COCH_2-R^g$ (en la que R^g es H, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo, o $-N(CH_3)$-(3-(1-metilpirroli-dinilo)),

m) $-CH_2-CO-R^h$ (en la que R^h es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CF_3$, -NH-ciclopropilo, -NH-*terc*-butilo, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperi-dinil-4-metanol), 1-(pipe-ridinil-3-

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/068748

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 2 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.: 44

   porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
   Aunque las reivindicaciones están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
   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:

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 Ítem 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.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/068748

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

INV. C07D233/22 C07D233/26 C07D401/06 C07D403/06 C07D407/12
C07D409/12 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/4164 A61K31/496
A61P35/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

C07D A61K A61P

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-Internacional, WPI Dato, BEILSTEIN Dato, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 2005/110996 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; FOTOUHI NADER [US]; HALEY GREGORY JAY [US]; SI) 24 de Noviembre de 2005 (2005-11-24) citado en la solicitud Reivindicaciones 1-28; Fórmula (I); ejemplos -----	1-44
A	WO 2005/002575 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; FOTOUHI NADER [US]; LIU EMILY AIJUN [US]; VU B) 13 de Enero de 2005 (2005-01-13) citado en la solicitud Reivindicaciones 1-17; Fórmula (I); ejemplos -----	1-44
A	WO 03/101969 A (UNIV MICHIGAN [US]) 11 de Diciembre de 2003 (2003-12-11) Reivindicaciones 1-2, 8, 12, 15-16, 40, 42-54, 62; ejemplos 4, 14; Tabla 5 -----	1-44

☐ 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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

27 de Marzo de 2007

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

04/04/2007

Nombre y dirección de correo de la ISA/
Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Kirsch, Cécile

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/068748

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 2005110996	A	24-11-2005	AR	049545 A1	16-08-2006
			AU	2005243465 A1	24-11-2005
			CA	2565189 A1	24-11-2005
			EP	1753727 A1	21-02-2007
WO 2005002575	A	13-01-2005	AU	2004253245 A1	13-01-2005
			BR	PI0411597 A	29-08-2006
			CA	2528096 A1	13-01-2005
			CN	1805742 A	19-07-2006
			EP	1643989 A1	12-04-2006
			JP	2006527713 T	07-12-2006
			KR	20060023992 A	15-03-2006
			MX	PA05013465 A	09-03-2006
WO 03101969	A	11-12-2003	AU	2003234507 A1	19-12-2003
			AU	2003240533 A1	19-12-2003
			CA	2486836 A1	11-12-2003
			CA	2486872 A1	11-12-2003
			EP	1532117 A1	25-05-2005
			EP	1534686 A2	01-06-2005
			WO	03101954 A2	11-12-2003
			US	2005192330 A1	01-09-2005
			US	2003232870 A1	18-12-2003
			US	2003232998 A1	18-12-2003

International application No.
PCT/EP2006/068748

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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. [X] Claims Nos.: 44
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 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.:
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:

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/068748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D233/22 C07D233/26 C07D401/06 C07D403/06 C07D407/12
C07D409/12 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/4164 A61K31/496
A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, 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.
X	WO 2005/110996 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; FOTOUHI NADER [US]; HALEY GREGORY JAY [US]; SI) 24 November 2005 (2005-11-24) cited in the application Claims 1-28; Formula (I); examples	1-44
A	WO 2005/002575 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; FOTOUHI NADER [US]; LIU EMILY AIJUN [US]; VU B) 13 January 2005 (2005-01-13) cited in the application Claims 1-17; Formula (I); examples	1-44
A	WO 03/101969 A (UNIV MICHIGAN [US]) 11 December 2003 (2003-12-11) Claims 1-2,8,12,15-16,40,42-54,62; examples 4, 14; Table 5	1-44

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 March 2007	04/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Kirsch, Cécile

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/068748

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005110996 A	24-11-2005	AR 049545 A1	16-08-2006
		AU 2005243465 A1	24-11-2005
		CA 2565189 A1	24-11-2005
		EP 1753727 A1	21-02-2007
WO 2005002575 A	13-01-2005	AU 2004253245 A1	13-01-2005
		BR PI0411597 A	29-08-2006
		CA 2528096 A1	13-01-2005
		CN 1805742 A	19-07-2006
		EP 1643989 A1	12-04-2006
		JP 2006527713 T	07-12-2006
		KR 20060023992 A	15-03-2006
		MX PA05013465 A	09-03-2006
WO 03101969 A	11-12-2003	AU 2003234507 A1	19-12-2003
		AU 2003240533 A1	19-12-2003
		CA 2486836 A1	11-12-2003
		CA 2486872 A1	11-12-2003
		EP 1532117 A1	25-05-2005
		EP 1534686 A2	01-06-2005
		WO 03101954 A2	11-12-2003
		US 2005192330 A1	01-09-2005
		US 2003232870 A1	18-12-2003
		US 2003232998 A1	18-12-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
7 de Junio de 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/063013 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 233/22 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 233/26 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/4164* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2006/068748

(22) Fecha de Registro Internacional:
22 de Noviembre de 2006 (22.11.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/741,223 1 de Diciembre de 2005 (01.12.2005) US
60/852,747 19 de Octubre de 2006 (19.10.2006) US

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América*): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (*para Estados Unidos de América solamente*): **DING, Qingjie** [US/US]; 23 Sterling Drive, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **GRAVES, Bradford James** [US/US]; 216 Highfield Lane, Nutley, New Jersey 07110 (US). **KONG, Norman** [CA/US]; 12 Klimback Court, West Caldwell, New Jersey 07006 (US). **LIU, Jin-Jun** [US/US]; 50 Highmount Avenue, Warren, New Jersey 07059 (US). **LOVEY, Allem John** [US/US]; 6 Hamilton Drive South, North Caldwell, New Jersey 07006 (US). **PIZZOLATO, Giacomo** [US/US]; 194 Forest Avenue, Glen Ridge, New Jersey 07028 (US). **ROBERTS, John Lawson** [US/US]; 9 Glenside Drive, Budd Lake, New Jersey 07828 (US). **SO, Sung-Sau** [CN/US]; 6 Wilmington Drive, Nutley, New Jersey 07110 (US). **VU, Binh Thanh** [US/US]; 1 Willow Lane, North Caldwell, New Jersey 07006 (US). **WOVKULICH, Peter Michael** [US/US]; 124 Rhoda Avenue, Nutley, New Jersey 07110 (US).

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

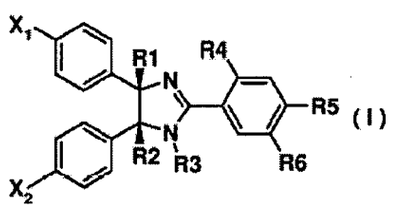
(81) Estados Designados (*a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

(84) Estados Designados (*a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de 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, LV, 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).

Publicada:
— *con reporte de búsqueda internacional*
— *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

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

(54) Título: DERIVADOS DE 2,4,5-TRIFENIL IMIDAZOLINA COMO INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE LAS PROTEÍNAS P53 Y MDM2 PARA USO COMO AGENTES ANTICÁNCER



(57) Resumen: Se proporciona un compuesto de fórmula (I) y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que X_1, X_2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 se describen aquí. Los compuestos muestran actividad como agentes anticáncer.

17

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 June 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/063013 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 233/22 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 233/26 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/4164* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/068748

(22) International Filing Date:
22 November 2006 (22.11.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/741,223 1 December 2005 (01.12.2005) US
60/852,747 19 October 2006 (19.10.2006) US

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

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **DING, Qingjie** [US/US]; 23 Sterling Drive, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **GRAVES, Bradford James** [US/US]; 216 Highfield Lane, Nutley, New Jersey 07110 (US). **KONG, Norman** [CA/US]; 12 Klimback Court, West Caldwell, New Jersey 07006 (US). **LIU, Jin-Jun** [US/US]; 50 Highmount Avenue, Warren, New Jersey 07059 (US). **LOVEY, Allen John** [US/US]; 6 Hamilton Drive South, North Caldwell, New Jersey 07006 (US). **PIZZOLATO, Giacomo** [US/US]; 194 Forest Avenue, Glen Ridge, New Jersey 07028 (US). **ROBERTS, John Lawson** [US/US]; 9 Glenside Drive, Budd Lake, New Jersey 07828 (US). **SO, Sung-Sau** [CN/US]; 6 Wilmington Drive, Nutley, New Jersey 07110 (US). **VU, Binh Thanh** [US/US]; 1 Willow Lane, North Caldwell, New Jersey 07006 (US). **WOVKULICH, Peter Michael** [US/US]; 124 Rhoda Avenue, Nutley, New Jersey 07110 (US).

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

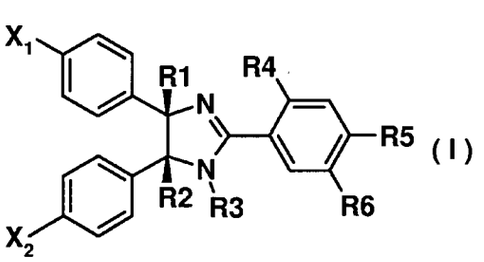
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 2,4,5-TRIPHENYL IMIDAZOLINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF THE INTERACTION BETWEEN P53 AND MDM2 PROTEINS FOR USE AS ANTICANCER AGENTS



(57) Abstract: There is provided a compound of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof wherein X_1, X_2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are herein described. The compounds exhibit activity as anticancer agents.

WO 2007/063013 A1

18

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 23289	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2006/068748	Fecha de registro internacional (*día/mes/año*) 22.11.2006	Fecha de prioridad (*día/mes/año*) 01.12.2005
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D233/22		
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 trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 8 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:

☒	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 2007-06-25	Fecha de terminación de este reporte 25.03.2008
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Kirsch, Cécile Teléfono No. +49 89 2399-2191

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al **idioma**, este reporte está basado en
   ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada

   ☐ una traducción de la solicitud internacional en , el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

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

2. Respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, este reporte se basó en (*hojas reemplazadas las cuales 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
   1-175 como se presentaron originalmente

   Reivindicaciones, Números
   1-44 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
   ☐ el listado de secuencia (*especificar*):
   ☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia (*especificar*):

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados 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
   ☐ el listado de secuencia (*especificar*):
   ☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia (*especificar*):

5. ☐ Esta opinión ha sido establecida teniendo en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 70.2 (e)).

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ reivindicaciones Nos. 44

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se refieren a la siguiente materia objeto el cual no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 44 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*):

ver hoja separada

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

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 44

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13*ter*.1(a) o (b) y 13*ter*.2.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-43
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-43
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-43
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre a solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta sea que las reivindicaciones estén totalmente soportadas por la descripción, son hechas:

ver hoja separada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2005/110996
D2: WO 2005/002575
D3: WO 03/101969

La presente solicitud se refiere a derivados de 2,4,5-trifenil imidazolina como inhibidores de la interacción entre p53 y proteínas MDM2 para uso como agentes anticáncer.

Re Ítem III
No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La reivindicación 44 no contiene ninguna característica técnica. El no cumplimiento con las disposiciones sustantivas es tal que no podría llevarse a cabo una búsqueda significativa de la materia objeto de la reivindicación 44 (Artículo 17(2) PCT y Lineamientos 9.30 PCT).

Re Ítem V
Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. El documento D1 describe derivados de 2,4,5-trifenil imidazolina como inhibidores de la interacción entre p53 y proteínas MDM2 para uso como agentes anticáncer. Los compuestos de D1 son monosustituidos en posiciones 4 y 5 mientras, de conformidad con la presente solicitud, al menos una de estas posiciones es disustituida. Se reconoce novedad respecto al documento D1 (Artículo 33(2) PCT).

   El documento D2 revela derivados de 2,4-difenil imidazolina como inhibidores de la interacción entre p53 y proteínas MDM2 para uso como agentes anticáncer. En cuanto a D1, los compuestos de D2 son monosustituidos en posiciones 4 y 5 mientras la presente solicitud se refiere a compuestos disustituidos en una de estas posiciones. Se establece novedad respecto al documento D2 (Artículo 33(2) PCT).

El documento D3 se relaciona con 1,2,4,4,5-pentasustituidos imidazolina como inhibidores NF-kB para tratar inflamación, trastornos infecciosos, cánceres, etc. Los compuestos activos de la reivindicación 1 están sustituidos en la posición 4 con un grupo carboxi y difieren por lo tanto de la materia objeto presente reivindicada. Los compuestos de la reivindicación 62 se superponen con la presente materia objeto reivindicada cuando R4 es acilo, R1, R2 y R3 son grupos fenil sustituidos y R2 y R3 están en la configuración apropiados. Esta combinación de las características estructurales no se revela explícitamente en D3 y representa un nuevo elemento técnico común para los compuestos de la presente solicitud que caen dentro de la superposición y que pueden considerarse como adición de un nuevo elemento al estado de la técnica. Por lo tanto, la materia reivindicada representa una nueva selección sobre la reivindicación 62 de D3. Se reconoce novedad respecto a D3 (Artículo 33(2) PCT).

2. El documento D1, que se considera que representa el estado de la técnica más relevante, revela derivados de 2,4,5-trifenil imidazolina como inhibidores de la interacción entre p53 y proteínas MDM2 para uso como agentes anticáncer. La materia objeto de D1 difiere de la presente solicitud debido a la ausencia de un sustituyente adicional en la posición 4 o 5.

El problema que la presente solicitud pretende resolver puede por lo tanto ser considerado como el suministro de derivados de 2,4,5-trifenil imidazolina adicionales para uso como agentes anticáncer.

La materia objeto de D1 ha sido excluida del presente capítulo reivindicatorio por medio de una renuncia ("con la condición de que R1 y R2 no sean ambos hidrógeno"). Aunque una renuncia puede ser usada para hacer una enseñanza inventiva que se superpone con el estado de la técnica novedoso pero no puede hacer una enseñanza inventiva obvia. En el presente caso, es claro de la enseñanza de la presente solicitud que el hidrógeno y los grupos alquilo son biososteros en estas posiciones puesto que se reivindican como equivalentes en las definiciones de R1 y R2. Puesto que todas las alternativas reivindicadas en una solicitud deben ser obvias para la persona versada, la solución propuesta también es obvia respecto a la enseñanza de D1.

No puede considerarse que la solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud comprende un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT).

El solicitante argumentó que los átomos de hidrógeno y los grupos alquilo no pueden ser, como una regla general, considerados como bioisosteros. El examinador no puede convenir con estos argumentos.
Para sustentar su punto, el solicitante citó ejemplos específicos, a saber codeína/morfina y simvastatina/lovastatina. Debe anotarse que ninguno de estos compuestos actúan como inhibidores de la interacción entre p53 y las proteínas MDM2, ni se usan como agentes anticáncer.

La codeína y la morfina ambos son analgésicos opiatos que difieren únicamente uno del otro debido a la presencia de un grupo metilo. La codeína (metoxi en lugar de hidroxi) es menos potente que la morfina. La simvastatina y lovastatina son inhibidores de la reductasa HMG-CoA y por lo tanto útiles como agentes hipolipidémicos. La lovastatina, que tiene un átomo de hidrógeno en lugar de un grupo metilo, muestra pocos efectos adversos. Por lo tanto, se deduce que la principal actividad farmacológica no está influenciada en el sentido de que todavía está presente. La única influencia inducida por esta modificación yace en la potencia o toxicidad. Por lo tanto, estos ejemplos no contradicen el hecho de que los átomos de hidrógeno y el grupo metilo son bioisosteros puesto que claramente se mantiene la actividad biológica.

El solicitante también afirmó que los compuestos de D1 se oxidan fácilmente en el aire, llevando a imidazoles correspondientes inactivos. Esta afirmación no está sustentada por ningún hecho. La imidazolina es una clase de compuestos bien conocida que encuentra aplicaciones en muchos campos. No se conoce -por regla general- que la imidazolina sea inestable en el aire. Si los compuestos de D1 sufren deshidratación, debe suministrarse evidencia. Además, agregar un sustituyente adicional parece una alternativa obvia al problema de evitar la deshidratación. Por lo tanto, este argumento no parece convincente tampoco.

Finalmente, el solicitante dependió de una prueba comparativa con el compuesto 25 de D1 para demostrar la presencia de un nivel inventivo. Sin embargo, la evidencia en el expediente no demuestra propiamente que la memora pretendida de la invención reivindicada, es decir, mayor potencia, ha sido lograda exitosamente y que se debe a la característica estructural particular de la invención, a saber un sustituyente adicional en la posición 4 o 5. Para demostrar que el efecto es en verdad inducido por una nueva característica técnica, las pruebas deberían haber sido hechas en comparación con el compuesto estructuralmente más cercano, es decir, la única característica modificada debe ser la característica distintiva. En el presente caso, el compuesto de conformidad con la presente invención posee dos sustituyentes en la posición 4 y 5 mientras que la invención también comprende un compuesto con sólo dos sustituyentes en una de estas posiciones. Además, la presencia de un efecto inesperado no ha sido demostrada creíblemente para todo el alcance de lo que se ha reivindicado.

El mismo razonamiento aplica, mutatis mutandis, a la materia objeto de las correspondientes reivindicaciones 38, 40-43, que por lo tanto también se consideran no inventivas.

Las reivindicaciones dependientes 2-37 y 39 no contienen ninguna característica que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la que se refieren, cumplan con los requerimientos del PCT respecto a nivel inventivo, ver los ejemplos revelados en D1.

Re Ítem VIII
Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

1. La reivindicación 44 no cumple con los requerimientos del Artículo 6 PCT en que la materia para la cual se busca protección no está definida claramente. La reivindicación independiente 44 no contiene ninguna característica esencial. Por lo tanto, no cumple con los requerimientos que se deducen del Artículo 6 PCT tomados en combinación con la Regla 6.3(b) PCT que una reivindicación independiente debe contener todas las características técnicas esenciales para la definición de la invención.

2. El uso de una renuncia sobre R6 en la reivindicación 1 no ha sido explicado en la descripción. Si esta renuncia ha sido introducida para restaurar la novedad respecto al documento de la técnica anterior de que el solicitante está consciente de, entonces el documento debe ser identificado en la descripción (Regla 5.1(a)(ii) PCT) y debe presentarse una copia.

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 23289	**FOR FURTHER ACTION** See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/EP2006/068748	International filing date *(day/month/year)* 22.11.2006	Priority date *(day/month/year)* 01.12.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D233/22		
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 8 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 607 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	Date of completion of this report
2007-06-25	25.03.2008
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 Kirsch, Cécile Telephone No. +49 89 2399-2191

Box No. I Basis of the report

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

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:

   ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

   Description, Pages

   1-175 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-44 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)*:

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

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. 44

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 44 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

see separate sheet

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

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 44

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

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

☐ See separate sheet for further details

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	1-43
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-43
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-43
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2005/110996
D2: WO 2005/002575
D3: WO 03/101969

The present application deals with 2,4,5-triphenyl imidazoline derivatives as inhibitors of the interaction between p53 and MDM2 proteins for use as anticancer agents.

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 44 does not contain any technical features. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that a meaningful search of the subject-matter of claim 44 could not be carried out (Article 17(2) PCT and PCT Guidelines 9.30).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Document D1 describes 2,4,5-triphenyl imidazoline derivatives as inhibitors of the interaction between p53 and MDM2 proteins for use as anticancer agents. The compounds of D1 are monosubstituted in 4- and 5-positions whereas, according to the present application, at least one of these positions is disubstituted. Novelty is acknowledged with regard to document D1 (Art. 33(2) PCT).

   Document D2 discloses 2,4-diphenyl imidazoline derivatives as inhibitors of the interaction between p53 and MDM2 proteins for use as anticancer agents. As for D1, the compounds of D2 are monosubstituted in 4- and 5-positions whereas the present application deals with compounds disubstituted at one of these positions. Novelty is established with regard to document D2 (Art. 33(2) PCT).

Document D3 relates to 1,2,4,4,5-pentasubstituted imidazoline derivatives as NF-kB inhibitors for treating inflammation, infectious disorders, cancers, etc. The active compounds of claim 1 are substituted in 4-position with a carboxy group and differ therefore from the present claimed subject-matter. The compounds of claim 62 overlap with the present claim subject-matter when R4 is acyl, R1, R2 and R3 are substituted phenyl groups and R2 and R3 are in the appropriate configuration. This combination of structural features is not explicitly disclosed in D3 and represents a new technical element common to the compounds of the present application which fall within the overlap and which can be regarded as adding a new element to the state of the art. Thus, the claimed subject-matter represents a new selection over claim 62 of D3. Novelty is acknowledged with regard to D3 (Art. 33(2) PCT).

2. Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses 2,4,5-triphenyl imidazoline derivatives as inhibitors of the interaction between p53 and MDM2 proteins for use as anticancer agents. The subject-matter of D1 differs from the present application due to the absence of a further substituent in 4- or 5-position.

The problem to be solved by the present application may therefore be considered as the provision of further 2,4,5-triphenyl imidazoline derivatives for use as anticancer agents.

The subject-matter of D1 has been excluded from the present set of claims by means of a disclaimer ("with the proviso that R1 and R2 are not both hydrogen"). Though a disclaimer can be used to make an inventive teaching which overlaps with the state of the art novel but it cannot make an obvious teaching inventive. In the present case, it is clear from the teaching of the present application that hydrogen and alkyl groups are bioisosters at these positions since they are claimed as equivalent in the definitions of R1 and R2. Since all the alternatives claimed in an application should be obvious to the skilled person, the proposed solution is also obvious with regard to the teaching of D1.

The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

The applicant argued that hydrogen atoms and alkyl groups cannot be, as a general rule,

considered as bioisosters. The examiner cannot concur with this arguments.
To support his view, the applicant cited to specific examples, namely codeine/morphine and simvastatin/lovastatin. It is to be noted that none of these compounds act as inhibitors of the interaction between p53 and MDM2 proteins, nor are they used as anticancer agents.

Codeine and morphine are both opiate analgesics which only differ from another due to the presence of a methyl group. Codeine (methoxy instead of hydroxy) is less potent than morphine. Simvastatin and lovastatin are inhibitors of HMG-CoA reductase and thus useful as hypolipidemic agents. Lovastatin, which have an hydrogen atom instead of a methyl group, exhibit few adverse effects. Thus, it follows from the above that the main pharmacological activity is not influenced in the sense that it is still present. The only influence induced by this modification lies with the potency or the toxicity. Thus, these examples does not contradict the fact that hydrogen atoms and methyl group are bioisosters since the biological activity is clearly maintained.

The applicant also alleged that the compounds of D1 were easily oxidized in the air, leading to the inactive corresponding imidazoles. This assertion is not supported by any fact. Imidazoline are a well-known class of compounds finding applications in many fields. Imidazoline are not -as a general rule- known to be unstable in the air. If the compounds of D1 do undergo dehydration, evidence should be provided. In addition, adding a further substituent seems an obvious alternative to the problem of avoiding dehydration. Thus, this argument does not seem convincing either.

Finally, the applicant relied on a comparative test with compound 25 of D1 in order to demonstrate the presence of an inventive step. However, the evidence on file does not properly demonstrate that the purported improvement of the claimed invention, i.e. higher potency, has successfully been achieved and that it is due to the particular structural feature of the invention, namely one additional substituent in 4- or 5-position. In order to demonstrate that the effect is actually induced by the new technical feature, the tests should have been done in comparison with the structurally closest compound, i.e. the only modified feature should be the distinguishing feature. In the present case, the compound according to the present invention possesses two substituents in 4- and 5-position whereas the invention also encompasses compound with only two

substituents at one of these positions. Furthermore, the presence of an unexpected effect has not been credibly shown for the whole scope of what has been claimed.

The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding independent claims 38, 40-43, which therefore are also considered not inventive.

Dependent claims 2-37 and 39 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step, see the examples disclosed in D1.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

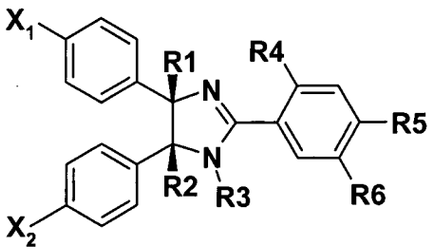
1. Claim 44 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. Independent claim 44 does not contain any essential features. Thus, it does not meet the requirement following from Article 6 PCT taken in combination with Rule 6.3(b) PCT that any independent claim must contain all the technical features essential to the definition of the invention.

2. The use of the disclaimer on R6 in claim 1 has not been explained in the description. If this disclaimer has been introduced in order to restore novelty with regard to a prior art document the applicant is aware of, then the document should be identified in the description (Rule 5.1(a)(ii) PCT) and a copy should be filed.

DERIVADOS DE 2,4,5-TRIFENIL IMIDAZOLINA COMO INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE LAS PROTEÍNAS P53 Y MDM2 PARA USO COMO AGENTES ANTICÁNCER

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Se proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que X_1, X_2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 se describen aquí. Los compuestos muestran actividad como agentes anticáncer.

La proteína p53 es una proteína supresora de tumores que tiene un papel central en la protección frente al desarrollo del cáncer. Protege la integridad celular y previene la propagación de clones de células dañadas de forma permanente mediante la inducción de una parada del crecimiento o de apoptosis. A nivel molecular, p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. p53 es un potente inhibidor del ciclo celular que está fuertemente regulado por MDM2 a nivel celular. MDM2 y p53 forman un bucle de control por retroalimentación. MDM2 puede unirse a p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por p53. Además, MDM2 media la degradación dependiente de ubiquitina de p53. p53 puede activar la expresión del gen de MDM2, aumentando así los niveles celulares de la proteína MDM2. Este bucle de control por retroalimentación garantiza que tanto MDM2 como p53 se mantienen en un nivel bajo en las células normales en proliferación. MDM2 también es un cofactor de E2F, que tiene un papel esencial en la regulación del ciclo celular.

La proporción entre MDM2 y p53 (E2F) está desregulada en muchos cánceres. Se ha demostrado que las alteraciones moleculares en el locus p16INK4/p19ARF que aparecen frecuentemente, por ejemplo, afectan a la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción entre MDM2-p53 en las células tumorales con una p53 salvaje daría lugar a una acumulación de p53, a la detención del ciclo ce-

lular y/o a apoptosis. Los antagonistas de MDM2, por lo tanto, pueden ofrecer una nueva aproximación de terapia del cáncer como agentes únicos o en combinación con un amplio espectro de otras terapias antitumorales. Se ha demostrado que esta estrategia es factible mediante la utilización de diferentes elementos macromoleculares para la inhibición de la interacción de MDM2-p53 (por ejemplo anticuerpos, oligonucleótidos antisentido y péptidos). MDM2 también se une a E2F a través de una región de unión conservada, como p53, y activa la transcripción dependiente de E2F de ciclina A, lo que sugiere que los antagonistas de MDM2 podrían tener efectos en las células con una p53 mutada.

Wells *et al.*, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2158-2161, describieron la síntesis de imidazolinas. Hunter *et al. Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 669-77, describieron la preparación de compuestos de amarina e isoamarina que se habían estudiado previamente por su quimioluminiscencia (McCapra *et al. Photochem. and Photobiol.* **1965**, *4*, 1111-1121). Zupanc *et al. Bull. Soc. Chem. & Tech.* (Yugoslavia) **1980-81**, 27/28, 71-80, describieron la utilización de las triaril imidazolinas como material de inicio en la preparación de derivados del EDTA.

La PE 363 061 de Matsumoto describe unos derivados de imidazolina que son útiles como inmunomoduladores. Se indicó que los compuestos tenían una baja toxicidad. Se implicaron en el tratamiento y/o prevención de la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus sistémico, eritematodes y fiebre reumática. La WO 00/78725 de Choueiry *et al.* des-

cribe un método para obtener compuestos amidina sustituidos, e indica que los compuestos tipo imidazolina pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes o de enfermedades relacionadas en las que aparece afectado el manejo de la glucosa.

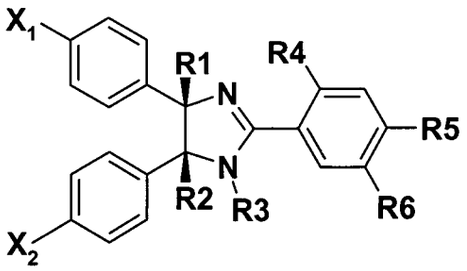
Las patentes US 6.617.346 B1 (emitida el 9 de Septiembre de 2003), US 6.734.302 B2 (emitida el 11 de Mayo de 2004), US20040259884A1 (publicada el 23 de Diciembre de 2004), US20040259867A1 (publicada el 23 de Diciembre de 2004), US20050282803A1 (publicada el 22 de Diciembre de 2005) y US20050288287A1 (publicada el 29 de Diciembre de 2005) describen las cis-imidazolinas relacionadas.

La presente invención proporciona cis-imidazolinas quirales, que son unas moléculas pequeñas inhibidoras de la interacción entre MDM2-p53. Se ha demostrado en ensayos libres de células y basados en células, que los compuestos de la presente invención inhiben la interacción de la proteína MDM2 con un péptido similar a p53 con una potencia que es aproximadamente 100 veces mayor que la de un péptido derivado de p53. En los ensayos basados en células, estos compuestos mostraron una actividad mecánica. Su incubación con células tumorales con p53 salvaje da lugar a la acumulación de proteína p53, la inducción del gen p21 regulado por p53, y a la detención del ciclo celular en las fases G1 y G2, lo que resulta en una potente actividad antiproliferativa en las células con p53 salvaje *in vitro*. Por el contrario, esta actividad no se ha observado en las células tumorales con una p53 mutada a concentraciones de compuesto compara-

bles.

Por lo tanto, la actividad de los antagonistas de MDM2 está ligada probablemente a su mecanismo de acción. Estos compuestos pueden ser agentes antitumorales potentes y selectivos.

La presente invención proporciona al menos un compuesto de fórmula I



(I)

en la que

X_1 y X_2 son un halógeno, acetileno, ciano, trifluorometilo o nitro;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$, con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

R^3 es -H o $-C(=O)-R^7$;

y cuando R^6 es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es

-H

-halógeno,

$-CH_3$,

$-CF_3$,

$-OCH_3$,

$-C(CH_3)_2$,

-ciclopropilo,

-ciano,

$-C(CH_3)_3$,

$-C(CH_3)_2OR$ (en la que R es -H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$),

$-C(CH_3)_2$ CH-OR (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OCH_3$),

$-C(CH_3)_2CN$,

$-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$),

$-C(CH_3)_2COOR$ (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$),

$-C(CH_3)_2CONR^aR^b$ (en la que R^a es -H o $-CH_3$ y R^b es -H o $-CH_3$),

-SR (en la que R es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), o

$-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

y cuando R^6 no es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es hidrógeno, -Cl, $-OCH_3$, *terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$;

R^6 es -Cl, ciclopropilo, $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$);

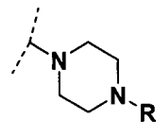
y R^7 se selecciona de entre el grupo que consiste en

i) $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2CH_2Ph$, 2-furanilo, fenilo, o fenilo sustituido por cloro, $-OCH_3$ o ciano,

ii) 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, o 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido,

iii) $-NR^c{}_2$ (en la que R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

iv) una piperazina sustituida de fórmula



en la que R se selecciona de entre el grupo que consiste en

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

c) $-CH(CH_3)_2$,

d) $-CH(CH_2CH_3)_2$,

e) ciclopentilo,

f) $-CH_2CH(OH)CH_3$,

g) $-CH_2CF_3$,

h) $-CH_2CH(OH)CF_3$,

i) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

j) $-CH_2$-[4-N-metilpiperidinilo],

k) $-CH_2CH_2R^d$ (en la que R^d es $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 2-isotiazolidinil-1,1-dióxido, o 2-tetrahidrofuranilo),

l) $-CH_2CH_2CH_2R^e$ (en la que R^e es $-OH$, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CN$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-imidazoilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (en la que R^f es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-

41

tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo), $-COCH_2-R^g$ (en la que R^g es H, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-N(CH_3)-(3-(1-metilpirrolidinilo))$,

m) $-CH_2-CO-R^h$ (en la que R^h es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CF_3$, -NH-ciclopropilo, -NH-*terc*-butilo, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo),

n) $-SO_2R^i$ (en la que R^i es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-CF_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo)),

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

p) 4-tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido,

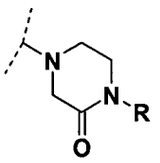
q) 4-piperidinil-1-acetilo,

r) 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida, y

s) 3-tetrahidro-tiofenil-1,1-dióxido;

42

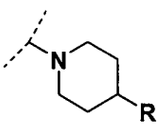
v) una oxopiperazina sustituida de fórmula



en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, o $-CH_2CH_2OCH_3$;

y

vi) una piperidina sustituida de fórmula



en la que R es -H, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-CONH_2$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2$-(1-piperazinilo), $-CH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2NH_2$, $-NHCOCH_2NHCH_3$, $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-NHCOCH_2NHCH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_2$-(1-(4-acetilpiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-piperidina-carboxamida), $-NHCOCH_2$-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), $-NHCOCH_2$-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(piperidinil-4-metanol)), $-NHCON(CH_3)_2$, $-NHCSNHCH_3$, -NHCSNHPh, $-NHCH_2CONH_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), o 4-morfolinilo;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos más preferibles son aquellos en los que X_1 y X_2 son -Cl.

Los compuestos más preferibles son aquellos en los que R^3 es $-C(=O)-R^7$.

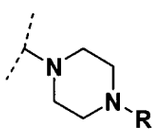
Los compuestos más preferibles son aquellos en los que

43

R^6 es hidrógeno; R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$; y R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CH-OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $N(CH_3)_2$).

También son compuestos preferibles aquellos en los que R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$; R^5 es -Cl; y R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$).

Los compuestos más preferibles son aquellos en los que R^7 es

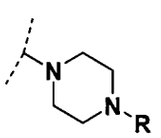


en la que R es

$-CH_2COR^h$.

Los compuestos aún más preferibles son aquellos en los que R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$.

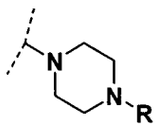
Los compuestos más preferidos son aquellos en los que R^7 es



en la que R es $-CH_2CH_2CH_2R^e$.

Los compuestos aún más preferidos son aquellos en los que R^e es $-SO_2CH_3$ o $-SO_2CH_2CH_3$.

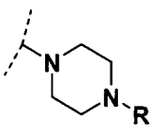
Los compuestos más preferidos son aquellos en los que R^7 es



en la que R es $-CH_2CH_2R^d$.

Los compuestos aún más preferidos son aquellos en los que R^d es $-SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$ o $-CF_3$.

Los compuestos más preferidos son aquellos en los que R^7 es



en la que R es 4-tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido.

Como una realización adicional de la presente invención se proporcionan los compuestos de fórmula I, en los que

X_1 y X_2 son -Cl;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$, con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

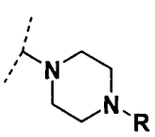
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es $C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2$ CH-OR (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

R^6 es hidrógeno;

R^7 es



45

(en la que R es $-CHCOR^h$);

R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como una realización adicional de la presente invención se proporcionan los compuestos de fórmula I, en los que

X_1 y X_2 son -Cl;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$, con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

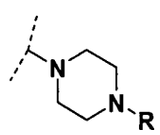
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CH-OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

R^6 es hidrógeno;

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2CH_2R^e$.);

R^e es $-SO_2CH_3$ o $-SO_2CH_2CH_3$; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como una realización adicional de la presente invención se proporcionan los compuestos de fórmula I, en los

46

que

X_1 y X_2 son -Cl;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$, con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

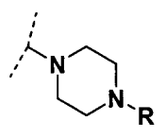
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CH-OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

R^6 es hidrógeno;

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2R^d$);

R^d es $-SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$ o $-CF_3$; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como una realización adicional de la presente invención se proporcionan los compuestos de fórmula I, en los que

X_1 y X_2 son -Cl;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$, con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

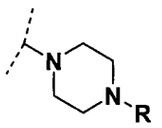
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es -Cl;

R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$);

R^7 es



(en la que R es $-CHCOR^h$);

R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como una realización adicional de la presente invención se proporcionan los compuestos de fórmula I, en los que

X_1 y X_2 son -Cl;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$, con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

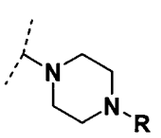
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es -Cl;

R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$);

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2CH_2R^e$.);

R^e es $-SO_2CH_3$ o $-SO_2CH_2CH_3$; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como otra realización adicional de la presente invención se proporcionan los compuestos de fórmula I, en los que

X_1 y X_2 son -Cl;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$, con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

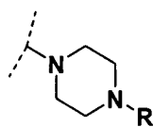
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es -Cl;

R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$);

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2R^d$);

R^d es $-SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$ o $-CF_3$; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos especialmente preferibles son los del grupo que consiste en:

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

cloruro de (4S,5R)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo,

(4S,5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperazinil]acetil]-morfolina,

(4S,5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperidina,

(4S,5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina,

(4S,5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3,3,3-trifluoropropil]-piperazina,

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

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,

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

N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida,

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

(S)-4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-

metil éster del ácido (4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-1-metil-piperazina-2-carboxílico,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-2-*terc*-butil-4-etoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-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-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida,

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

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-

dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida,

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

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

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

isopropilamida del ácido 4-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-piperidina-1-carboxílico,

rac-(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

rac-(4S*,5R*)-4-[(4,5-Bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-*terc*-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida,

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona,

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

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

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

4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

rac-(4S*,5R*)-5-[4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosul-

fonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-metanosulfonilaminoetil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida,

N-{(4S,5R)-(2-{4-[2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}etil)acetamida,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

metil éster del ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-1-metilpiperazina-2-carboxílico,

rac-(4S*,5R*)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

5-{(4S,5R)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,

rac-(4S*,5R*)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)4,5-bis-(4-clorofenil)4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-benzonitrilo,

4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(3-metano-sulfonilpropil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxibenzonitrilo,

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

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

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

rac-(4S*,5R*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

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

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-propan-2-ol,

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

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

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-

hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida,

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

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

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

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

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

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

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-iso-

propoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona,

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

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

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

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

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

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,

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

1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-2-metil-propan-1-ona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclo-propil-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclo-butil-metanona,

1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-metil-butan-1-ona,

1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-fenil-propan-1-ona,

4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-benzonitrilo,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-furan-2-il-metanona,

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

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

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

rac-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-

4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

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

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

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

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

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

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

terc-butil éster del ácido *rac*-{1-[(4S*,5R*)-2-(4-terc-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imi-dazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbámico,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-

carbonil]-piperazin-2-ona,

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

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

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

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,

(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

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

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

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

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

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

amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

(2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

3-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-3-metil-butan-2-ona,

3-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona,

3-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona,

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

rac-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

rac-1-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

rac-4-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,

bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-

il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,

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

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

(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,

amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

1-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-Butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

rac-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

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

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

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,

dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-

4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,

rac-1-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-iso-

propoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

rac-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona y

dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados, de cadena sencilla o ramificada, con entre 1 y

alrededor de 20 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 12, más preferiblemente entre 1 y alrededor de 7 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, y en ciertas realizaciones entre 1 y 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, y s-pentilo.

Tal como se usa aquí, "cicloalquilo" pretende referirse a cualquier sistema estable monocíclico o policíclico que consista únicamente en átomos de carbono, pudiendo estar saturados cualquiera de sus anillos. Preferiblemente tales cicloalquilos son sistemas mono o bicíclicos de 3 a 14 miembros, más preferiblemente de 3 a 10 miembros. Ejemplos de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohepilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilos, lo que incluye biciclooctanos tales como [2,2,2]biciclooctano o [3,3,0]biciclooctano, biciclononanos tales como [4,3,0]biciclononano, y biciclodecanos tales como [4,4,0]biciclodecano (decalin), o compuestos spiro.

El término "halógeno" tal como se usa en las definiciones significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor y cloro.

"Alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo inferiores anteriores unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferiores tí-

picos incluyen a metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. También se incluyen en el significado de alcoxi las cadenas laterales de alcoxi múltiples, por ejemplo etoxi etoxi, metoxi etoxi, metoxi etoxi etoxi y similares, y las cadenas laterales alcoxi sustituidas, por ejemplo, dimetilamino etoxi, dietilamino etoxi, dimetoxifosforil metoxi y similares.

Los compuestos de fórmula I, así como sus sales, con al menos un átomo de carbono asimétrico, pueden estar presentes como mezclas racémicas o como diferentes estereoisómeros. Los diferentes isómeros pueden aislarse mediante métodos de separación conocidos, por ejemplo, cromatografía.

Los compuestos descritos aquí e incluidos en la fórmula I anterior, pueden presentar tautomerismo o isomerismo estructural. Se pretende que la invención comprenda cualquier forma isomérica tautomérica o estructural de estos compuestos, o mezclas de tales formas, y no se limita a ninguna forma isomérica tautomérica o estructural indicada en la fórmula I anterior.

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

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención significa una cantidad que es

efectiva para prevenir, aliviar o mitigar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto a tratar. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva forma parte del conocimiento de la materia.

La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse mediante los medios conocidos en la materia. Tal dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular, lo que incluye el(los) compuesto(s) específico(s) a administrar, la vía de administración, la condición a tratar, así como el paciente a tratar. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a adultos humanos con un peso aproximado de 70 Kg, será apropiada una dosificación diaria de entre alrededor de 10 mg a alrededor de 10000 mg, preferiblemente de entre alrededor de 200 mg a alrededor de 1000 mg, aunque el límite superior puede ser excedido cuando esté indicado. La dosis diaria puede administrarse como una dosis única o en dosis divididas, o en la administración parenteral, debe administrarse como una infusión continua.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquéllas que son adecuadas para su administración oral, nasal, tópica (lo que incluye bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la materia de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material transportador para ob-

tener una forma de dosis unitaria variará en función del huésped a tratar, así como de la vía concreta de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material transportador para obtener una forma de dosis unitaria será, en general, aquella cantidad de un compuesto de fórmula I que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por cien, esta cantidad oscilará entre alrededor del 1 por ciento y alrededor del noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente entre alrededor del 5 por ciento y alrededor del 70 por ciento, más preferiblemente entre alrededor del 10 por ciento y alrededor del 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de conseguir una asociación de un compuesto de la presente invención con el transportador y, opcionalmente, uno o más ingredientes adjuntos. En general, las formulaciones se preparan consiguiendo una asociación uniforme e íntima de un compuesto de la presente invención con transportadores líquidos, o transportadores sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, en caso necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, sobres, píldoras, comprimidos, grageas (utilizando una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, granulados, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite-en-agua o agua-en-aceite, o como

un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno de ellos con una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Un "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto de fórmula I con un grupo carboxilo esterificado de forma convencional, cuyo éster retiene la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de fórmula I y se escinden *in vivo* (en el organismo) en su correspondiente ácido carboxílico activo.

Puede encontrarse información concerniente a los ésteres y la utilización de ésteres para la liberación de compuestos farmacéuticos en Design of Prodrugs, Bundgaard H ed. (Elsevier, 1985). Véase también, H. Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª Ed. 1995) en las págs. 108-109; Krogsgaard-Larsen, *et al.*, Textbook of Drug Design and Development (2ª Ed. 1996) en las págs. 152-191.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición ácida o sales de adición básica convencionales que mantienen la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se forman a partir de los ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, o bases orgánicas o inorgánicas adecuadas. Ejemplos de sales de adición ácida incluyen aquellas derivadas a partir

de ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellas derivadas a partir de ácidos orgánicos como el ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Ejemplos de sales de adición básica incluyen aquellas derivadas a partir de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir un fármaco) a una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos para obtener una mejora de la estabilidad física y química, higroscopicidad, plasticidad y solubilidad de los compuestos. Véase por ejemplo, H. Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª Ed. 1995) en las págs. 196 y 1456-1457.

"Farmacéuticamente aceptable," como en transportador, excipiente, etc., farmacéuticamente aceptable, significa farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al cual se le administra el compuesto en particular.

"Substituido" significa que la sustitución puede aparecer en una o más posiciones y, a menos que se indique de otro modo, que los sustituyentes en cada punto de substitución se han seleccionado de forma independiente de entre las opciones especificadas.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una

cantidad de al menos un compuesto designado, que inhibe la proliferación y/o evita la diferenciación de una célula tumoral humana, lo que incluye las líneas de células tumorales humanas, de forma significativa.

Los compuestos de la presente invención como se ejemplifican, muestran de forma ventajosa unas CI_{50} de entre alrededor de 1 nM a alrededor de 1000 nM.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos une compuesto de fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los métodos generales para la preparación de compuestos de fórmula (I) se proporcionan en los esquemas 1, 2, 3 y 4 en los que, a menos que se indique explícitamente de otro modo, todos los sustituyentes (X_1, X_2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6) tienen los significados que se han dado anteriormente.

Brevemente, el proceso involucra la formación de imidazolina (V) bien mediante la condensación de una 1,2-diamina tetrasustituida (II) con un ácido aromático (III) para formar un derivado monoamida (IV) seguido de una ciclodeshidratación (método 1, esquema 1), o bien mediante la reacción de una 1,2-diamina tetrasustituida (II) con un éster aromático (VI) en presencia de un trialquilaluminio (método 2, esquema 2).

La imidazolina (V) se hace reaccionar con fosgeno para formar cloruro de carbamoilo (VII), que entonces se hace reaccionar con aminas con la fórmula general RaRbNH para

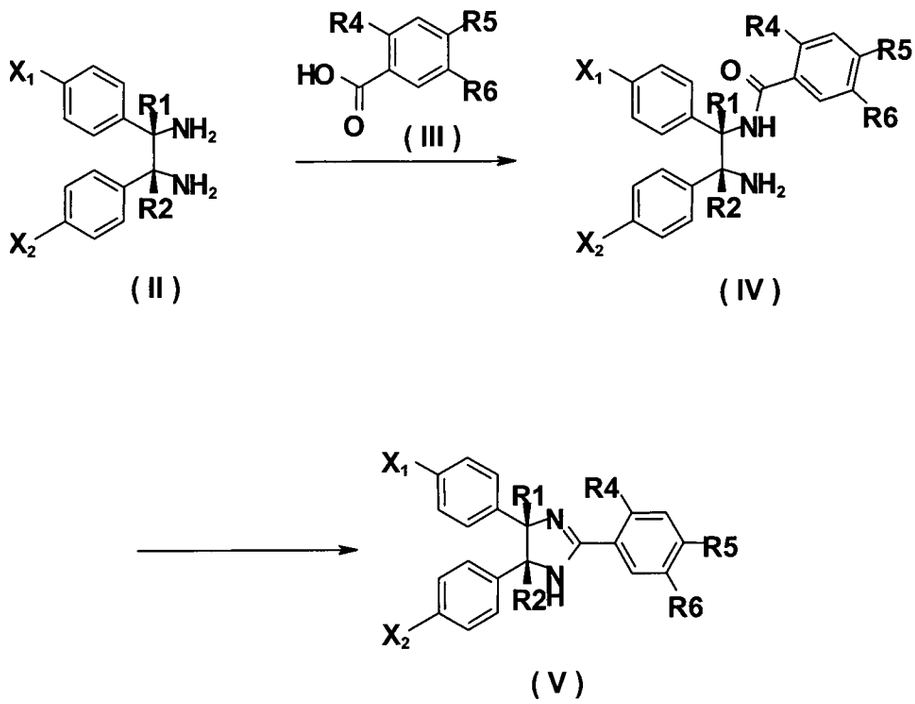
formar los correspondientes derivados urea de fórmula (I), por tanto, dichos derivados en los que R^3 es un grupo -C(O)-R^7, y R^7 tiene el significado de acuerdo con los párrafos de ii) a vi) definidos anteriormente (ruta (A) del esquema 3).

La imidazolina (V) también puede hacerse reaccionar con cloruros ácidos de fórmula (VIII) en presencia de una base como la trietilamina para formar los correspondientes derivados amida de fórmula (I), por tanto aquellos derivados en los que R^3 es un grupo -C(O)-R^7, y R^7 tiene el significado de acuerdo con el párrafo i) definido anteriormente (ruta (B) del esquema 3).

La estereoquímica absoluta del enantiómero activo de (I) se determina en base a la estructura cristalina de su complejo con la MDM2 humana (véase Vassilev, L. *et al.* *Science* **2004**, *303*, 844-848).

Obtención de imidazolinas

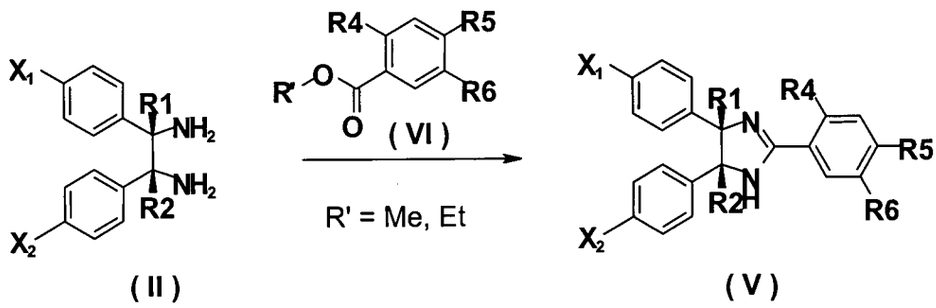
Método 1: diaminas con ácidos



Esquema 1

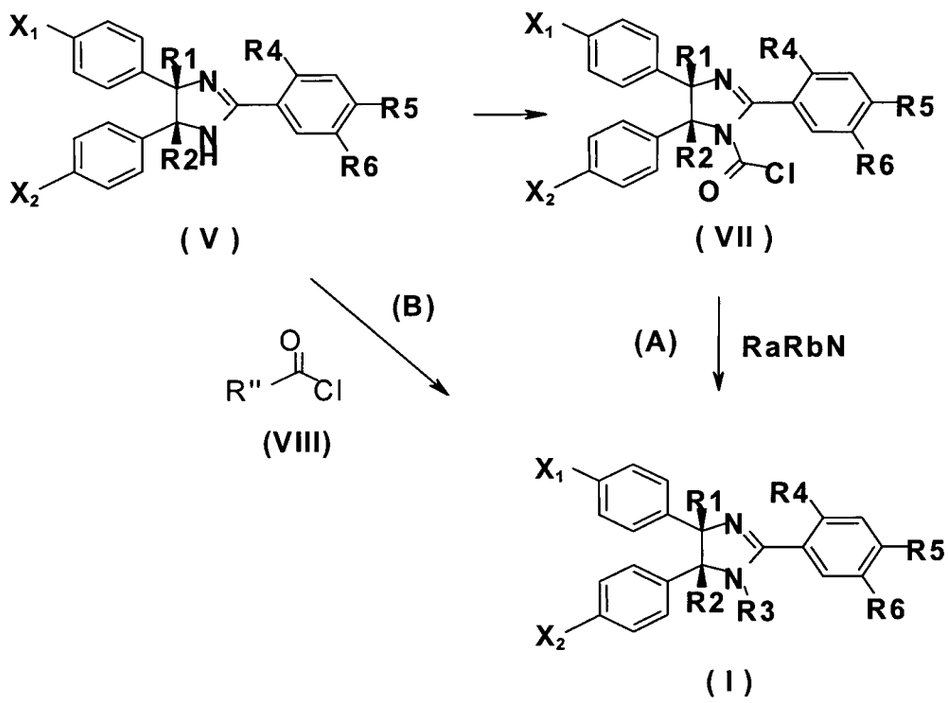
77

Método 2: diaminas con ésteres



Esquema 2

Derivación de las imidazolinas



Esquema 3

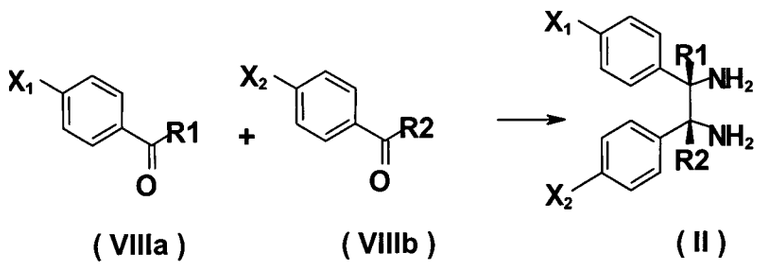
El grupo RaRbNH en el esquema 3 significa una amina primaria o secundaria (también cíclica) de acuerdo con las definiciones de R^7, párrafos de ii) a vi), respectivamente.

El grupo R'' en la fórmula (VIII) del esquema 3 es un grupo de acuerdo con el párrafo i) de R^7 como se ha definido anteriormente.

Obtención de los intermediarios diamina

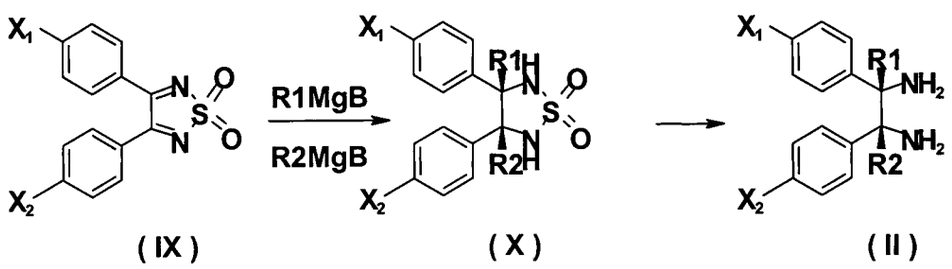
Los intermediarios diamina se prepararon bien mediante un acoplamiento reductivo de las iminas a través del proceso descrito por Volckaerts [B. Bracke, E. Volckaerts, A. T. H. Lenstra, H. J. Geise, H. J., Bulletin des Societes Chimiques Belges, 1990, 99, 797-801.] (método 3) o mediante la reacción de 1,2,5-tiadiazol-1,1-dióxidos con reactivos de Grignard a través de un proceso descrito por Pansare [S. V. Pansare, A. N. Rai, S. N. Kate, Synlett, 1998, 623-624] (método 4).

Método 3:



Esquema 4

Método 4:



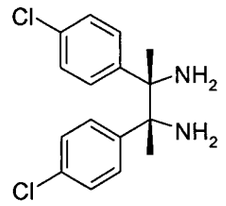
Esquema 5

Los siguientes ejemplos y referencias se proporcionan para ayudar a una mejor comprensión de la presente invención, cuyo alcance real se expresa en las reivindicaciones anexas.

General: En los ejemplos las temperaturas se indican en grados C. En los datos de espectros de masa, los valores se dan como ion MH+/Z obtenidos en modo positivo, medidos por electropulverización en un espectrómetro de masas Micromass Platform II.

Ejemplo 1

meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina

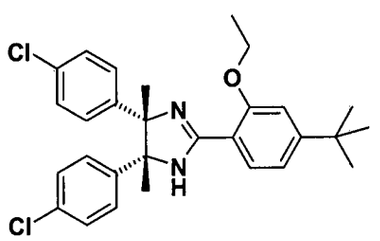


Una mezcla de 15,0 g (97,3 mmol) de tricloruro de titanio y 480 mL de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón se enfrió hasta -15°C y entonces se añadieron gota a gota 48,64 mL de una solución de hidruro de litio aluminio 1 M en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 10 min y entonces se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron simultáneamente unas soluciones de 50 mL de amonio en 192 mL de tetrahidrofurano y 15,04 g (97,3 mmol) de 4-cloroacetofenona en 240 mL de tetrahidrofurano a lo largo de 40 min. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente, entonces se enfrió hasta 0°C y se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, después se basificó mediante la adición de una solución de hidróxido sódico 2 M y se extrajo con diclorometano. Esta última fase de diclorometano se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4,64 g de 2,3-bis-(4-

clorofenil)-2,3-butanodiamina como una mezcla de isómeros *meso* y dl. Este material se utilizó sin posterior purificación en las subsiguientes reacciones.

Ejemplo 2

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol.



Método 1:

Una mezcla de *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (70 mg, 0,226 mmol, ejemplo 1) y trietilamina (62 uL, 0,226 mmol) en 2 mL de diclorometano se hizo reaccionar con 0,225 mmol de cloruro de 4-(*terc*-butil)-2-etoxi-benzoilo (preparado a partir de una reacción de 0,225 mmol de ácido 4-(*terc*-butil)-2-etoxi-benzoico y 0,34 mmol de cloruro de oxalilo) durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre una solución de bicarbonato sódico al 10% y diclorometano. El extracto de diclorometano se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar la mezcla de amida cruda. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo (3:1) proporcionó 20 mg de *N*-[2-amino-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-1-metil-propil]-4-(*terc*-butil)-2-etoxi-benzamida. El intermediario se sometió a reflujo en argón con 0,5 mg de ácido toluensulfónico monohidrato y 7 mL de to-

lueno durante 3,5 h, luego se enfrió, se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, seguido de acetato de etilo-metanol (95:5) proporcionó 9,5 mg de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol. LR-MS: 495,0 [$(M+H)^+$]

Método 2:

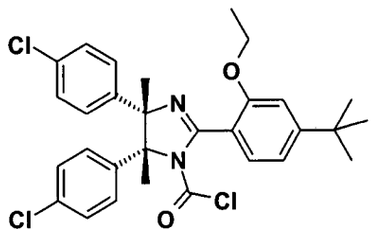
Una solución de *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (2,5 g, 8,08 mmol, ejemplo 1) en 100 mL de tolueno se añadió a una solución de trimetilaluminio (4 mL, solución 2M en tolueno, Aldrich) en 24 mL de tolueno a 0°C. La mezcla se agitó 10 min a 0°C, 20 min a temperatura ambiente y luego se añadió 4-(*terc*-butil)-2-etoxi-benzoato de metilo (2,1 g, 8,9 mmol) en 10 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h, luego se enfrió hasta 0°C y se paró la reacción mediante la adición gota a gota de una solución saturada de tartrato potásico sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico al 10% y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1) proporcionó 710 mg de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-

butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol.

LR-MS: 495,0 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 3

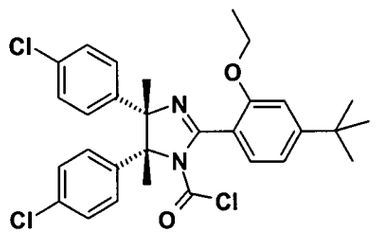
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo



A una solución de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol (710 mg, 1,43 mmol, ejemplo 2) y trietilamina (400 uL, 2,86 mmol) en 12 mL de diclorometano a 0°C se añadieron 1,13 mL de una solución de fosgeno 1,9 M en tolueno (Fluka). Tras agitar durante 30 min la mezcla se recogió en diclorometano y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1) proporcionó 689 mg de cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo como un sólido blanco.

Ejemplo 4

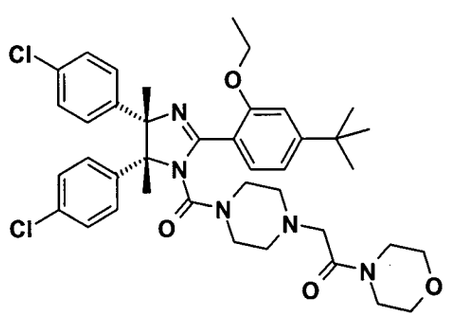
Cloruro de (4S,5R)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo



La separación quiral de cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con acetonitrilo al 15% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título.

Ejemplo 5

(4S,5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperazinil]acetil]-morfolina

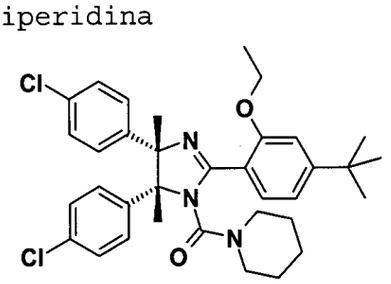


A una solución de cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo (50 mg, 0,09 mmol, ejemplo 4) en 5 mL de diclorometano a 0°C se añadieron trietilamina (165 uL, 1,186 mmol) y 4-(1-piperazinilacetil)-morfolina (20 mg ,0,097 mmol, Oakwood Products). Se permitió que la mezcla reaccionara durante 20 h y entonces se recogió en diclorometano y se lavó sucesiva-

mente con bicarbonato sódico al 10% y agua. La fase de diclorometano se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-metanol (95:5) proporcionó 55,4 mg de *rac*-(4S*,5R*)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperazinil]acetil]-morfolina. La separación de los enantiómeros mediante HPLC quiral dio lugar 24 mg de (4S,5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperazinil]acetil]-morfolina. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{50}N_5O_4Cl_2$ [(M+H)$^+$] 734,3235, observado 734,3237.

Ejemplo 6

(4S,5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperidina



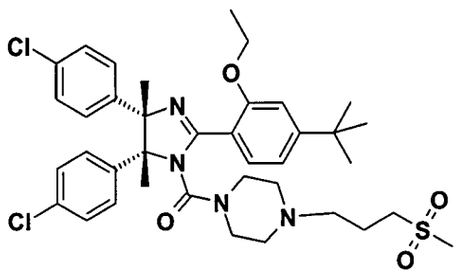
De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo (50 mg, 0,09 mmol) con piperidina (Aldrich) para proporcionar 24 mg del compuesto del título tras la separación quiral. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{35}H_{42}N_3O_2Cl_2$ [(M+H)$^+$] 606,2649, observado

85

606,2650.

Ejemplo 7

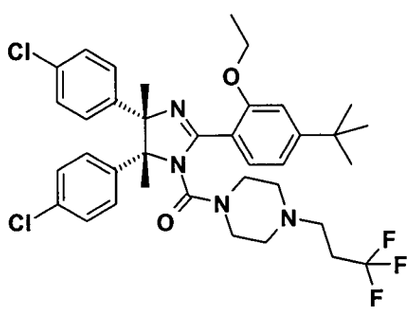
(4S,5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo (50 mg, 0,09 mmol) con 4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina (0,09 mmol, preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, *WO* 2005110996) para proporcionar 24 mg del compuesto del título tras la separación quiral. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{49}N_4O_4SCl_2$ [(M+H)$^+$] 727,2846, observado 727,2846.

Ejemplo 8

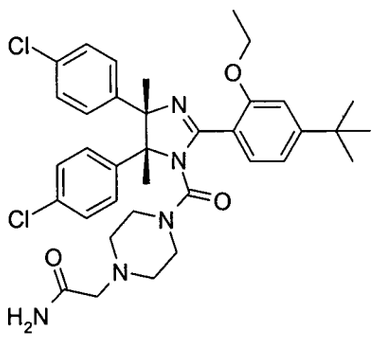
(4S,5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3,3,3-trifluoropropil]-piperazina



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo (50 mg, 0,09 mmol) con 4-[3-(metilsulfonil)-propil]-piperazina (0,09 mmol, preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar 38 mg del compuesto del título tras la separación quiral. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{44}N_4O_2F_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 727,2846, observado 727,2846.

Ejemplo 9

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-Butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida

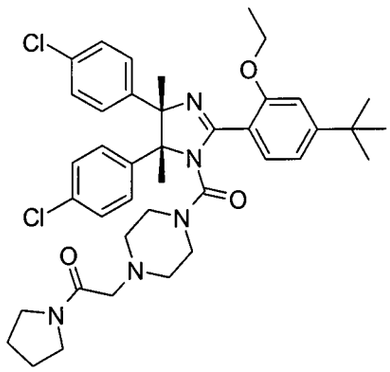


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{44}N_5O_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 664,2816, observado 664,2810.

Ejemplo 10

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-

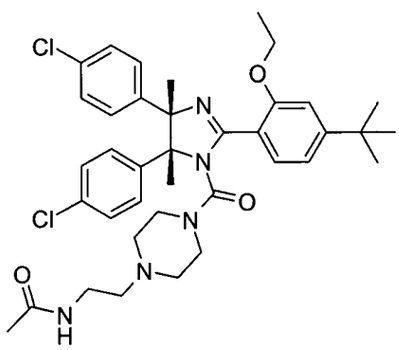
carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{50}N_5O_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 718,3285, observado 718,3286.

Ejemplo 11

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

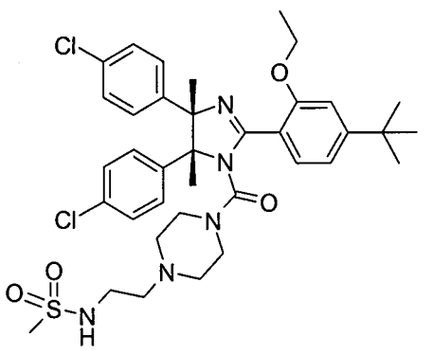


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con diclorhidrato

de N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{48}N_5O_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 692,3129, observado 692,3125.

Ejemplo 12

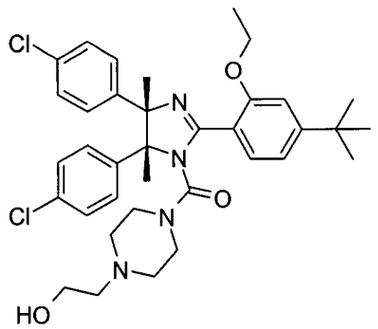
N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con diclorhidrato de N-(2-piperazin-1-il-etil)-metanosulfonamida (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{48}N_5O_4SCl_2$ [$(M+H)^+$] 782,2799, observado 782,2787.

Ejemplo 13

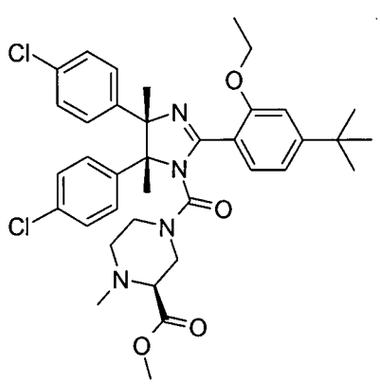
[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con 2-piperazin-1-il-etanol (Chemical Dynamics) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{45}N_4O_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 651,2863, observado 651,2863.

Ejemplo 14

(S)-4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-1-metil-piperazina-2-carboxilato de metilo

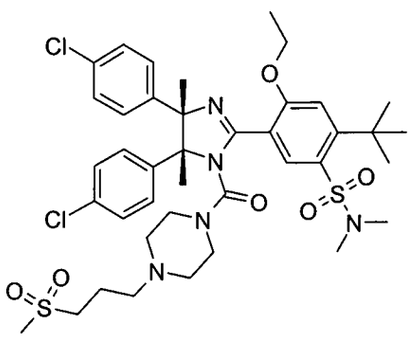


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con (S)-1-metil-piperazina-2-carboxilato de metilo (Aldrich) para propor-

cionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{45}N_4O_4Cl_2$ [$(M+H)^+$] 679,2813, observado 679,2805.

Ejemplo 15

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metano-sulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-2-*terc*-butil-4-etoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida



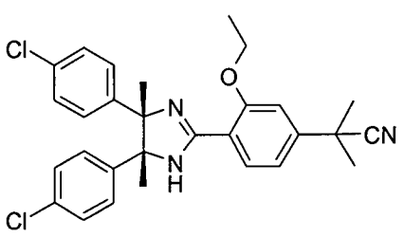
De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butano-diamina (ejemplo 1) con 4-*terc*-butil-5-dimetilsulfamoil-2-etoxi-benzoato de metilo (preparado de forma análoga a como se describe en el ejemplo 43) en presencia de trimetilaluminio para proporcionar *rac*-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-*terc*-butil-4-etoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-*terc*-butil-4-etoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-dimetilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

imidazol-1-carbonilo. El cloruro de carbamoilo entonces se hizo reaccionar con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{53}N_5O_6S_2Cl_2$ $[(M+H)^+]$ 834,2887, observado 834,2878.

Ejemplo 16

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

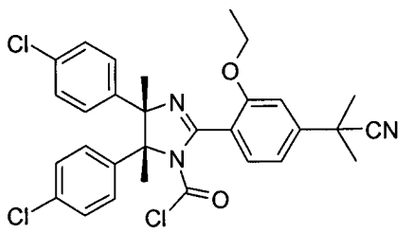


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 4-(cianodimetil-metil)-2-etoxibenzoato de metilo (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título. LR-MS: 506,0 $[(M+H)^+]$

Ejemplo 17

Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-

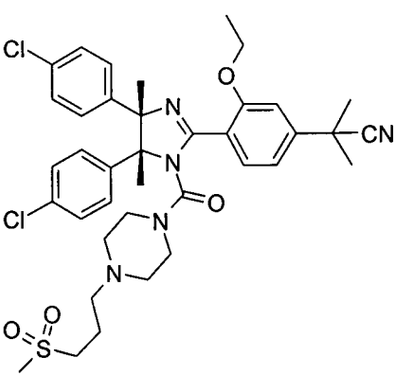
dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, 2-{4-[*rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-2-metil-propionitrilo (ejemplo 17) reaccionó con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 18

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

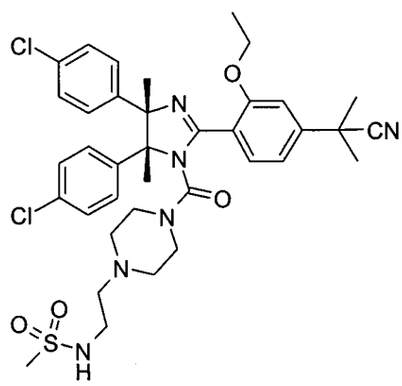


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como

se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrument Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). LR-MS: 738,0 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 19

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

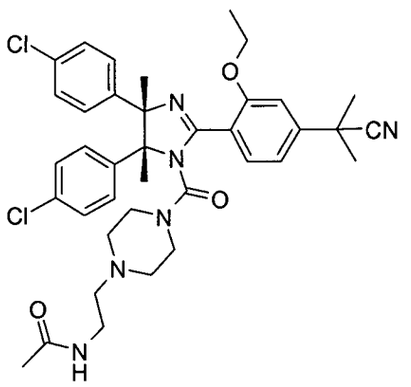


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de N-(2-piperazin-1-il-etil)-metanosulfonamida (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar,

eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). LR-MS: 739,3 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 20

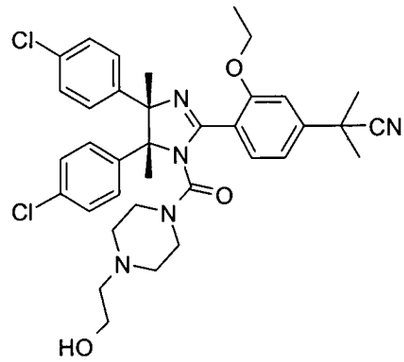
N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etil]-acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). LR-MS: 703,3 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 21

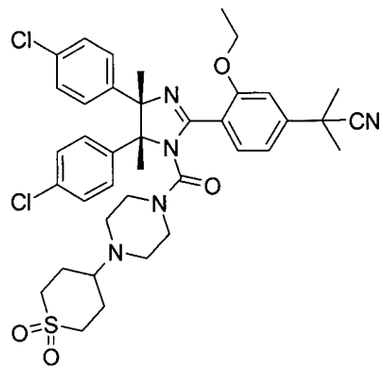
2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazin-1-il-etanol (Chemical Dynamics) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). LR-MS: 662,2 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 22

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



A una solución agitada de tetrahidrotiopiran-4-ona (5,30 g, 43,1 mmol, Aldrich) en 50 mL de acetato de etilo se añadió gota a gota ácido peracético al 32% (24 g, 110 mmol) a una tasa que evite el reflujo. Tras la adición, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se filtró para proporcionar 1,1-dioxo-tetrahidro-tiopiran-4-ona como un sólido blanco (5,69 g, 89%).

Se disolvió tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (6 g, 40,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (250 mL) con ayuda de calor. Cuando la temperatura volvió a temperatura ambiente, se añadieron 1-Boc-piperazina (7,62 g, 41 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (17,01 g, 56,7 mmol) seguido de ácido acético glacial (2,4 g, 41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se detuvo con agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se purificó mediante cromatografía flash (aparato de ISCO, gel de sílice, eluyendo con metanol-acetato de etilo al 2-7% en un periodo de 30 min) para proporcionar 4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanco (9,3 g, 69%). LR-MS: 334 [$(M+H)^+$]

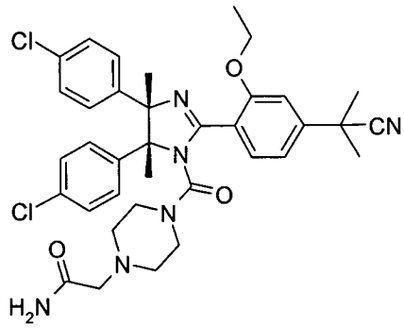
A una solución agitada de 4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,02 g, 25 mmol) en metanol a 45°C (150 mL) se añadió ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (100 mmol, 25 mL, Al-

drich). La mezcla se agitó a 45°C durante 7 h hasta que una cromatografía en capa fina (metanol al 5% en acetato de etilo) indicó que la reacción se había completado. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar diclorhidrato de 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina como un sólido blanco (7,24 g, 99,5%). LR-MS: 218 [$(M+H)^+$]

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). LR-MS: 749,63 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 23

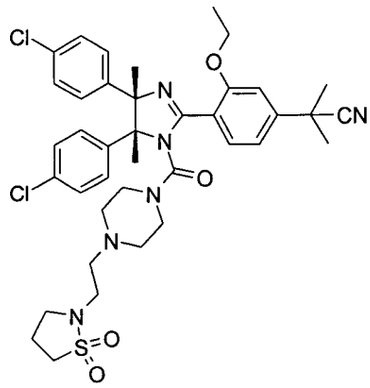
2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). LR-MS: 675,2 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 24

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



A una solución agitada de 1-Boc-4-(2-aminoetil)-piperazina (1,26 g, 6,8 mmol, Aldrich) y trietilamina (1 mL) en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió lentamente cloruro de 3-cloro-propilsulfonilo (0,68 mL, 6,94 mmol, Aldrich) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y la reacción se detuvo con agua. Ésta se extrajo con acetato de etilo y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-[2-(3-cloro-propan-1-sulfonilamino)-etil]-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Este se recogió en tetrahidrofurano (20 mL), se añadieron carbonato de cesio (500 mg) y yoduro sódico (80 mg), y la mezcla se agitó a reflujo toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Ésta se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL), y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2,01 g de 4-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido. LR-MS: 334 [$(M+H)^+$]

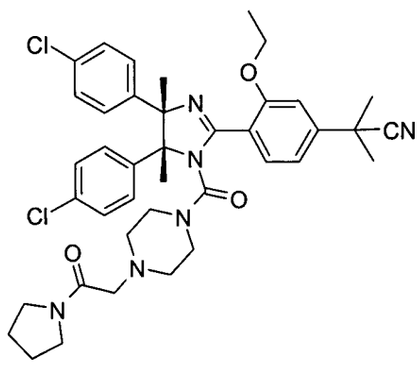
El 4-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,01 g) se trató con ácido trifluoroacético al 30% en diclorometano (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2,46 g de trifluoroacetato de 1-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-

etil]-piperazina como un sólido. LR-MS: 234 [(M+H)$^+$]

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con trifluoroacetato de 1-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). LR-MS: 765,0 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 25

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

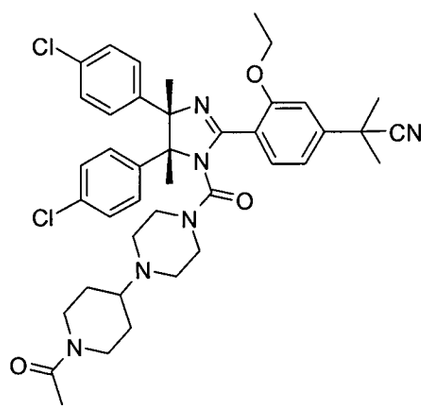


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich) para proporcionar el

compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 20% en dióxido de carbono). LR-MS: 729,4 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 26

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



Se combinaron N-*terc*-butoxicarbonil-piperazina (1,86 g, 10 mmol, Lancaster), N-Fmoc-4-oxo-piperidina (3,21 g, 10 mmol, Aldrich) y isopropóxido de titanio (IV) (3,72 mL, Aldrich), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añadió alcohol etílico (10 mL) seguido de cianoborohidruro sódico (0,47 g, 7,48 mmol, Aldrich), y la mezcla se agitó toda la noche. Se añadió agua (2 mL) y la mezcla se filtró. El sólido se lavó con alcohol etílico y el filtrado se combinó. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (Aparato ISCO, gel de sílice, eluyendo con acetato de

etilo al 20% en hexano durante un periodo de 30 min) para proporcionar 4-(1-Fmoc-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como una espuma blanca (1,02 g).

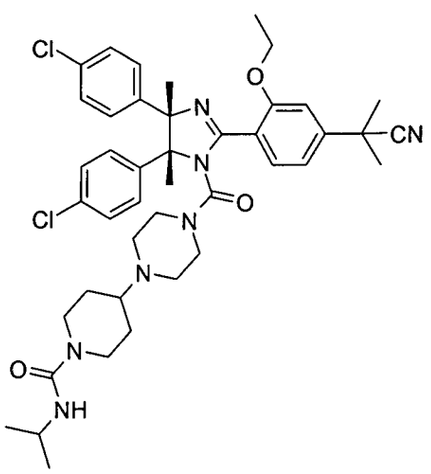
El 4-(1-Fmoc-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,3 g, 0,61 mmol) se agitó con piperidina al 20% en cloruro de metileno durante 40 min. La mezcla se concentró hasta la sequedad para proporcionar 4-piperidin-4-il-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Entonces éste se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), y se añadieron trietilamina (308 mg, 3,05 mmol) y anhídrido acético (86 mg, 0,9 mmol), respectivamente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 h, se añadieron agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Éste se disolvió en cloruro de metileno (7 mL), se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y el solvente se eliminó. El residuo se trituró con dietil éter y el solvente se eliminó para proporcionar trifluoroacetato de 1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etanona como una espuma amarillo claro (151 mg, 76%). LR-MS: 212 [$(M+H)^+$]

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-

dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con trifluoroacetato de 1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etanona para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). LR-MS: 743,4 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 27

Isopropilamida del ácido 4-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-piperidina-1-carboxílico



A una solución de 4-piperidin-4-il-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (108 mg, 0,4 mmol, ejemplo 27) en diclorometano (2 mL) se añadió isotiocianato de isopropilo. La mezcla se agitó durante 1 h y la reacción se detuvo con agua. Tras el procesado acuoso con agua y diclorometano, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el

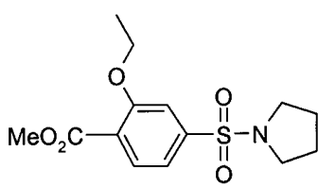
filtrado se concentró para proporcionar 4-(1-isopropil-carbamoil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite viscoso.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 27, el 4-(1-isopropilcarbamoil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se trató con ácido trifluoroacético para proporcionar trifluoroacetato de isopropilamida del ácido 4-piperazin-1-il-piperidina-1-carboxílico como un sólido amarillo. LR-MS: 255 [$(M+H)^+$]

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con trifluoroacetato de isopropilamida del ácido 4-piperazin-1-il-piperidina-1-carboxílico para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). LR-MS: 786,0 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 28

2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzoato de metilo



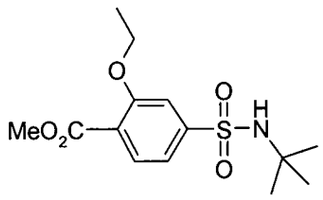
Se recogió ácido 2-Etoxi-4-tiol-benzoico (1,6 g, 8,08 mmol, preparado de acuerdo con Robertson, D. *et al.*, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 717-727) en metanol (80 mL) y se enfrió

hasta 0°C. Se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,2 mL, 16,2 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Con la evaporación de los solventes se consiguió una mezcla de éster metílico de sulfuro y de disulfuro (1,9 g, 100%) como un aceite amarillo, que se utilizó sin una posterior purificación. Este éster de sulfuro/ disulfuro crudo se recogió en ácido acético y se enfrió hasta 0°C. Una pequeña cantidad de tolueno se añadió a la mezcla de reacción para prevenir que la mezcla de reacción se congelara. Se burbujeó gas cloro (Cl_2) en la mezcla de reacción hasta que la cromatografía en capa fina (acetato de etilo al 50% en hexanos) mostró que se había consumido el material de partida. Se burbujeó gas argón (Ar) en la mezcla de reacción para eliminar el exceso de cloro. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad al vacío para proporcionar un rendimiento cuantitativo del 4-clorosulfonil-2-etoxi-benzoato de metilo. Éste se recogió en cloruro de metileno anhidro (50 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (8,5 mL, 62 mmol) y pirrolidina (2,7 mL, 32,3 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía flash en columna (40 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15-30% en hexanos) dio lugar a etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzoato de metilo. HR-MS (ES,

m/z) calculado para $C_{14}H_{20}NO_5$ [(M+H)$^+$] 314,1057, observado 314,1056.

Ejemplo 29

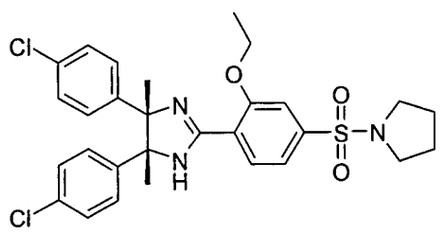
4-*terc*-butilsulfamoil-2-etoxi-benzoato de metilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 29, se hizo reaccionar 4-clorosulfonil-2-etoxi-benzoato de metilo con *terc*-butilamina para proporcionar 4-*terc*-butilsulfamoil-2-etoxi-benzoato de metilo.

Ejemplo 30

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol

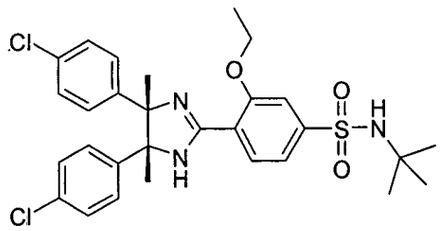


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{29}H_{32}N_3O_3SCl_2$ [(M+H)$^+$] 572,1536, observado 572,1534.

Ejemplo 31

rac-(4S*,5R*)-4-[(4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-*terc*-butil-3-etoxi-benceno-

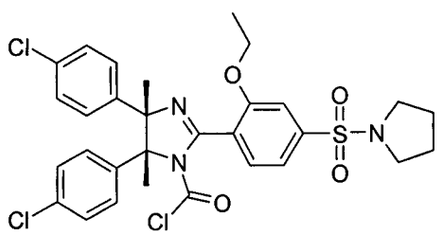
sulfonamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 4-*terc*-butilsulfamoil-2-etoxi-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{29}H_{34}N_3O_3SCl_2$ [$(M+H)^+$] 574,1693, observado 574,1589.

Ejemplo 32

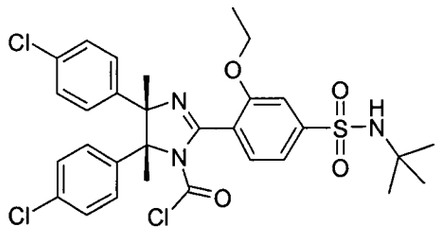
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 31) con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 33

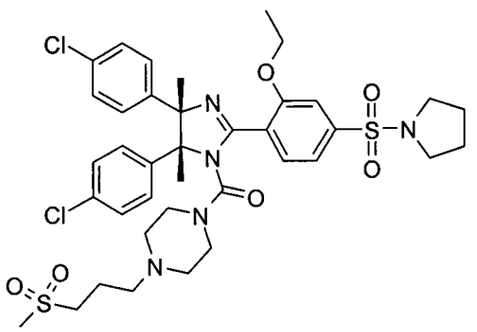
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4-[(4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-*terc*-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida (ejemplo 32) con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 34

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona

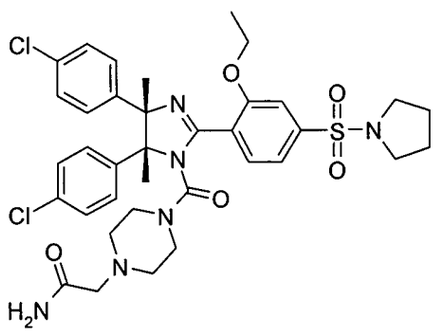


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante

cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{47}N_6O_5S_2Cl_2$ [(M+H)$^+$] 804,2418, observado 804,2413.

Ejemplo 35

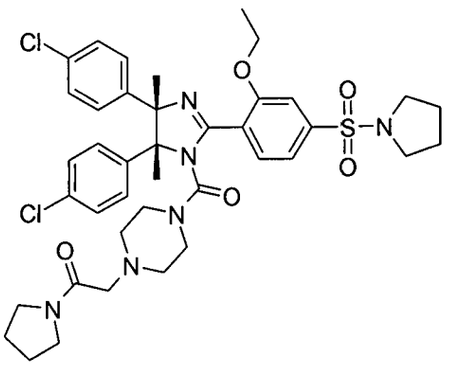
2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/ acetonitrilo 1:1 al 25% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{42}N_6O_5SCl_2$ [(M+H)$^+$] 741,2387, observado 741,2379.

Ejemplo 36

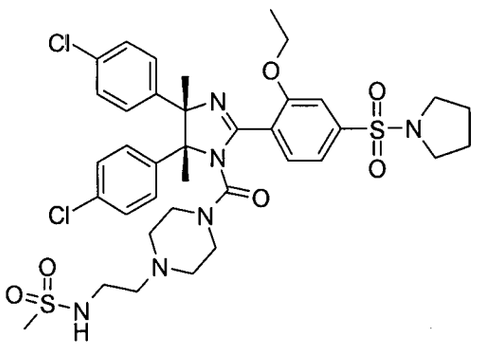
2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/ acetonitrilo 1:1 al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{48}N_6O_5SCl_2$ [$(M+H)^+$] 795,2857, observado 795,2851.

Ejemplo 37

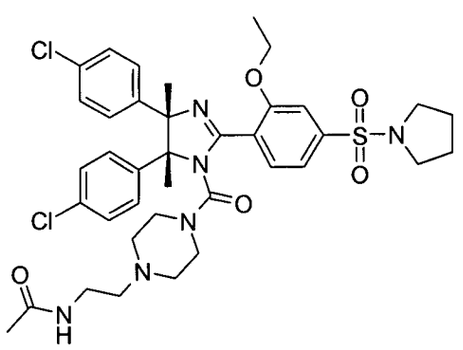
N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de N-(2-piperazin-1-il-etil)-metanosulfonamida (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{46}N_6O_6S_2Cl_2$ [$(M+H)^+$] 805,2370, observado 805,2372.

Ejemplo 38

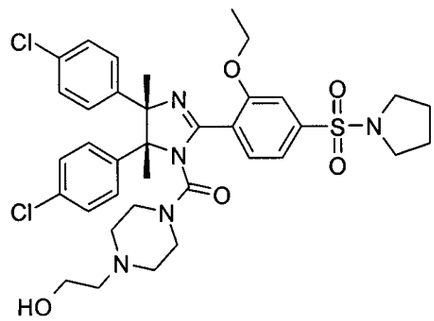
N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etil]-acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{46}N_6O_5SCl_2$ [$(M+H)^+$] 769,2700, observado 769,2697.

Ejemplo 39

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

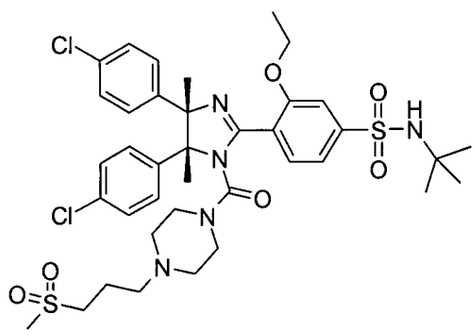


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazin-1-il-etanol (Chemical Dynamics) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enan-

tiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{43}N_5O_5SCl_2$ [(M+H)$^+$] 728,2435, observado 728,2431.

Ejemplo 40

4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida

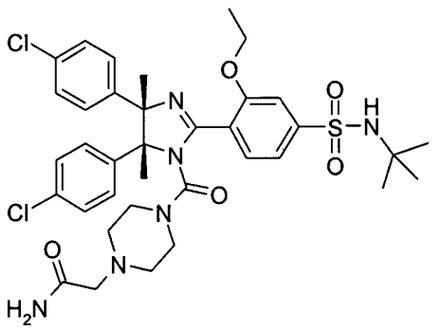


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{49}N_5O_6S_2Cl_2$ [(M+H)$^+$] 806,2574, observado

806,2579.

Ejemplo 41

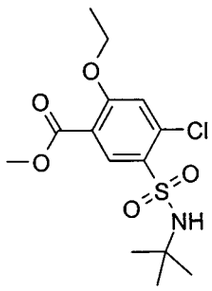
2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{44}N_6O_5SCl_2$ [$(M+H)^+$] 743,2544, observado 743,2538.

Ejemplo 42

5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxibenzoato de metilo



Se disolvió ácido 4-clorosalicílico (15 g, Aldrich, 87,5 mmol) y yoduro de etilo (35,7 g, 230 mmol) en dimetilformamida (400 mL) y la solución se enfrió hasta 0°C (acetona-baño de hielo) con una buena agitación de palas. Se añadió hidruro sódico (10,5 g, Aldrich, al 50% en aceite, 220 mmol) en dos porciones. El frío se eliminó tras 10 min y la reacción se calentó lentamente hasta 30°C y en tal punto el calentamiento se aumentó hasta 50-60°C durante 2 h. La reacción se enfrió y se vertió en agua helada y se extrajo en diclorometano (3 x 500 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta la sequedad para proporcionar 4-cloro-2-etoxibenzoato de etilo.

El 4-cloro-2-etoxibenzoato de etilo (~18 g) se resuspendió en etanol (500 mL). Éste se trató con hidróxido potásico (200 mL, solución 2 M) y se sometió a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió y se vertió en ácido clorhídrico acuoso frío (300 mL, solución 3 M) y se extrajo en diclorometano (3 x 500 mL). El diclorometano se lavó con agua (500 mL) y se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta la sequedad para proporcionar ácido 4-cloro-2-etoxi-benzoico como un sólido.

Se añadió ácido 4-cloro-2-etoxibenzoico (9,4 g, 47 mmol) en varias porciones a ácido clorosulfónico frío (55 mL, Aldrich) agitando a 0-10°C, y la solución resultante se calentó a ~60°C durante 2 h. La solución oscura resultante se vertió en hielo (800 g), y entonces se añadieron 500 mL de diclorometano. Tras agitar durante 15 min, las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con 200 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron a su vez con salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron a temperatura ambiente. La cristalización a partir de éter/ hexano dio lugar a 3,4 g de ácido 4-cloro-5-clorosulfonil-2-etoxibenzoico.

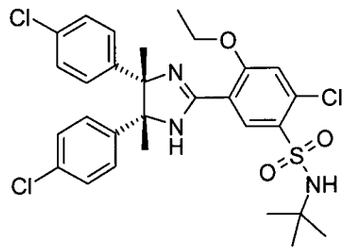
Una solución de ácido 4-cloro-6-clorosulfonil-2-etoxibenzoico (1,0 g, 3,34 mmol) y *terc*-butilamina (2,0 mL) en 20 mL de tetrahidrofurano se sometió a reflujo durante 4 h y se concentró. El residuo en agua se acidificó y se extrajo con éter, el extracto se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. La precipitación a partir de éter/ hexano proporcionó 0,8 g de ácido 5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxibenzoico crudo.

Se trató el ácido 5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxibenzoico (0,8 g, 24 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano con diazometano (15 mL, ~2-3 M en éter, preparado a partir de N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida, Aldrich) a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano) para proporcionar 0,45 g de 5-*terc*-

butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxibenzoato de metilo como un sólido.

Ejemplo 43

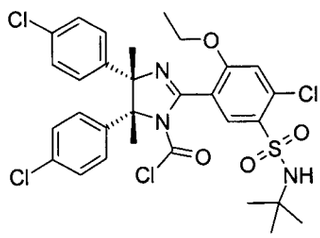
rac-(4S*,5R*)-5-[4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) con 5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxibenzoato de metilo (ejemplo 43) en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{29}H_{33}N_3O_3SCl_3$ [$(M+H)^+$] 608,1303, observado 608,1300.

Ejemplo 44

Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil--4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo

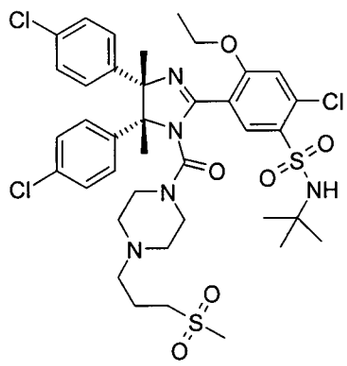


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-5-[4,5-bis-(4-clorofenil)-

4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibenceno-sulfonamida (ejemplo 44) con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 45

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida

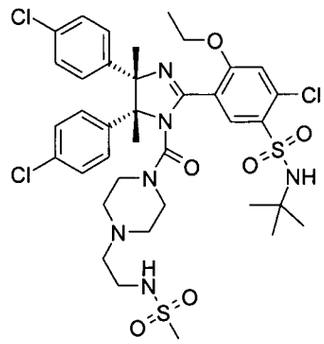


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (260 mg, 0,39 mmol, ejemplo 45) y trietilamina (350 mg, 3,34 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (110 mg, 0,39 mmol, preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*)

calculado para $C_{38}H_{49}N_5O_6S_2Cl_3$ [(M+H)$^+$] 840,2185, observado 840,2179

Ejemplo 46

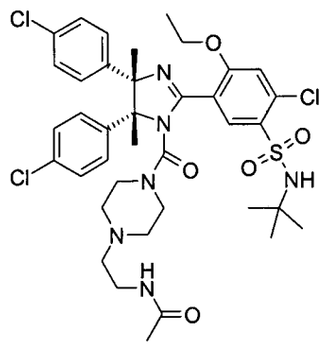
5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-metanosulfonilaminoetil)piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con diclorhidrato de N-(2-piperazin-1-il-etil)-metanosulfonamida (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{48}N_6O_6S_2Cl_3$ [(M+H)$^+$] 841,2137, observado 841,2129.

Ejemplo 47

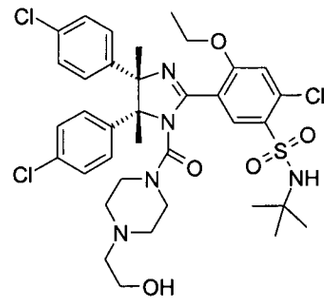
N-{(4S,5R)-(2-{4-[2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}etil)acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con diclorhidrato de N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{48}N_6O_5SCl_3$ [$(M+H)^+$] 805,2460, observado 805,2467.

Ejemplo 48

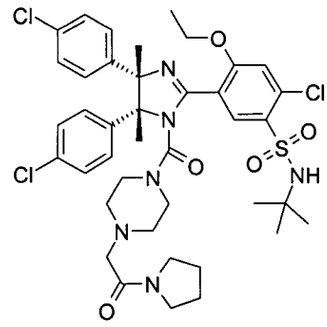
5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con 2-piperazin-1-il-etanol (Chemical Dynamics) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{45}N_5O_5SCl_3$ [$(M+H)^+$] 764,2202, observado 764,2198.

Ejemplo 49

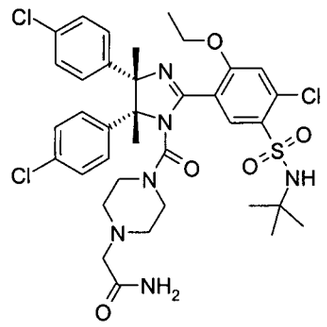
5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OJ-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 15% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{50}N_6O_5SCl_3$ [$(M+H)^+$] 831,2624, observado 831,2625.

Ejemplo 50

2-{4-[(4S,5R)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida

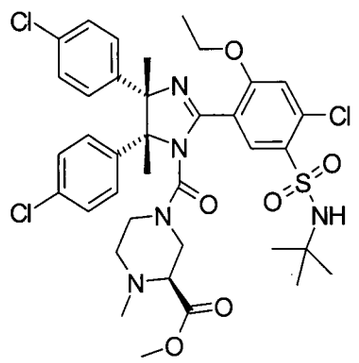


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separa-

ron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con acetonitrilo/ etanol 1:1 al 25% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{44}N_6O_5SCl_3$ [(M+H)$^+$] 777,2154, observado 777,2146.

Ejemplo 51

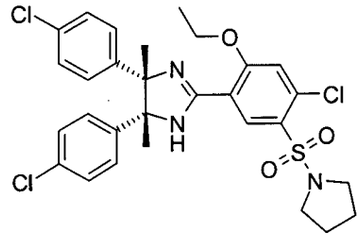
(S)-4-[(4S,5R)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-1-metilpiperazina-2-carboxilato de metilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con (S)-1-metil-piperazina-2-carboxilato de metilo para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{45}N_5O_6SCl_3$ [(M+H)$^+$] 792,2151, observado 792,2148.

Ejemplo 52

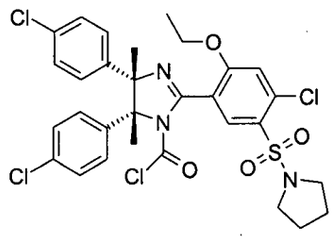
rac-(4S*,5R*)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) con 4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoato de metilo (preparado de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 43) en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{29}H_{33}N_3O_3SCl_3$ [$(M+H)^+$] 608,1303, observado 608,1300.

Ejemplo 53

Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-[-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo

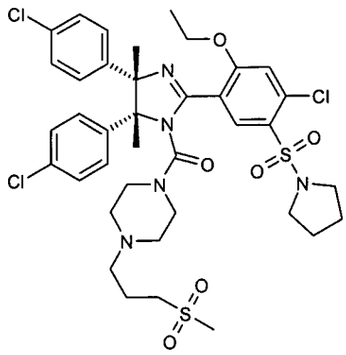


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 53) con fosgeno en

presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 54

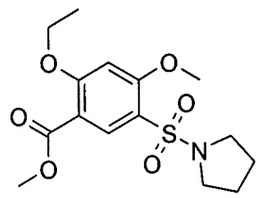
5-{(4S,5R)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 54) con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{47}N_5O_6S_2Cl_3$ [$(M+H)^+$] 838,2028, observado 838,2025.

Ejemplo 55

2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoato de metilo



Se disolvieron ácido 4-metoxisalicílico (10 g, 59 mmol, Aldrich) y yoduro de etilo (23,2 g, 150 mmol, Aldrich) en dimetilformamida (300 mL) y la solución se enfrió hasta 0°C (baño de hielo) con una buena agitación con paletas. Se añadió hidruro sódico (6,2 g, 130 mmol, al 50% en aceite mineral, Aldrich) en dos porciones. Se retiró el baño de hielo tras 10 min, y la reacción se calentó lentamente hasta 30°C y en este momento se aplicó calor hasta aumentar la temperatura hasta 50-60°C. Tras 2 h, la reacción se enfrió y se vertió en agua helada y se extrajo en diclorometano (2 x 500 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 mL), salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se evaporó hasta la sequedad para proporcionar 2-etoxi-4-metoxibenzoato de etilo.

El 2-etoxi-4-metoxibenzoato de etilo (13 g, 58 mmol) se resuspendió en etanol (150 mL). Éste se trató con hidróxido potásico (40 mL, ~4 M) y se sometió a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió y se vertió en ácido clorhídrico acuoso frío (300 mL, 2 M) y se extrajo en diclorometano (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Los

sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se evaporó hasta la sequedad para proporcionar ácido 2-etoxi-4-metoxibenzoico (9,5 g, sólido blanco).

Se añadió en porciones ácido 2-etoxi-4-metoxibenzoico (9,5 g, 48,5 mmol) a ácido clorosulfónico frío (60 mL, Aldrich) en agitación de -3 a 0°C (baño de hielo-acetona) a lo largo de 15 min y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se calentó hasta 60-65°C durante 40 min. La solución oscura resultante se vertió cuidadosamente con agitación en un gran exceso de hielo y entonces se añadieron 500 mL de diclorometano. Tras agitar durante 15 min, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 250 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se evaporó hasta un pequeño volumen. Éste se trituró con éter/hexano y se filtró para proporcionar ácido 5-clorosulfonil-2-etoxi-4-metoxibenzoico como un sólido incoloro (13,4 g, 94%).

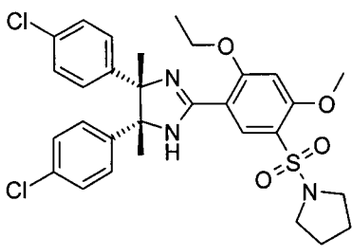
Una solución de ácido 5-clorosulfonil-2-etoxi-4-metoxibenzoico (13 g, 44 mmol) en tetrahidrofurano se enfrió hasta 5°C y se trató con un exceso de solución de diazometano en éter (preparada a partir de N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida, Aldrich), y se agitó durante 10 min. El solvente y el exceso de diazometano se eliminaron mediante evaporación por rotación. El residuo resultante se disolvió en diclorometano, se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se evaporó. Los sólidos se trituraron

con éter/ hexano para proporcionar 13 g de 5-clorosulfonil-2-etoxi-4-metoxi-benzoato de metilo como un sólido incoloro.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 33, se hizo reaccionar 5-clorosulfonil-2-etoxi-4-metoxi-benzoato de metilo con pirrolidina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 56

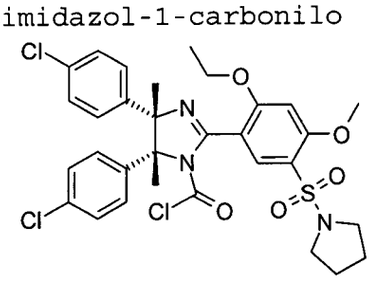
rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título. LR-MS: 602 $(M+H)^+$.

Ejemplo 57

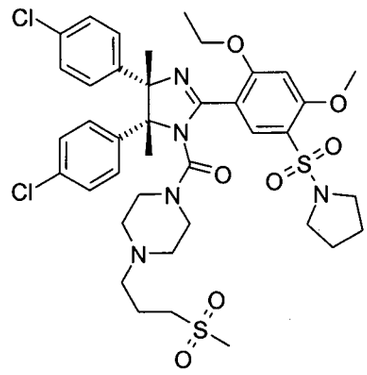
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 58

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona

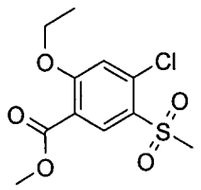


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con di-clorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{39}H_{50}N_5O_7S_2Cl_2$ [$(M+H)^+$]

834,2523, observado 834,2524.

Ejemplo 59

4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-benzoato de metilo



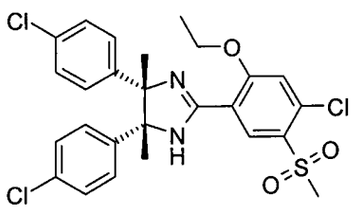
Una solución de bicarbonato sódico (5,0 g, 60 mmol) y sulfito sódico (2,4 g, 19 mmol) en agua (25 mL) a 70-75°C se trató con ácido 4-cloro-5-clorosulfonil-2-etoxi-benzoico (6,2 g, 21 mmol, ejemplo 43) en porciones de acuerdo con el procedimiento descrito por Imamura, S. *et al.* (*Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 397-416). Tras 1 h a 75°C, se añadió cuidadosamente ácido cloroacético (3,0 g, 32 mmol) en tres porciones seguido de una solución de hidróxido sódico acuoso (1,28 g, 32 mmol/4 mL agua) y se agitó a 100°C durante 16 h. Ésta se enfrió, se vertió en ácido clorhídrico 2 N (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x) Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a temperatura ambiente hasta un pequeño volumen. Éste se trituró con éter y se filtró para proporcionar 4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-benzoato de metilo como un sólido incoloro (5,2 g, 89%).

Una solución de ácido 4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonilbenzoico (2,5 g, 9,0 mmol) en tetrahidrofurano se enfrió hasta 5°C, se trató con un exceso de una solución de diazometano en éter (preparada a partir de N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida, Aldrich) y se agitó durante

10 min. El solvente y el exceso de diazometano se eliminaron mediante evaporación por rotación. El residuo resultante se disolvió en diclorometano, se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se evaporó. Los sólidos se trituraron con éter/ hexano para proporcionar 4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-benzoato de metilo (2,1 g, sólidos incoloros).

Ejemplo 60

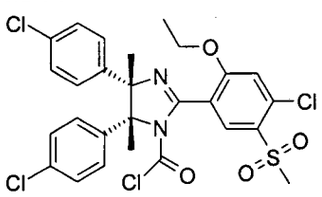
rac-(4S*,5R*)-2-(4-Cloro-2-etoxi-5-metanosulfonilfenil)4,5-bis-(4-clorofenil)4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_3SCl_3$ [(M+H)$^+$] 551,0724, observado 551,0721.

Ejemplo 61

Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-Cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo

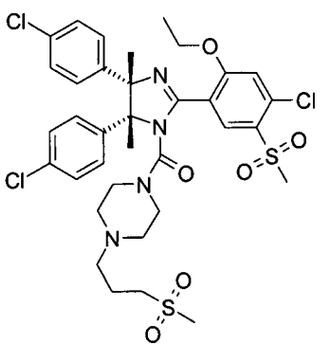


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3,

se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 62

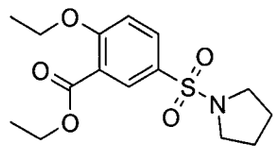
[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de 2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonilfenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/ acetonitrilo 1:1 al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{35}H_{42}N_4O_6S_2Cl_3$ [$(M+H)^+$] 783,1606, observado 783,1596

Ejemplo 63

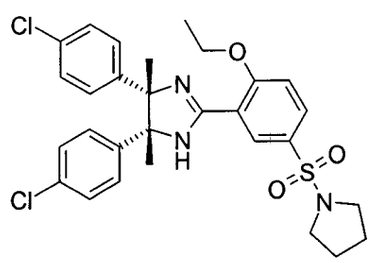
2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoato de etilo



Una solución de ácido 5-clorosulfonil-2-hidroxibenzoico (0,52 g, 2,0 mmol, Matrix Scientific) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con pirrolidina (1,5 g, 21 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 h. Ésta se enfrió y se vertió en ácido clorhídrico acuoso diluido y se extrajo en diclorometano (2 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido. Éste se trituró con éter para proporcionar ácido 2-hidroxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoico como un sólido. Éste se convirtió entonces en 2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoato de etilo de una forma análoga al método descrito en el ejemplo 33.

Ejemplo 64

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol

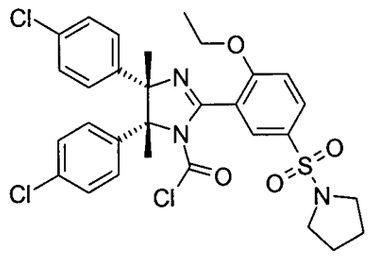


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butano-

diamina con 2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoato de etilo en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 65

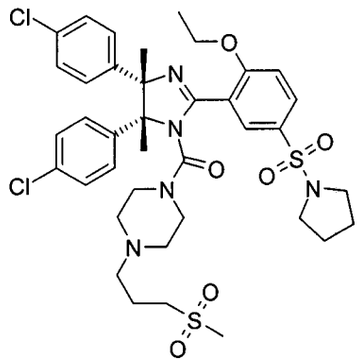
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 66

{(4S,5R)-4,5-Bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona

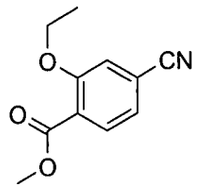


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5,

se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{48}N_5O_6S_2Cl_2$ [$(M+H)^+$] 804,2418, observado 804,2413

Ejemplo 67

4-ciano-2-etoxibenzoato de metilo



Se resuspendió ácido 2-etoxi-4-nitrobenzoico (20 g, 94 mmol, Aldrich) en etanol (170 mL) y se combinó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL). Mientras ésta se agitaba rápidamente, se añadió polvo de hierro (13,3 g, 239 mmol) en porciones. La temperatura se aumentó hasta 80°C durante 1 h. La suspensión fría se filtró a través de Celite, y la pasta se lavó con diclorometano (150 mL). El filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. Un sólido marrón se trituró con diclorometano y se filtró para proporcionar 15 g de ácido 4-amino-2-etoxi-

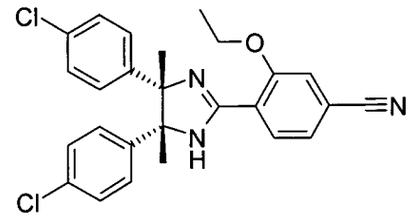
benzoico (88%).

Una suspensión de ácido 4-amino-2-etoxibenzoico (20 g, 110 mmol) en ácido clorhídrico 2 N (200 mL) se agitó bien en frío con un baño de hielo. A ésta se añadió nitrito sódico (7,68 g, 111 mmol) en 22 mL de agua. Tras agitar durante 5 min, se añadió carbonato sódico sólido para ajustar el pH a 9-10. De forma separada, se añadió lentamente cloruro de cobre (14,2 g, 143 mmol) en 200 mL de agua a una solución de cianida sódica ((18,28 g, 371 mmol) en 200 mL de agua a 0-5°C y se agitó durante 2 h. La solución de nitrito fría se añadió lentamente a la solución de cianida y se agitó a 0-5°C durante 15 min, seguido de 25°C durante 2 h. Ésta se filtró y la solución acuosa se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. Ésta se extrajo con acetato de etilo (4 L). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar 19 g de ácido 4-ciano-2-etoxibenzoico crudo.

Se disolvió ácido 4-ciano-2-etoxibenzoico crudo (19 g) en una mezcla de benceno (446 mL) y metanol (111 mL). Se añadió lentamente (trimetilsilil)diazometano (76 mL, 2,0 M en éter, Aldrich) a 0°C y luego a temperatura ambiente. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexano) para proporcionar 4-ciano-2-etoxibenzoato de metilo como un sólido (15,5 g, 74%).

Ejemplo 68

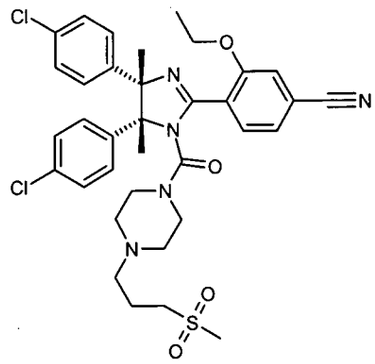
rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-benzonitrilo



Se añadió trimetilaluminio (0,7 mL, 0,14 mmol, 2,0 M en tolueno, Aldrich) en tolueno seco (6 mL). A 0°C, se añadió *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-butano-2,3-diamina (0,28 g, 0,091 mmol) en tolueno (7 mL) a lo largo de 10 min. Ésta se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 4-ciano-2-etoxibenzoato de metilo (0,34 g, 0,166 mmol) resuspendido en tolueno (6 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió, se añadieron 3 mL de sal Rochelle y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo /hexano al 20-50%) dio lugar a 250 mg del compuesto del título.

Ejemplo 69

4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxibenzonitrilo



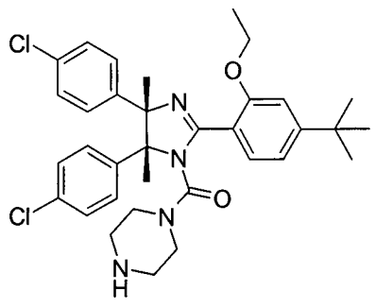
Una solución de *rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-benzonitrilo (190 mg, 0,31 mmol) en diclorometano se enfrió hasta 0°C y se trató con fosgeno (2,5 mL, 0,47 mmol, 1,9 M en tolueno) y trietilamina (0,66 g, 0,65 mmol). Tras 1 h, se añadieron a la reacción las mismas cantidades de fosgeno y trietilamina. Tras 1 h adicional a 0°C, la reacción se desarrolló en agua helada y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite. Éste se purificó mediante un tapón corto de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/ hexano al 20%) para proporcionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciano-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo.

Una solución de cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciano-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (~175 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (10 mL) y trietilamina (0,35 g, 3,34 mmol) a 0°C se trató con 1-(3-metanosulfonilpropil)piperazina (0,11 g, 0,39 mmol, preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) durante 0,5 h. La reacción se lavó con agua fría, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se fil-

tró y se evaporó para proporcionar un sólido. La trituración con éter y la filtración dio lugar al compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{35}H_{40}N_5O_4SCl_2$ [$(M+H)^+$] 696,2173, observado 696,2167.

Ejemplo 70

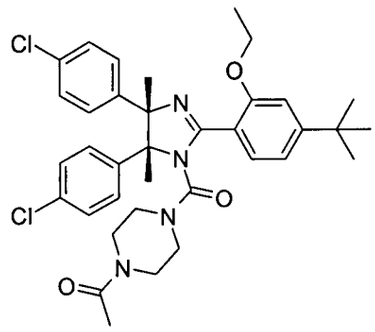
[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{34}H_{41}N_4O_2Cl_2$ [$(M+H)^+$] 607,2601, observado 607,2603.

Ejemplo 71

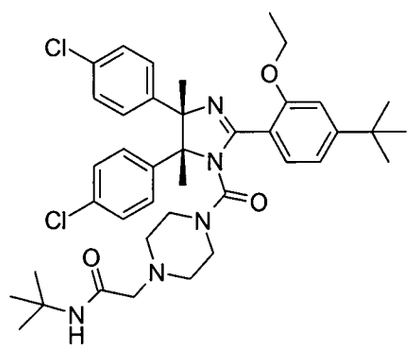
1-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con 1-acetil-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LR-MS: 649,2 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 72

N-*terc*-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

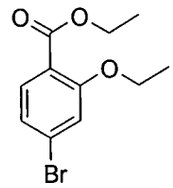


imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con N-*terc*-butil-2-piperazin-1-il-acetamida (Enamine-BB) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 73

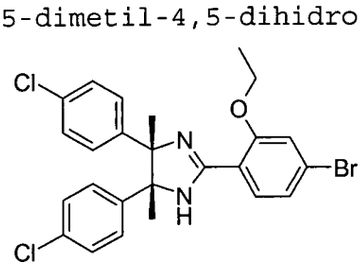
4-bromo-2-etoxi-benzoato de etilo



Se cortó sodio (1,815 g, 78,9 mmol, Aldrich) en trozos pequeños y se añadió a etanol (100 mL). Cuando todos los trozos se disolvieron, la solución clara se añadió a una solución de 4-bromo-2-fluoro-benzoato de etilo (13 g, 52,6 mmol) en etanol (20 mL) enfriada hasta 0°C. Entonces se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se recogió en agua y acetato de etilo-hexanoal 20%. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía flash (120 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano al 10-15%) dio lugar a 4-bromo-2-etoxi-benzoato de etilo como sólidos blancos (11,020 g, 77%).

Ejemplo 74

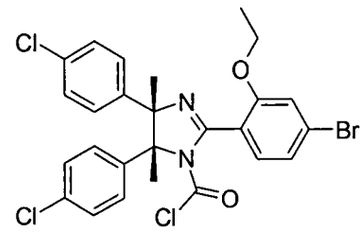
rac-(4S*,5R*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol



A una solución de meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (3 g, ejemplo 1) en tolueno enfriada hasta 0°C, se añadió gota a gota una solución de trimetilaluminio 2 M en tolueno (5,33 mL, 10,66 mmol). Tras la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se retiró el baño de hielo. Tras 30 min, la mezcla se calentó hasta 80-100°C durante alrededor de 30 min antes de enfriarla lentamente de nuevo hasta temperatura ambiente. A temperatura ambiente, se añadió una solución de 4-bromo-2-etoxibenzoato de etilo (3,18 g, 11,64 mmol) en tolueno (10 mL), y la mezcla de reacción amarilla se calentó a reflujo durante 48 h. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadieron solución Rochelle 1 M (~20 mL) y acetato de etilo (~50 mL). La mezcla bifásica se agitó rigurosamente a temperatura ambiente durante 3 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 20 mL), salmuera (1 x 20 mL), y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró hasta la sequedad. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía flash (120 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano al 5-10%, 20%, 40% y luego al 80%) que dio lugar al compuesto del título como una espuma amarillo claro (3,25 g, 65%). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{25}H_{24}N_2OCl_2Br$ [$(M+H)^+$] 517,0444, observado 517,0443.

Ejemplo 75

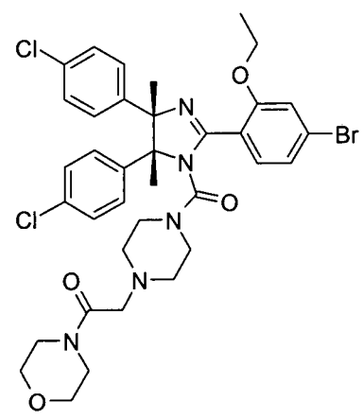
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 76

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

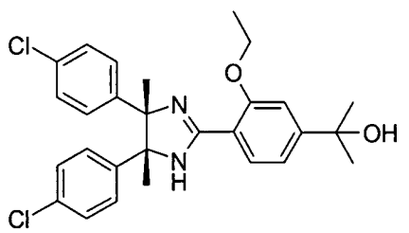


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-

metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{41}N_5O_4Cl_2Br$ [$(M+H)^+$] 756,1714, observado 756,1720.

Ejemplo 77

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-propan-2-ol



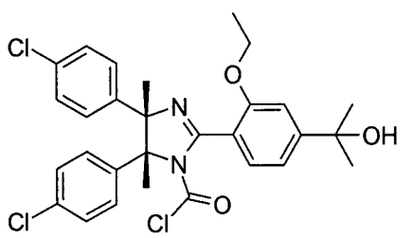
A una solución de n-butil-litio (11,6 mL, 28,95 mmol, solución 2,5 M en hexano, Aldrich) en tetrahidrofurano (50 mL) a -78°C se añadió gota a gota una solución de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol (1,5 g, 2,894 mmol, ejemplo 74) en tetrahidrofurano (50 mL). La mezcla de reacción marrón se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se añadió acetona (2,12 mL, 28,94 mmol) gota a gota. El color cambió a amarillo al final de la adición. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego se detuvo con agua. El baño de hielo se retiró para permitir que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. La reacción se desarrolló con agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo

amarillo. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía flash (120 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 100%, metanol en acetato de etilo al 2-5%) para proporcionar el compuesto del título (702 mg, 49%). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{28}H_{31}N_2O_2Cl_2$ [(M+H)$^+$] 497,1757, observado 497,1758.

También se obtuvo una pequeña cantidad del producto secundario, *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol (187 mg, 15%). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{25}H_{25}N_2OCl_2$ [(M+H)$^+$] 439,1339, observado 439,1339.

Ejemplo 78

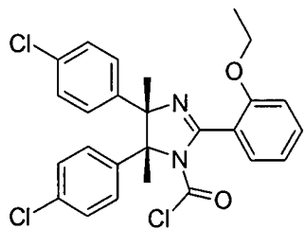
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-propan-2-ol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 79

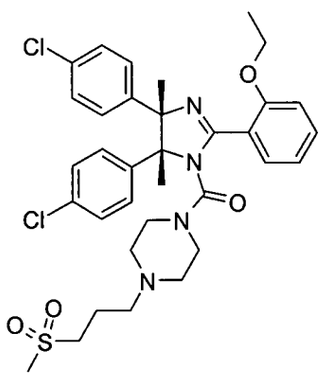
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 80

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

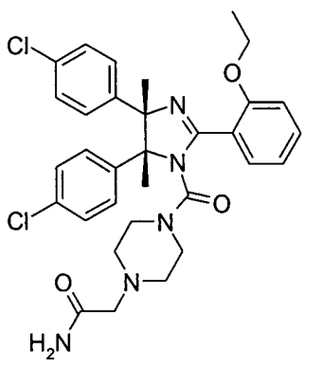


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Dai-

cel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/ acetonitrilo 1:1 al 25% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{34}H_{41}N_4O_4SCl_2$ [(M+H)$^+$] 671,2220, observado 671,2218.

Ejemplo 81

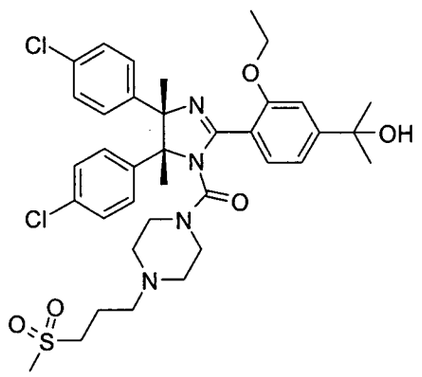
2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/ acetonitrilo 1:1 al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{32}H_{36}N_5O_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 608,2190, observado 608,2190.

Ejemplo 82

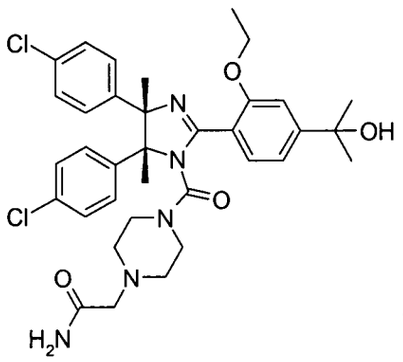
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/ acetonitrilo 1:1 al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{47}N_4O_5SCl_2$ [$(M+H)^+$] 729,2639, observado 729,2634.

Ejemplo 83

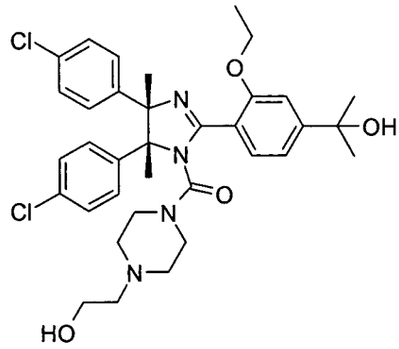
2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/ acetonitrilo 1:1 al 45% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{35}H_{42}N_5O_4Cl_2$ [$(M+H)^+$] 666,2609, observado 666,2606.

Ejemplo 84

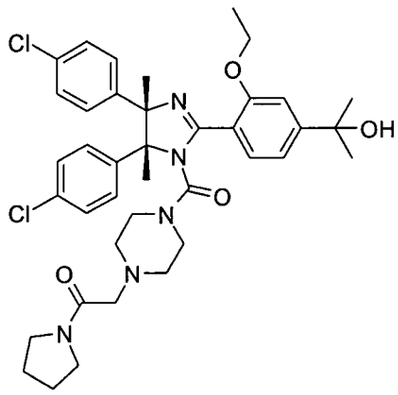
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazin-1-il-etanol (Chemical Dynamics) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{35}H_{43}N_4O_4Cl_2$ [$(M+H)^+$] 653,2656, observado 653,2657.

Ejemplo 85

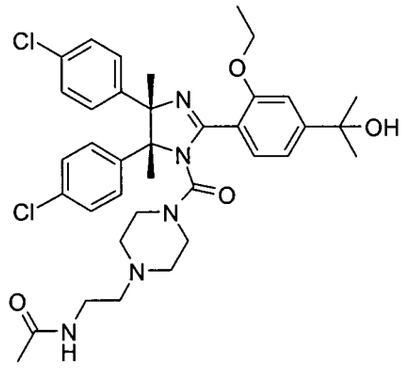
2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{39}H_{48}N_5O_4Cl_2$ [$(M+H)^+$] 720,3078, observado 720,3072.

Ejemplo 86

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

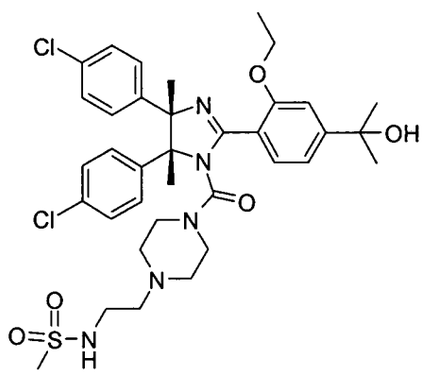


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para

proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{46}N_5O_4Cl_2$ [$(M+H)^+$] 694,2922, observado 694,2918.

Ejemplo 87

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

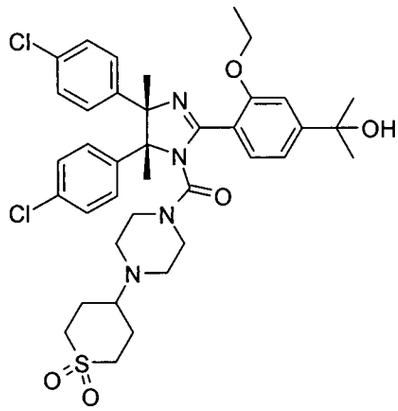


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de N-(2-piperazin-1-il-etil)-metanosulfonamida (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C

a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{45}N_5O_5SCl_2$ [(M+H)$^+$] 730,2591, observado 730,2585.

Ejemplo 88

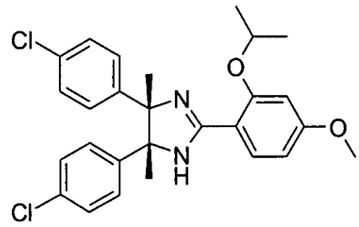
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con dihidrocloruro de 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina (ejemplo 22) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/ acetonitrilo 1:1 al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{47}N_4O_5SCl_2$ [(M+H)$^+$] 741,2639, observado 741,2637.

Ejemplo 89

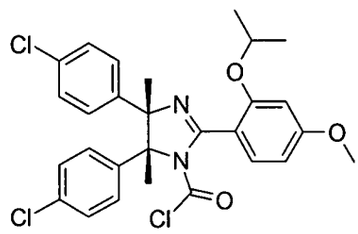
rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 2-isopropoxi-4-metoxibenzoato de metilo (preparado de forma análoga al método descrito en el ejemplo 56) en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{29}H_{34}N_3O_3SCl_2$ [$(M+H)^+$] 574,1693, observado 574,1589.

Ejemplo 90

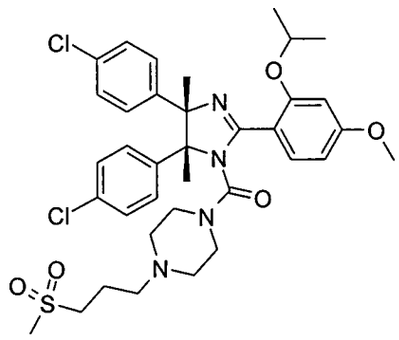
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 91

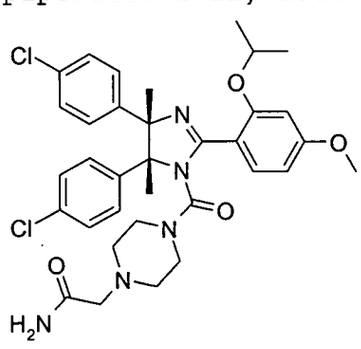
rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{45}N_4O_5SCl_2$ [$(M+H)^+$] 715,2482, observado 715,2485.

Ejemplo 92

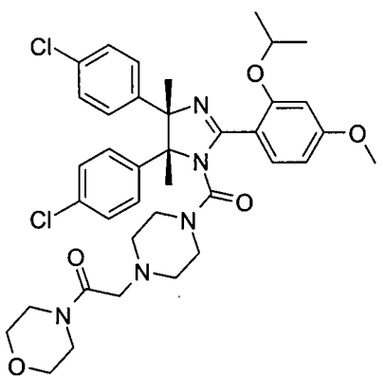
rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{34}H_{40}N_5O_4Cl_2$ [$(M+H)^+$] 652,2452, observado 652,2451.

Ejemplo 93

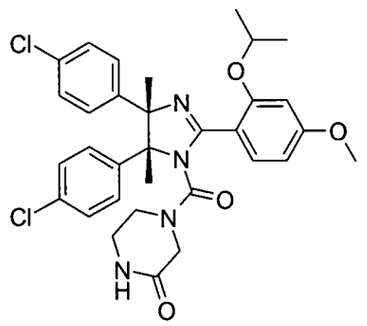
rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{46}N_5O_5Cl_2$ [$(M+H)^+$] 722,2871, observado 722,2874.

Ejemplo 94

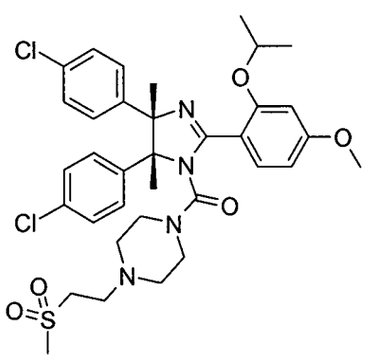
rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazinona (Avocado Organics) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{32}H_{35}N_4O_4Cl_2$ [$(M+H)^+$] 609,2030, observado 609,2025.

Ejemplo 95

rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona

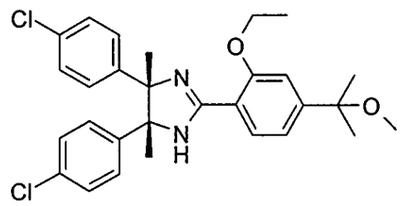


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5,

se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{35}H_{43}N_4O_5SCl_2$ [$(M+H)^+$] 701,2326, observado 701,2325.

Ejemplo 96

rac-(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol



A una solución de 1-bromo-3-etoxi-benceno (20 g, 99,473 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 mL) enfriada hasta -78°C, se añadió n-butil-litio 2,5 M en hexano (39,8 mL, 99,473 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 min y entonces se añadió acetona (43,8 mL, 596,838 mmol). Tras 30 min a -78°C, el baño de hielo se retiró y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía flash (gel de sílice,

eluyendo con acetato de etilo al 15-25% en hexano) dio lugar a 2-(3-etoxi-fenil)-propan-2-ol como un aceite claro (10,930 g, 61%).

Se lavó hidruro sódico (3,261 g, 81,54 mmol, al 60% en aceite mineral, Aldrich) dos veces con hexano, y se añadió tetrahidrofurano (60 mL). A esta suspensión se añadió 2-(3-etoxi-fenil)-propan-2-ol (4,9 g, 27,18 mmol). La mezcla se agitó a 45°C durante 1,5 h hasta que el burbujeo remitió. Ésta se enfrió hasta 0°C y se añadió yodometano (5,08 mL, 81,54 mmol, Aldrich). Tras 4 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió otra porción de yodometano (5,08 mL, 81,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 d y entonces se detuvo la reacción a 0°C con una solución fría de cloruro de amonio al 20%. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 L). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-etoxi-3-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno (5,15 g, 97%).

A una solución de 1-etoxi-3-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno (5,15 g, 26,51 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se añadieron N-yodosuccinimida (8,349 g, 37,11 mmol) y ácido trifluoroacético (1,02 mL, 13,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Ésta se concentró entonces al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo. Tras lavar con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtra-

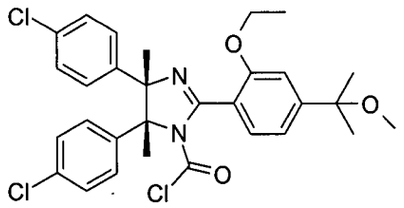
ción, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 9,39 g de 2-etoxi-1-iodo-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno como un aceite marrón claro.

Se añadió diisopropiletilamina (10,15 mL, 58,10 mmol) a una solución de 2-etoxi-1-yodo-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno (9,3 g, 29,05 mmol) en metanol (60 mL). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 30 min y se añadió acetato de paladio (II) (653 mg, 2,91 mmol). El residuo de la reacción se sometió a reflujo con monóxido de carbono varias veces y entonces se agitó a 60°C durante 18 h bajo presión de monóxido de carbono (40 psi). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. Ésta se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-30% en hexano a lo largo 30 min) dio lugar a 2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benzoato de metilo (2,81 g).

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 97

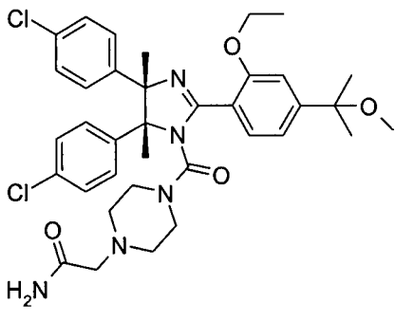
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 98

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

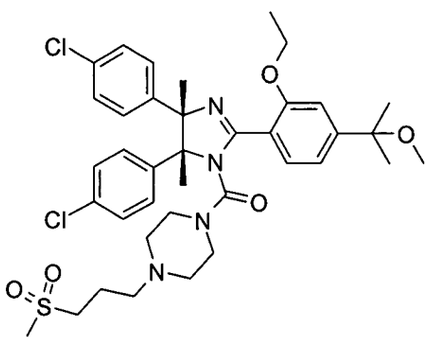


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*)

calculado para $C_{36}H_{44}N_5O_4Cl_2$ [(M+H)$^+$] 680,2765, observado 680,2767.

Ejemplo 99

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

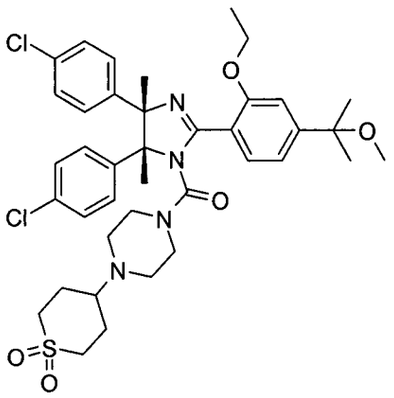


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{49}N_4O_5SCl_2$ [(M+H)$^+$] 743,2795, observado 743,2795.

162

Ejemplo 100

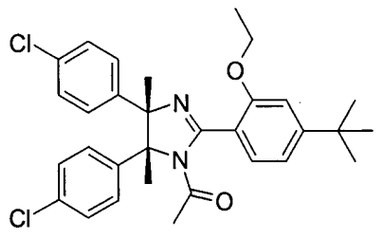
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina (ejemplo 22) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{39}H_{49}N_4O_5SCl_2$ [$(M+H)^+$] 755,2795, observado 755,2792.

Ejemplo 101

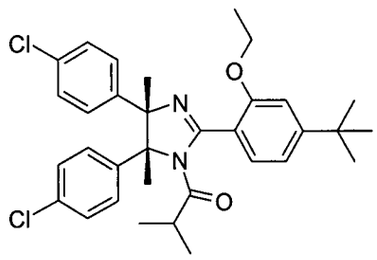
rac-1-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-etanona



A una solución de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol (70 mg, 0,13 mmol, ejemplo 2) y trietilamina (92 uL, 0,65 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se añadió cloruro de acetilo (59 uL, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y entonces se concentró. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía flash (12 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-30% en hexano) que dio lugar al compuesto del título (56,1 mg, 80%). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{31}H_{34}N_2O_2Cl_2$ [$(M+H)^+$] 537,2070, observado 537,2068.

Ejemplo 102

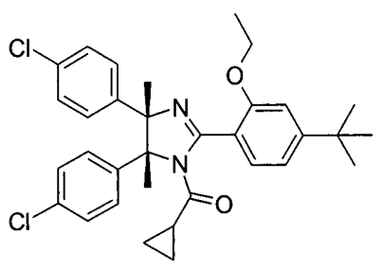
1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-2-metil-propan-1-ona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con cloruro de isobutirilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{33}H_{37}N_2O_2Cl_2$ [(M+H)$^+$] 565,2383, observado 565,2384.

Ejemplo 103

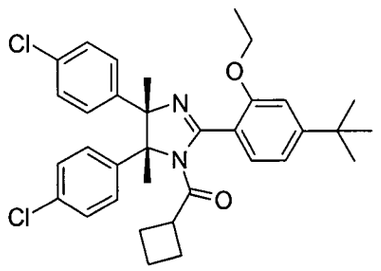
[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclopropil-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con cloruro de ciclopropancarbonilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{33}H_{37}N_2O_2Cl_2$ [(M+H)$^+$] 563,2227, observado 563,2224.

Ejemplo 104

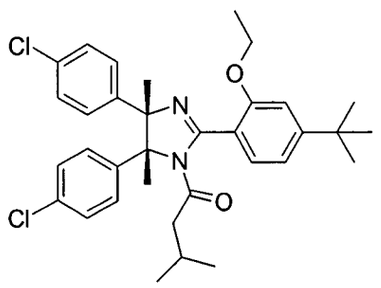
[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclo-butil-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con cloruro de ciclobutanocarbonilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{34}H_{39}N_2O_2Cl_2$ $[(M+H)^+]$ 577,2383, observado 577,2382.

Ejemplo 105

1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-metil-butan-1-ona

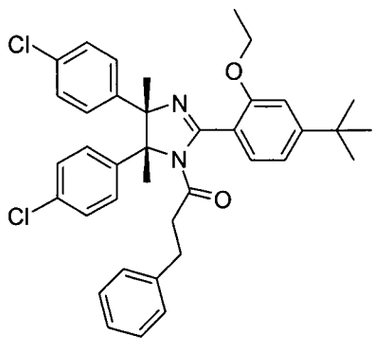


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-

imidazol con cloruro de 3-metil-butirilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{34}H_{41}N_2O_2Cl_2$ [(M+H)$^+$] 579,2540, observado 579,2543.

Ejemplo 106

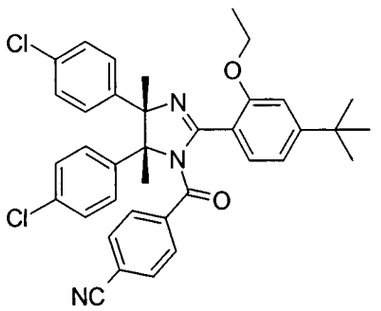
1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-fenil-propan-1-ona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con cloruro de 3-fenil-propionilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{41}N_2O_2Cl_2$ [(M+H)$^+$] 627,2540, observado 627,2541.

Ejemplo 107

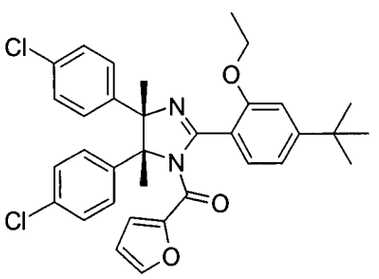
4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-benzonitrilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con cloruro de 4-ciano-benzoilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{36}N_3O_2Cl_2$ [$(M+H)^+$] 624,2179, observado 624,2177.

Ejemplo 108

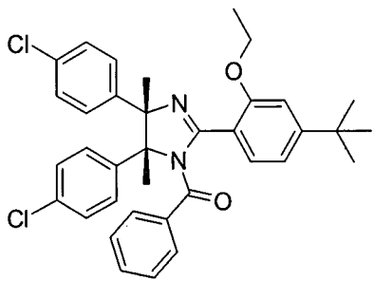
[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-furan-2-il-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con cloruro de furan-2-carbonilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{34}H_{35}N_2O_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 589,2019, observado 589,2017.

Ejemplo 109

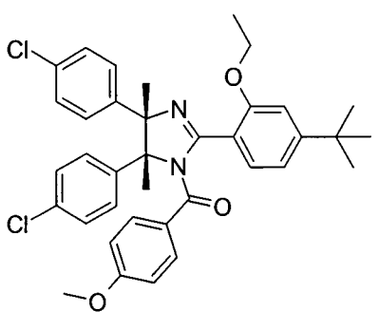
[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-fenil-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con cloruro de benzoilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{37}N_2O_2Cl_2$ [$(M+H)^+$] 599,2227, observado 599,2223.

Ejemplo 110

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

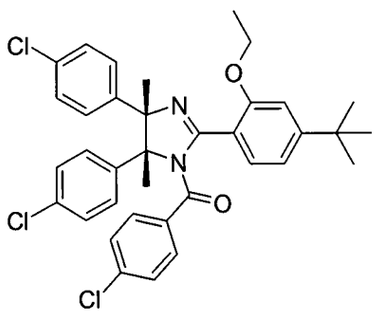


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con cloruro de 4-metoxibenzoilo (Aldrich) para

proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{39}N_2O_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 629,2332, observado 629,2337.

Ejemplo 111

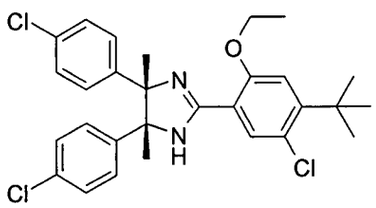
rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-cloro-fenil)-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con cloruro de 4-clorobenzoilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{36}N_2O_3Cl_3$ [(M+H)$^+$] 633,1837, observado 633,1838.

Ejemplo 112

rac-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol



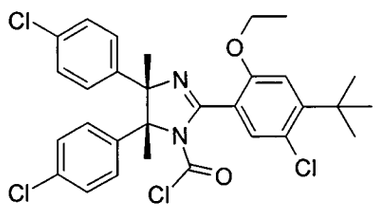
De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-benzoato de metilo

170

(preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 113

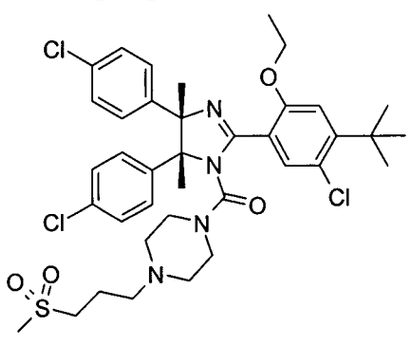
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 114

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

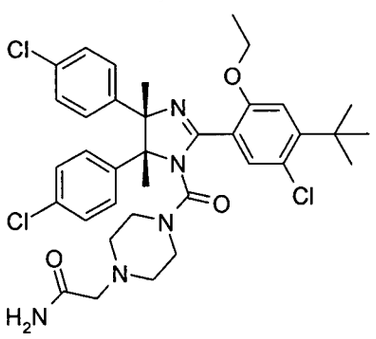


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-

dihidro-1H-imidazol con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar una mezcla racémica de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona. La separación quiral de los enantiómeros mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{48}N_4O_4SCl_3$ [$(M+H)^+$] 761,2457, observado 761,2460.

Ejemplo 115

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

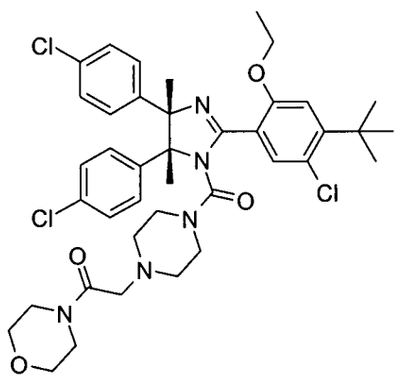


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar una mezcla racémica de 2-*rac*-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-

etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida. La separación quiral de los enantiómeros mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{43}N_5O_3Cl_3$ [(M+H)$^+$] 698,2426, observado 698,2431.

Ejemplo 116

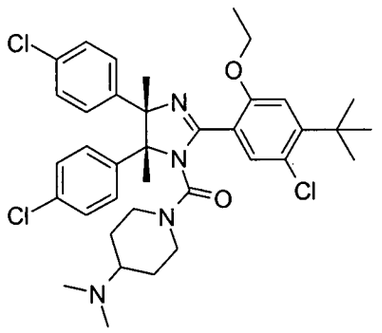
rac-(2-{4-[4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{49}N_5O_4Cl_3$ [(M+H)$^+$] 768,2845, observado 768,2845.

Ejemplo 117

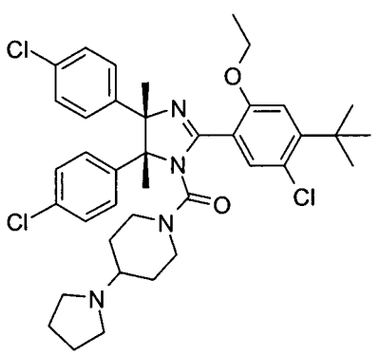
rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con dimetil-piperidin-4-il-amina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{46}N_4O_2Cl_3$ [$(M+H)^+$] 683,2681, observado 683,2681.

Ejemplo 118

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

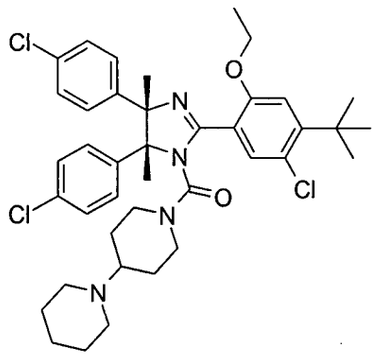


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5,

se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con 4-pirrolidin-1-il-piperidina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{39}H_{48}N_4O_2Cl_3$ [(M+H)$^+$] 709,2838, observado 709,2836.

Ejemplo 119

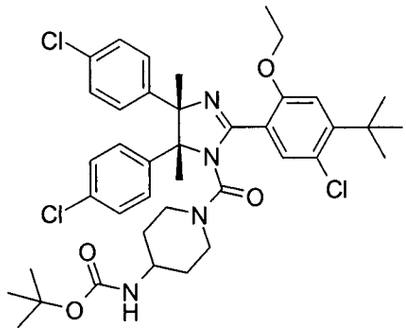
rac-[1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con [1,4']bipiperidinilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{50}N_4O_2Cl_3$ [(M+H)$^+$] 723,2994, observado 723,2997.

Ejemplo 120

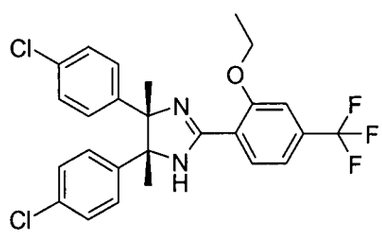
terc-butil éster del ácido *rac*-{1-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fe-nil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imida-zol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbámico



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{50}N_4O_4Cl_3$ [$(M+H)^+$] 755,2892, observado 755,2895.

Ejemplo 121

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol



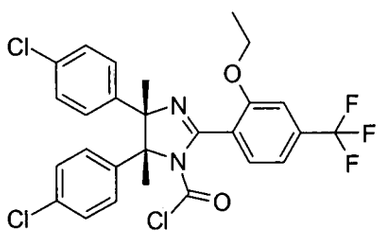
A una solución de ácido 2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico (5 g, 24,258 mmol, Matrix Scientific) en etanol (50 mL) se añadieron carbonato potásico (8,38 g, 60,645 mmol) y yoduro de etilo (7,68 mL, 97,032 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo suave durante 4 h y entonces se concentró al vacío. El residuo se recogió en éter de petróleo y agua, y las capas se separaron. El producto se extrajo con éter de petróleo (1x). Las capas orgánicas se

lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía flash (40 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano) dio lugar a 2-etoxi-4-trifluorometil-benzoato de etilo como un aceite incoloro (4,68 g, 74%).

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 2-etoxi-4-trifluorometil-benzoato de etilo en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{26}H_{24}N_2OF_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 507,1213, observado 507,1207.

Ejemplo 122

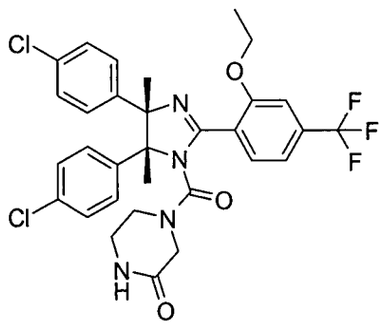
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 123

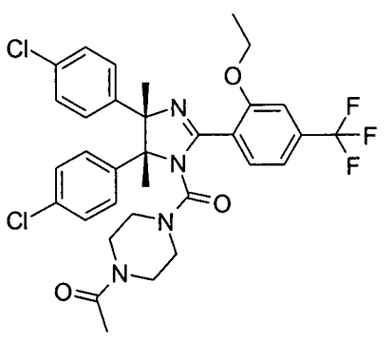
rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazinona (Avocado Organics) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{31}H_{30}N_4O_3F_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 633,1642, observado 633,1638.

Ejemplo 124

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

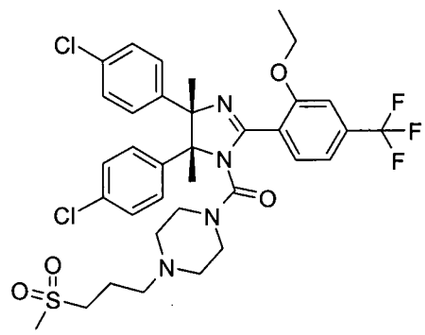


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5,

se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-acetil-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{33}H_{34}N_4O_3F_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 661,1955, observado 661,1947.

Ejemplo 125

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

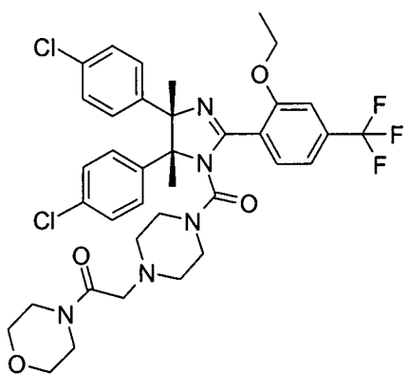


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar una mezcla racémica de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona. La separación quiral de los enantiómeros mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3

x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{35}H_{40}N_4O_4SF_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 739,2094, observado 739,2094.

Ejemplo 126

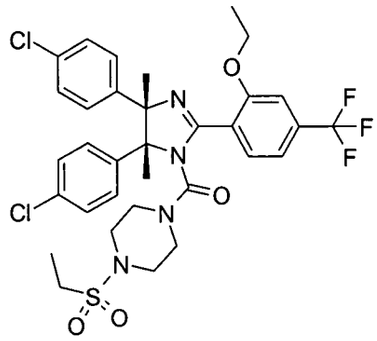
rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{41}N_5O_4F_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 746,2482, observado 746,2483.

Ejemplo 127

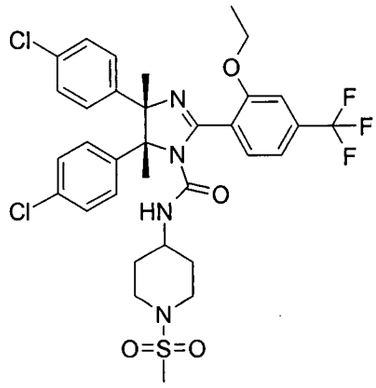
rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-etano-sulfonil-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{33}H_{36}N_4O_4SF_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 711,1781, observado 711,1786.

Ejemplo 128

(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluoro-metil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico

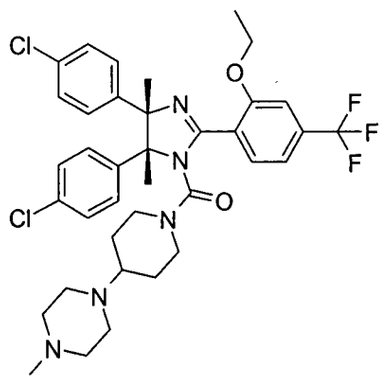


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-metano-

sulfonil-piperidin-4-ilamina (preparada como se ha descrito por Bartkovitz, D. J. *et al.*, WO2004069139) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{33}H_{36}N_4O_4SF_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 711,1781, observado 711,1778.

Ejemplo 129

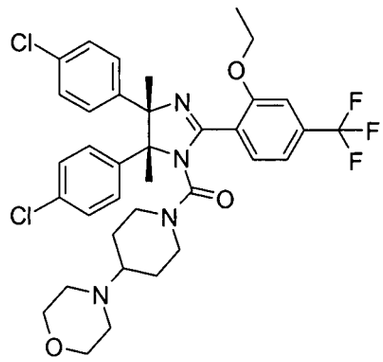
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina (Oakwood Products) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{43}N_5O_2F_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 716,2741, observado 716,2746.

Ejemplo 130

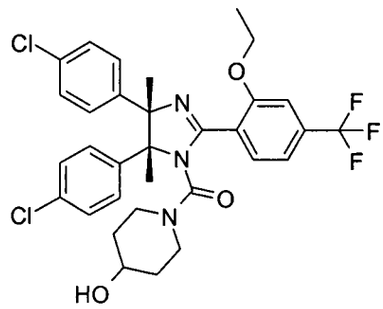
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-piperidin-4-il-morfolina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{40}N_4O_3F_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 703,2424, observado 703,2419.

Ejemplo 131

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

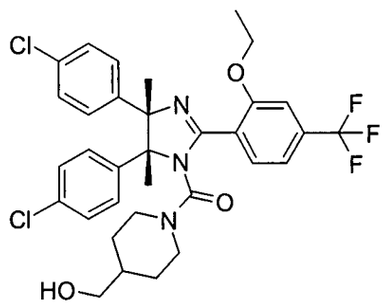


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-hidroxi-piperidina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{32}H_{33}N_3O_3F_3Cl_2$ [(M+H)$^+$]

634,1846, observado 634,1846.

Ejemplo 132

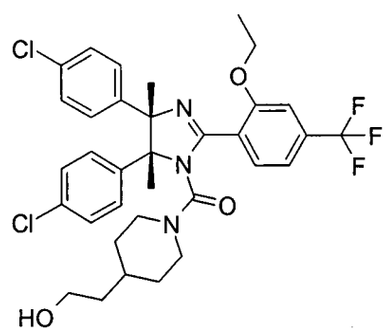
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperidin-4-il-metanol (Lancaster) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{33}H_{35}N_{43}O_3F_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 648,2002, observado 648,2006.

Ejemplo 133

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

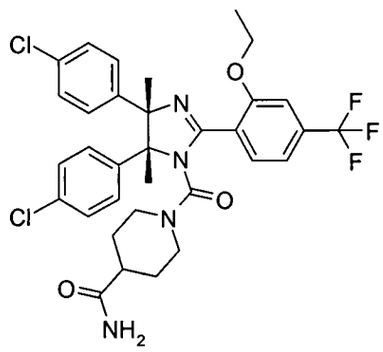


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5,

se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperidin-4-il-etanol (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{34}H_{37}N_3O_3F_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 662,2159, observado 662,2158.

Ejemplo 134

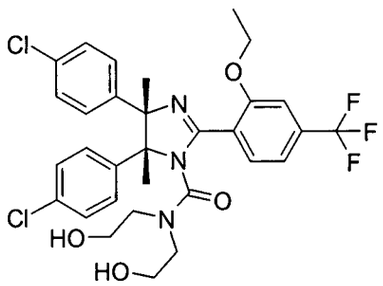
Amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la amida del ácido piperidina-4-carboxílico (isonipecotamida, Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{33}H_{34}N_4O_3F_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 661,1955, observado 662,1955.

Ejemplo 135

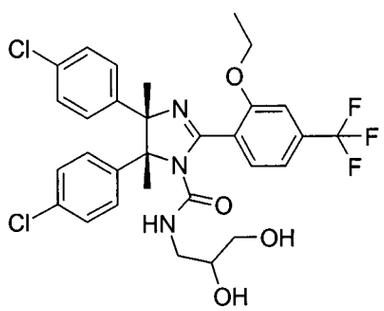
Bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con bis-(2-hidroxietil)-amina (Sigma) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{31}H_{33}N_3O_4F_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 638,1795, observado 638,1797.

Ejemplo 136

(2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico

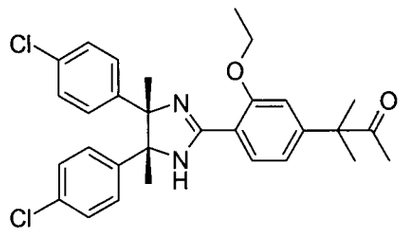


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 3-amino-propano-1,2-diol (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. HR-MS (ES, *m/z*)

calculado para $C_{30}H_{31}N_3O_4F_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 624,1638, observado 624,1641.

Ejemplo 137

3-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-3-metil-butan-2-ona



Se añadió hidruro sódico (3,65 g, 91,347 mmol, al 60% en aceite mineral, Aldrich) a un frasco de fondo redondeado y se lavó con hexano. Entonces se añadió tetrahidrofurano (80 mL). A una suspensión de hidruro sódico en tetrahidrofurano enfriada hasta 0°C se añadió una solución de 1-(3-metoxi-fenil)-propan-2-ona (6 g, 36,539 mmol, Lancaster) en 1 mL de tetrahidrofurano. El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (6,82 mL, 109,6 mmol, Aldrich) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio y se recogió en agua y acetato de etilo. El producto se extrajo con acetato de etilo (1x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna (40 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 3-5% en hexano) para proporcionar 3-(3-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona como un aceite claro (6,603 g, 94%).

A una solución de 3-(3-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona (6,570 g, 34,172 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) enfriada hasta -78°C se añadió tribromuro de boro (102 mL, solución 1 M en cloruro de metileno, Aldrich). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, se calentó hasta 0°C durante 1 h y entonces se dejo en el congelador (-20°C) durante 72 h. Se añadió agua a 0°C para contrarrestar el exceso de tribromuro de boro (CUIDADO: Reacción violenta). El producto se extrajo con éter de petróleo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (40 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-20% en hexano) para proporcionar 3-(3-hidroxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona como un aceite amarillo (5 g, 82%).

La mezcla de 3-(3-hidroxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona (3,4 g, 19,08 mmol), diisopropilamina (16,7 mL, 95,4 mmol) y yoduro de etilo (6,2 mL, 76,32 mmol) en 60 mL de etanol se calentó a reflujo toda la noche. Una cromatografía en capa fina aún mostró material de partida. Se añadió carbonato potásico (9 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Ésta se concentró al vacío, y el residuo se recogió en acetato de etilo. Tras lavarse con agua y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar 3,727 g de 3-(3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona como un aceite marrón claro. Éste se utilizó sin una posterior purificación.

188

A una solución de 3-(3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona (3,720 g, 18,03 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se añadió N-yodosuccinimida (5,679 g, 25,24 mmol) y ácido trifluoroacético (0,7 mL, 9,02 mmol) en agitación bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y entonces a 50°C durante 1 h. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, ésta se diluyó con acetato de etilo al 10% en hexano y se filtró a través de un lecho de Celite y gel de sílice. El filtrado se lavó con agua (1x), solución saturada de bicarbonato sódico (1x), solución al 5% de tiosulfato sódico (1x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía flash (330 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano a lo largo de 30 min) dio lugar a 4,83 g de 3-(3-etoxi-4-iodo-fenil)-3-metil-butan-2-ona como un sólido blanquecino.

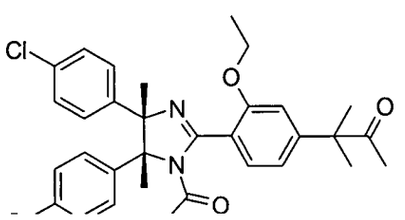
En un tubo de presión seca se añadieron en agitación acetonitrilo anhidro (10 mL), 3-(3-etoxi-4-yodo-fenil)-3-metil-butan-2-ona (450 mg, 1,35 mmol), difenilpropilfosfina (77 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (470 uL, 3,37 mmol), respectivamente. Se burbujeó argón a través de la solución durante 10 min y luego se añadió acetato de paladio (76 mg, 0,34 mmol). El sistema se vació bajo un elevado vacío y se rellenó con monóxido de carbono (40 psi). Tras 10 min, se añadió trihexilsilano (960 uL, 2,7 mmol). El sistema se recargó con monóxido de carbono (60 psi) y se agitó a 60°C toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío,

y el residuo se recogió en acetato de etilo. Éste se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice. El filtrado se lavó con agua (2x), salmuera (1x) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (80 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-30% en hexano a lo largo de un periodo de 35 min) para proporcionar 150 mg de 4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-benzaldehído.

A una solución de 4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-benzaldehído (145 mg, 0,62 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (2 mL) enfriada hasta 0°C se añadió *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (191 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 d. Se añadió N-bromosuccinimida (x mg, x mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió una solución saturada de carbonato sódico para basificarla, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (45 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en hexano a lo largo de un periodo de 25 min) para proporcionar 217 mg del producto del título como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 138

Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-

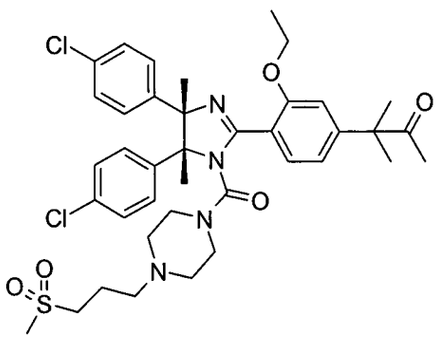


(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar 3-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-3-metil-butan-2-ona con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 139

3-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-



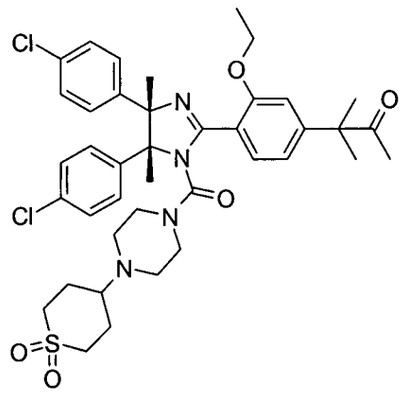
imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con di-clorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el producto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% en dióxido de carbo-

no). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{39}H_{49}N_4O_5SCl_2$ [(M+H)$^+$] 775,2795, observado 775,2795.

Ejemplo 140

3-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona

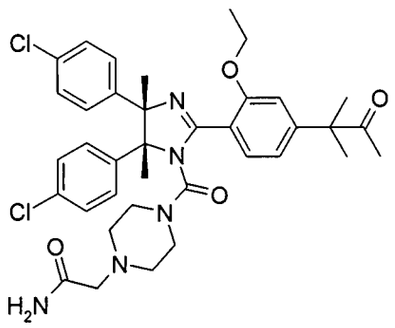


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina (ejemplo 22) para proporcionar el producto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{49}N_4O_5SCl_2$ [(M+H)$^+$] 767,2795, observado 767,2790.

Ejemplo 141

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-

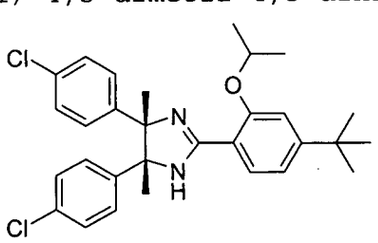
dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el producto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron entonces mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{44}N_5O_4Cl_2$ [$(M+H)^+$] 692,2765, observado 692,2762.

Ejemplo 142

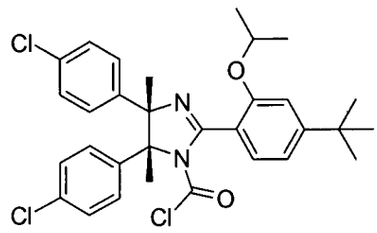
rac-(4S*,5R*)-2-(4-*tert*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 4-*terc*-butil-2-isopropoxi-benzoato de metilo (preparado a partir de 3-*terc*-butil-fenol y yoduro de isopropilo como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{30}H_{35}N_2OCl_2$ [$(M+H)^+$] 509,2121, observado 509,2121.

Ejemplo 143

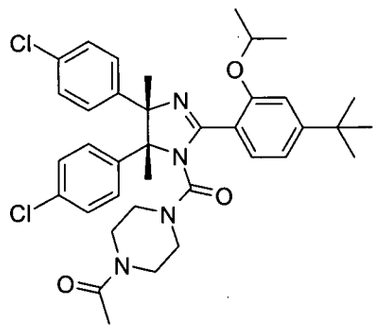
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 144

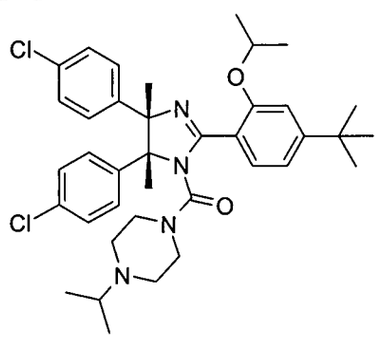
rac-1-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-acetil-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{55}N_4O_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 663,2863, observado 663,2857.

Ejemplo 145

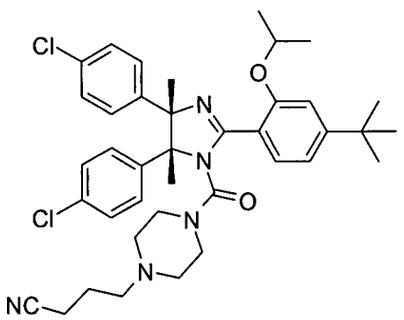
rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-isopropil-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{49}N_4O_2Cl_2$ [(M+H)$^+$] 663,3227, observado 663,3228.

Ejemplo 146

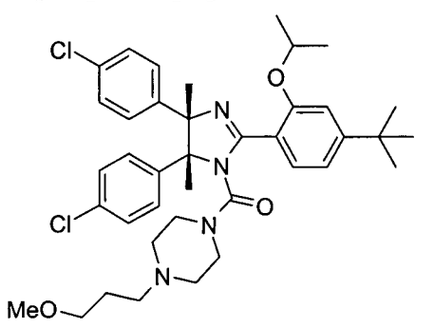
rac-4-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-piperazin-1-il-butironitrilo (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{39}H_{48}N_5O_2Cl_2$ [$(M+H)^+$] 688,3180, observado 688,3186.

Ejemplo 147

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona

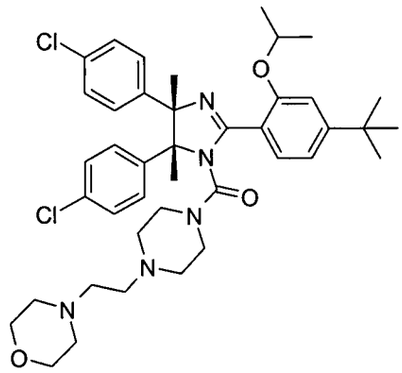


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-

butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-(3-metoxi-propil)-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{39}H_{51}N_4O_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 693,3333, observado 693,3334.

Ejemplo 148

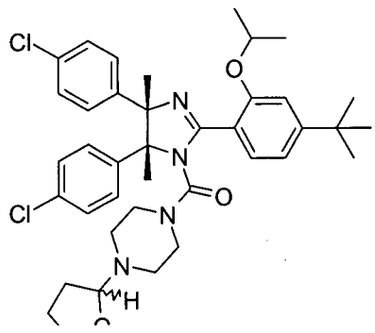
rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-(2-piperazin-1-il-etil)-morfolina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{41}H_{54}N_5O_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 734,3598, observado 734,3600.

Ejemplo 149

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-

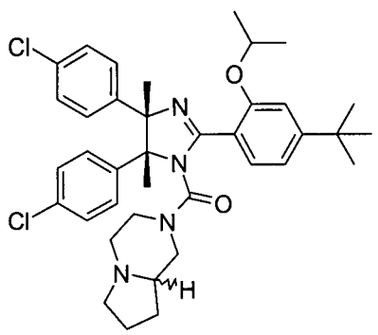


4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanona

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{51}N_4O_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 705,3333, observado 705,3332.

Ejemplo 150

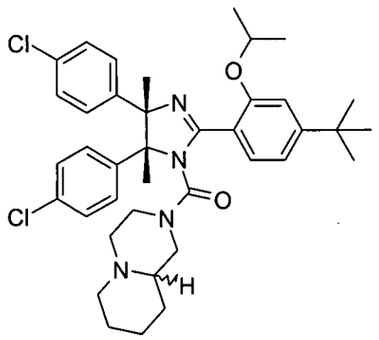
rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con octahidro-pirrolo[1,2-a]pirazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{47}N_4O_3Cl_2$ [$(M+H)^+$] 661,3071, observado 661,3073.

Ejemplo 151

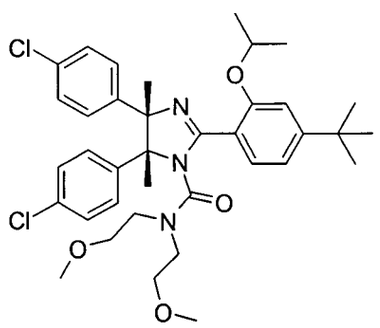
rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con octahidro-pirido[1,2-a]pirazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{39}H_{49}N_4O_2Cl_2$ [$(M+H)^+$] 675,3227, observado 675,3224.

Ejemplo 152

Bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico

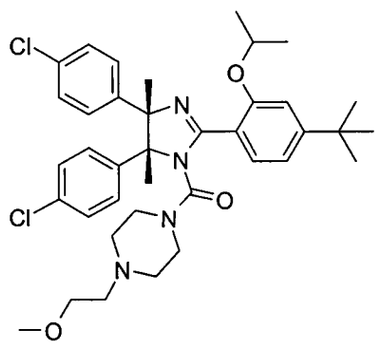


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-

butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con bis-(2-metoxietil)-amina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{49}N_4O_5SCl_2$ [(M+H)$^+$] 668,3017, observado 668,3010.

Ejemplo 153

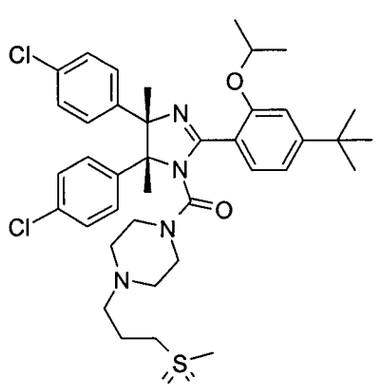
rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-(2-metoxi-etil)-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{49}N_4O_3Cl_2$ [(M+H)$^+$] 679,3176, observado 679,3180.

Ejemplo 154

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-



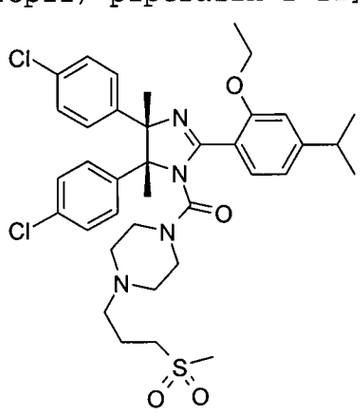
200

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

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con isopropanol al 25% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{39}H_{51}N_4O_4SCl_2$ [(M+H)$^+$] 741,3003, observado 741,2998.

Ejemplo 155

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



Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-isopropil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imida-

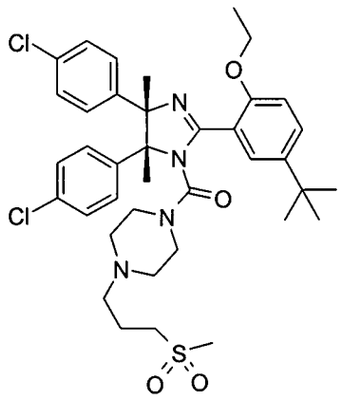
zol a partir de cloruro de 2-etoxi-4-isopropil-benzoilo (preparado a partir de ácido 2-hidroxi-4-isopropil-benzoico en 3 pasos) y *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de una forma análoga a la descrita en el ejemplo 2 (método 1).

Se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-(2-etoxi-4-isopropil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-isopropil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OJ-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/acetonitrilo 1:1 al 15% en dióxido de carbono) y dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{47}N_4O_4SCl_2$ [$(M+H)^+$] 713,2690, observado 713,2692.

Ejemplo 156

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



Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de cloruro de 5-*terc*-butil-2-etoxi-benzoilo (preparado a partir de ácido 5-*terc*-butil-2-hidroxi-benzoico) y *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butano-diamina (ejemplo 1) de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 2 (método 1).

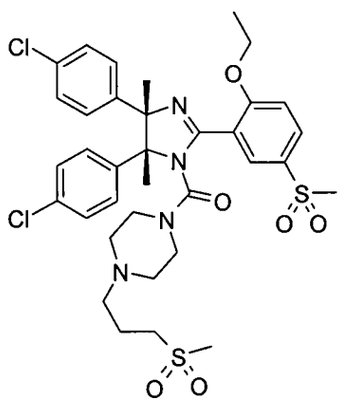
Se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(5-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel Chi-

ralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/ acetonitrilo 1:1 al 20% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{49}N_4O_4SCl_2$ [(M+H)$^+$] 727,2846, observado 727,2847.

Ejemplo 157

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



Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de cloruro de 2-etoxi-5-metanosulfonil-benzoilo (preparado a partir de ácido 2-etoxi-benzoico de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 59) y *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 2 (método 1).

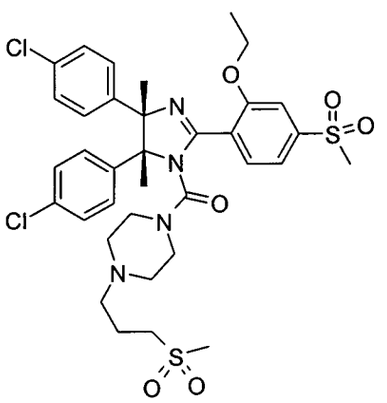
Se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5,

se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol/acetonitrilo 1:1 al 25% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{35}H_{43}N_4O_6S_2Cl_2$ [(M+H)$^+$] 749,1996, observado 749,1991.

Ejemplo 158

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



Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de cloruro de 2-etoxi-4-metanosulfonil-benzoilo (preparado a partir de etil 2-etoxi-4-fluoro-benzoato y tiometóxido sódico en 4 pasos) y *meso*-2,3-bis-

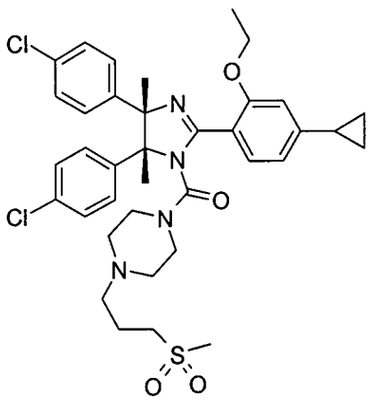
(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 2 (método 1).

Se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{35}H_{43}N_4O_6S_2Cl_2$ [$(M+H)^+$] 749,1996, observado 749,1995.

Ejemplo 159

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



Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de cloruro de 4-ciclopropil-2-etoxi-benzoilo (preparado a partir de ácido 4-bromo-2-hidroxi-benzoico mediante alquilación con yodoetano, acoplamiento de Suzuki con ácido ciclopropilborónico, y entonces saponificación y conversión al cloruro) y *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 2 (método 1).

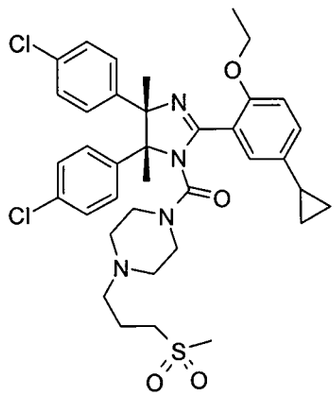
Se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbamoilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica.

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{44}N_4O_4SCl_2$ [$(M+H)^+$] 711,2533, observado 711,2533.

Ejemplo 160

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



Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de cloruro de 5-ciclopropil-2-etoxi-benzoilo (preparado a partir de ácido 5-bromo-2-hidroxi-benzoico mediante alquilación con yodoetano, acoplamiento de Suzuki con ácido ciclopropilborónico, y entonces saponificación y conversión al cloruro) y *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 2 (método 1).

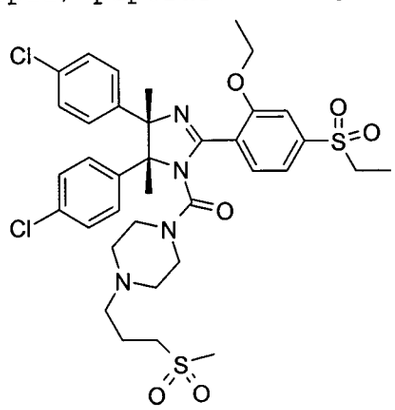
Se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-

dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con isopropanol al 30% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{44}N_4O_4SCl_2$ [$(M+H)^+$] 711,2533, observado 711,2536.

Ejemplo 161

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



Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

NOV
RGF

DELEGATURA

PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

08-55479

2 / 2

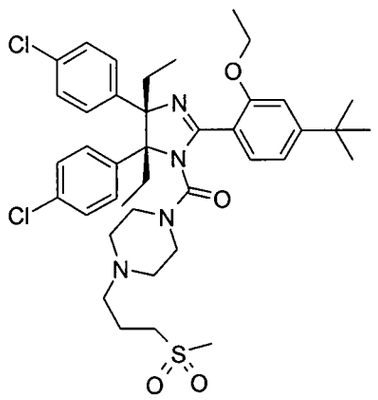
etanosulfonil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de cloruro de 4-etanosulfonil-2-etoxi-benzoilo (preparado a partir de 2-etoxi-4-fluoro-benzoato de etilo y etanotiolato sódico) y *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 2 (método 1).

Se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etanosulfonil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etanosulfonil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{53}N_4O_4SCl_2$ [$(M+H)^+$] 763,2152, observado 763,2150.

Ejemplo 162

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



Se combinó 1-(4-clorofenil)propan-1-ona (8,4 g, 50 mmol) con clorhidrato de hidroxilamina (4,0 g, 58 mmol), piridina (4,6 g, 58 mmol) y etanol (75 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. el solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo en dietil éter/ hexano (1:1). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. La cristalización a partir de hexano frío dio lugar a 5,0 g de oxima de 1-(4-clorofenil)propan-1-ona.

Se disolvió oxima de 1-(4-clorofenil)propan-1-ona (5,0 g, 27,3 mmol) en acetonitrilo (200 mL) y se añadió polvo de zinc (8,8 g, 136 mmol). Se añadió ácido metanosulfónico (13 g, 136 mmol) con agitación mecánica a -15°C a lo largo de 0,5 h. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (100 mL) con agitación y la mezcla se filtró a través de Celite. Se evaporaron los volátiles y la porción acuosa se diluyó con hidróxido sódico 3 N (100 mL). La mezcla se extrajo con dietil éter (2 x). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se concentraron. El residuo crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía flash

para proporcionar ~2 g de una mezcla de los isómeros *treo* y *eritro* (proporción 8:1). La cristalización a partir de dietil éter/ hexano dio lugar al isómero *treo* puro (1,4 g) y la cristalización de los líquidos de partida dio lugar a *eritro*-3,4-bis-(4-clorofenil)hexano-3,4-diamina (310 mg, 90% de pureza).

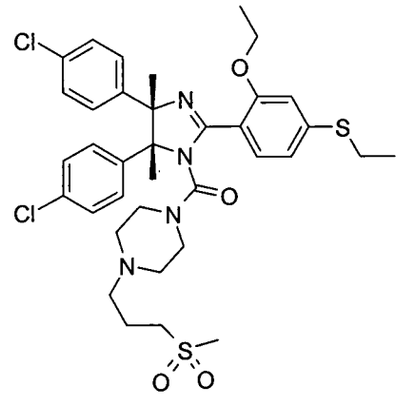
Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dietil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de cloruro de 4-*terc*-butil-2-etoxibenzoilo y *meso*-3,4-bis-(4-cloro-fenil)-hexano-3,4-diamina de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 2 (método 1).

Se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dietil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar el cloruro de carbamoilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con isopropanol al 25% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{40}H_{53}N_4O_4SCl_2$ [$(M+H)^+$] 755,3159, observado 755,3157.

Ejemplo 163

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



Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-etilsulfanil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de cloruro de 2-etoxi-4-etilsulfanil-benzoilo (preparado a partir de etil 2-etoxi-4-fluoro-benzoato y etanotiolato sódico) y *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 2 (método 1).

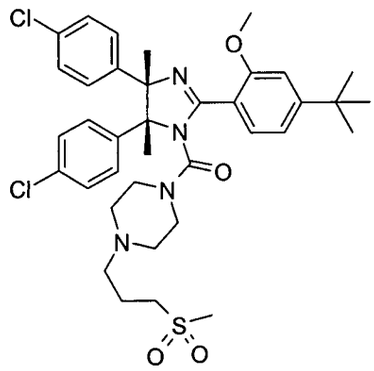
Se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-etilsulfanil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-etilsulfanil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se des-

cribe en Fotouhi, N. *et al.*, WO 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{45}N_4O_4S_2Cl_2$ [$(M+H)^+$] 731,2254, observado 731,2259.

Ejemplo 164

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



Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-metoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de cloruro de 4-*terc*-butil-2-metoxi-benzoilo (preparado a partir de ácido 4-*terc*-butil-2-hidroxi-benzoico) y *meso*-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de forma análoga a lo descrito en el ejemplo 2 (método 1).

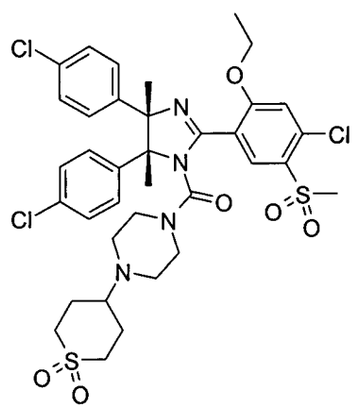
Se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-metoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilami-

na para proporcionar el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-metoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, *WO* 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{47}N_4O_4SCl_2$ [$(M+H)^+$] 713,2690, observado 713,2690.

Ejemplo 165

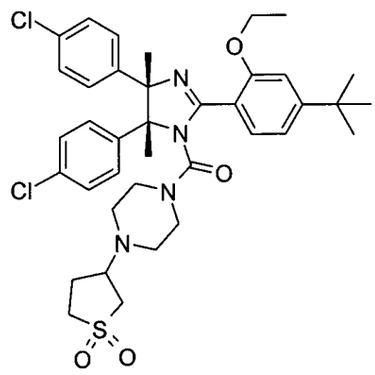
[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 61) con diclorhidrato de 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina (ejemplo 22) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Regis Technologies Whelk-01 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 40% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{36}H_{42}N_4O_6S_2Cl_3$ $[(M+H)^+]$ 795,1606, observado 795,1605.

Ejemplo 166

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

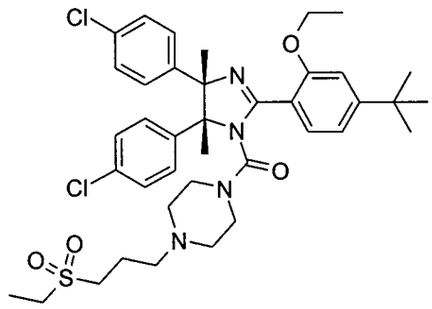


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-piperazina (Enamine-BB) para proporcionar el compuesto del título

como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OJ-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con isopropanol al 20% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{46}N_4O_4SCl_2$ [(M+H)$^+$] 725,2690, observado 725,2692.

Ejemplo 167

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

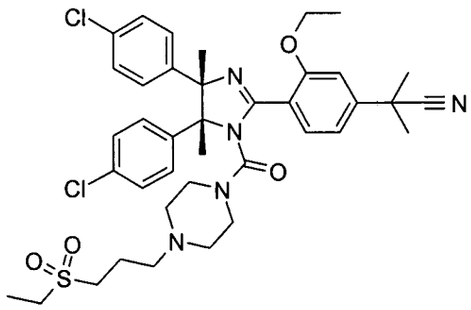


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol (ejemplo 4) con diclorhidrato de 1-(3-etanosulfonil-propil)-piperazina (preparado a partir de 3-etilsulfanil-propan-1-ol de forma análoga al método descrito para el diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{39}H_{51}N_4O_4SCl_2$ [(M+H)$^+$] 741,3003, observado 741,2998.

Ejemplo 168

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-etano-

sulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo

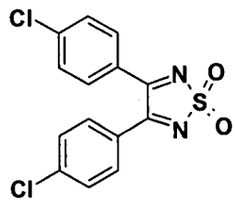


Los enantiómeros de cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 17) se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con acetonitrilo al 18% en dióxido de carbono).

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-etanosulfonil-propil)-piperazina (ejemplo 167) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{48}N_5O_4SCl_2$ [$(M+H)^+$] 752,2799, observado 752,2799.

Ejemplo 169

3,4-bis(4-clorofenil)-1,2,5-tiadiazol-1,1-dióxido



A una solución de 4-clorobenzaldehído (240 g, 1,707 mol) en 144 mL de metanol se añadieron 2,40 g de cianida potásica en 4,8 mL de agua a lo largo de 6 min. La mezcla se sometió a reflujo durante otros 50 min (la mezcla se vuelve rojo oscuro), se enfrió y entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo rojo se recogió en 1500 mL de hexano-acetato de etilo (1:1), y se lavó sucesivamente con agua (1 x 150 mL), bisulfito sódico al 20% (6 x 150 mL), salmuera (1 x 150 mL) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el producto se hirvió en 400 mL de hexano para eliminar la pequeña cantidad de 4-clorobenzaldehído. La mezcla se enfrió y el sólido blanco se recogió mediante filtración por succión para proporcionar 183,94 g de 4,4'-diclorobenzoína (76%). Este procedimiento se adaptó de Lutz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 478.

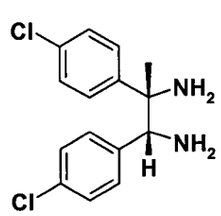
A una solución de 4,4'-diclorobenzoína (183,94 g, 0,645 mol) en 1400 mL de acetato de etilo se añadieron 109,785 g (0,687 mol) de bromina a lo largo de 2 min. La mezcla se agitó durante 1,5 h durante la cual el color oscuro de la bromina se aclaró, y aparecieron cristales en la solución (la utilización de un agitador mecánico está recomendada). La mezcla se enfrió en un baño de hielo durante 10 min, y los sólidos se recogieron mediante filtración por succión y se lavó con 800 mL de dietil éter para proporcionar 149,01 g de 4,4'-diclorobenzilo como cristales amarillos (81%).

Una mezcla de 4,4'-diclorobenzilo (55,824 g, 0,20 mol),

sulfamida (24,028 g, 0,25 mol), trietilamina (8,36 mL, 0,06 mol) y etanol absoluto (1200 mL) se sometió a reflujo en argón durante 18 h, entonces se extrajeron por destilación ~600 mL y el resto de volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La LC-MS indicó una reacción incompleta, por lo tanto se añadieron cantidades adicionales de sulfamida (4,806 g, 0,05 mol), trietilamina (8,36 mL, 0,06 mol) y etanol absoluto (1200 mL). La mezcla se sometió a reflujo en argón durante 22 h. Alrededor de 600 mL de volátiles se extrajeron por destilación y el resto se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetonitrilo adicional y la mezcla se concentró de nuevo bajo presión reducida. El residuo se recogió en 1000 mL de acetato de etilo, se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico saturado (1 x 250 mL), agua (3 x 250 mL) y salmuera (1 x 250 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se evaporó de nuevo con acetonitrilo, entonces se recogió en 450 mL de dietil éter y se agitó durante 30 min. Los sólidos se recogieron mediante filtración por succión para proporcionar 56,14 g de 3,4-bis-(4-clorofenil)-1,2,5-tiadiazol-1,1-dióxido como un sólido tostado (82%).

Ejemplo 170

rac-(1R*,2S*)-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-propan-1,2-diamina



Una solución de 5,0 g (14,7 mmol) de 3,4-bis-(4-clorofenil)-1,2,5-tiadiazol-1,1-dióxido en 55 mL de tetrahidrofurano anhidro, en argón se enfrió hasta 0°C y entonces se añadieron gota a gota 12,9 mL de una solución 1,4 M (1:3 tetrahidrofurano-tolueno) de bromuro de metilmagnesio a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó durante 35 min y luego se vertió en 100 g de hielo más 55 mL de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se recogió en 1000 mL de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, se obtuvieron 5,38 g de 2,3-dihidro-3-metil-3,4-bis(4-clorofenil-1,2,5-tiadiazol-1,1-dióxido. Este material se utilizó directamente en el próximo paso sin posterior purificación.

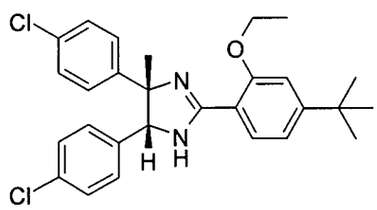
A una solución de 3,4-bis-(4-cloro-fenil)-3-metil-2,3-dihidro-[1,2,5]-tiadiazol-1,1-dióxido (5,38 g, 15,1 mmol) en 91 mL de etanol enfriado a 0°C se añadió borohidruro sódico (0,30 g, 61 mmol) porción a porción a lo largo de 7 min. Tras la agitación a 0°C durante otros 45 min, se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. La reacción luego se enfrió hasta 0°C y se detuvo mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 1 M (38 mL). La mezcla de reacción se recogió en 500 mL de acetato de etilo y luego se lavó con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con heptano-acetato de etilo 3:1) para proporcionar *rac-*

(3R*,4S*)-3,4-bis(4-clorofenil)-3-metil-1,2,5-tiadiazolidin-1,1-dióxido (4,3 g).

Una suspensión de *rac*-(3R*,4S*)-3,4-bis(4-clorofenil)-3-metil-1,2,5-tiadiazolidin-1,1-dióxido (3,71 g, 10,4 mmol) y fenol (4,86 g, 52 mmol) en ácido bromhídrico al 48% (13,56 mL) y ácido acético (46,44 mL) se agitó a 130°C durante 40 min (el progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC) y luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla cruda de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se basificó entonces mediante la adición lenta de hidróxido sódico sólido (60 g; **CUIDADO** exotérmico) y se extrajo con dietil éter (3 x 500 mL). Los extractos combinados etéreos se lavaron con 2M hidróxido sódico 2 M (100 mL), luego se secaron sobre sulfato sódico anhidro (con algunos botones de hidróxido sódico sólido) y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (1,56 g). Con este material se continuó hacia el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 171

(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol



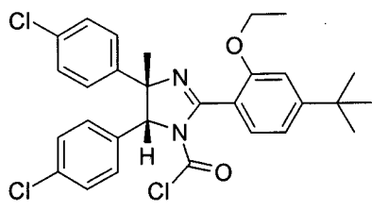
De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar *rac*-(1R*,2S*)-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-propan-1,2-diamina con 4-*terc*-butil-2-etoxi-benzoato de me-

tilo (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, *WO* 2005110996) en presencia de trimetilaluminio para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica.

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 25% y isopropilamina al 0,2% en dióxido de carbono) para proporcionar (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol. HR-MS (ES, m/z) calculado para $C_{28}H_{31}N_2OCl_2$ [$(M+H)^+$] 481,1808, observado 481,1801.

Ejemplo 172

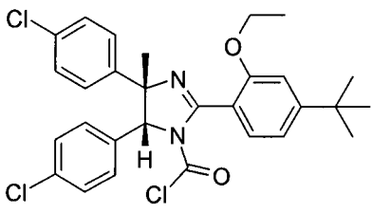
Cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 173

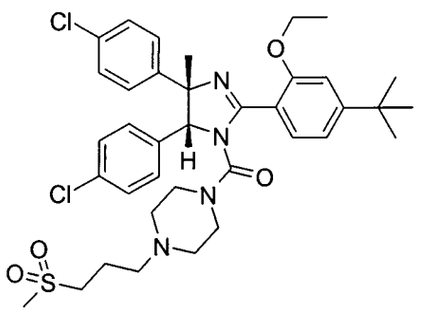
Cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 174

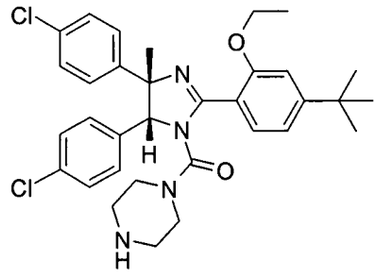
[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metano-sulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, *WO* 2005110996) para proporcionar el compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{37}H_{47}N_4O_4SCl_2$ [$(M+H)^+$] 713,2690, observado 713,2687.

Ejemplo 175

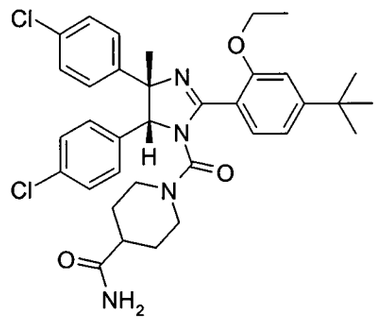
[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 593,2 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 176

Amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico

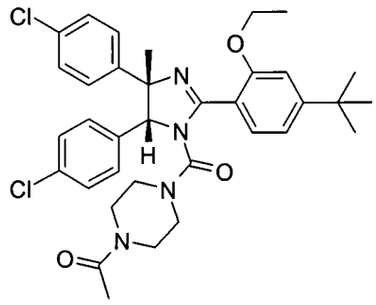


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-piperidin-4-il-etanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 635,2

[(M+H)$^+$]

Ejemplo 177

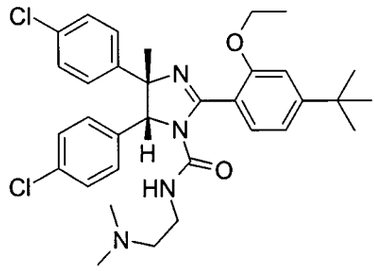
1-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de (4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-acetil-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 635,2 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 178

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico

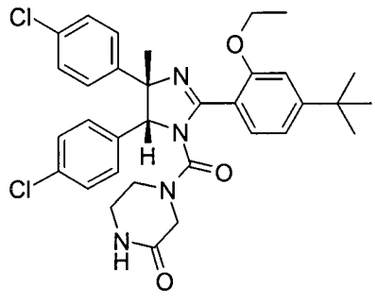


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con N,N-dimetil-1,2-etanodia-

mina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 595,2 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 179

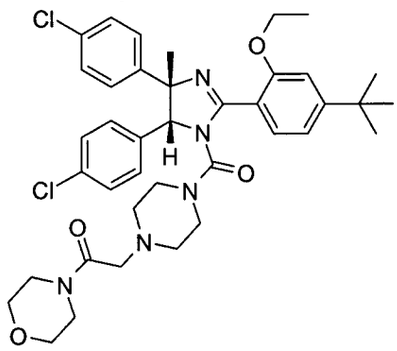
rac-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazinona (Avocado Organics) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 607,2 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 180

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

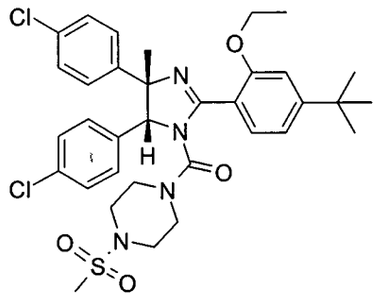


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5,

se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 720,3 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 181

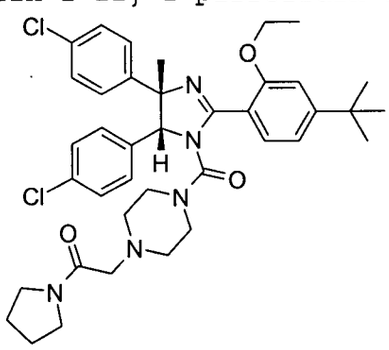
rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-metilsulfonil-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 671,2 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 182

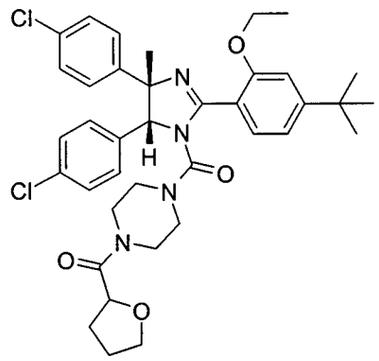
rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 704,3 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 183

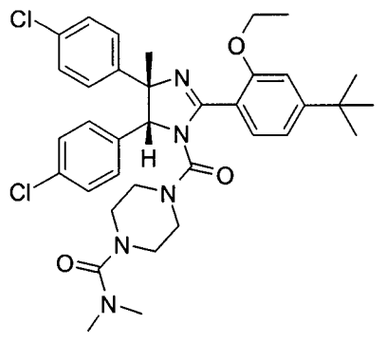
rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperazin-1-il-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 691,3 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 184

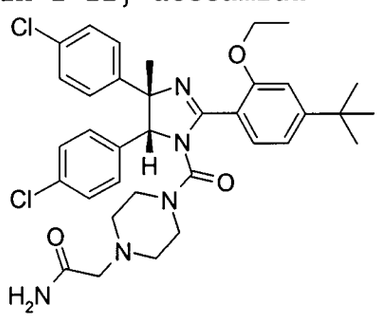
Dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico, (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 664,3 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 185

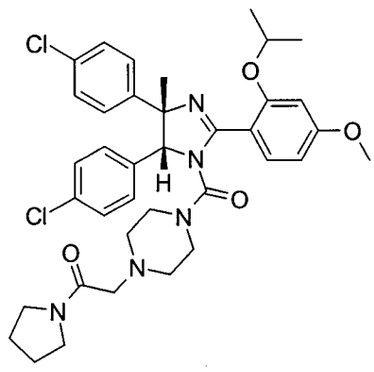
rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 650,3 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 186

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona

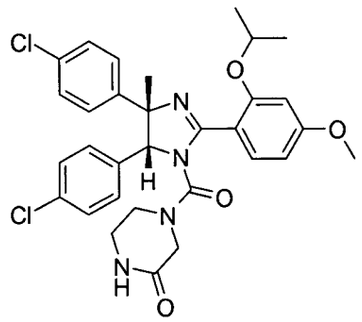


Se preparó *rac*-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol a partir de *rac*-(1R*,2S*)-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-propan-1,2-diamina y 2-isopropoxi-4-metoxi-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. Éste se hizo reaccionar entonces con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 3).

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 692,3 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 187

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona

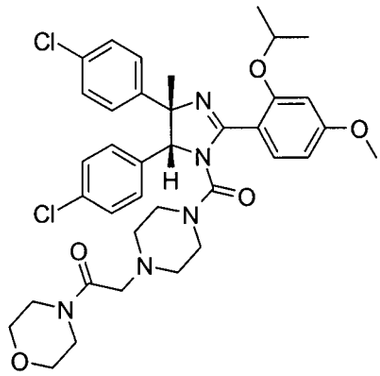


Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol a partir de *rac*-(1R*,2S*)-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-propan-1,2-diamina y 2-isopropoxi-4-metoxi-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. Éste se hizo reaccionar entonces con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 3).

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazinona (Avocado Organics) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 595,2 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 188

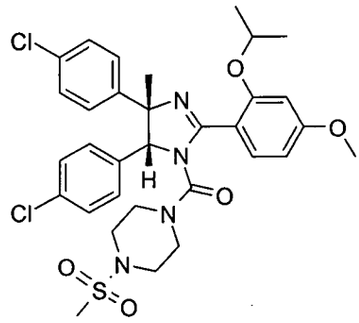
rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 708,3 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 189

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

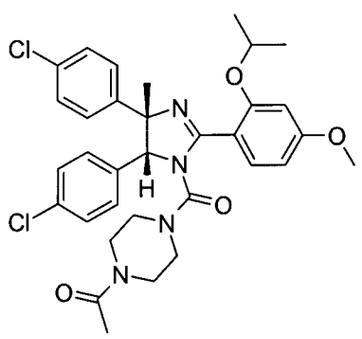


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-

cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-metilsulfonil-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 659,2 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 190

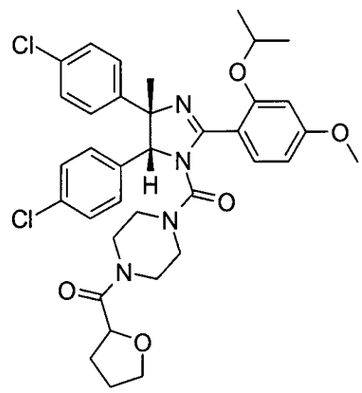
rac-1-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-acetil-piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 623,2 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 191

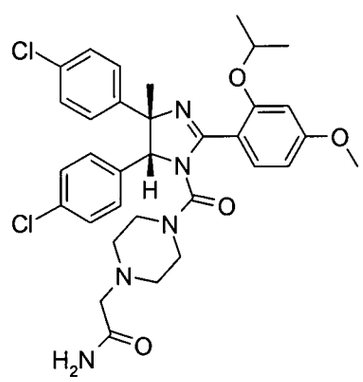
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperazin-1-il-(tetra-hidro-furan-2-il)-metanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 679,2 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 192

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-



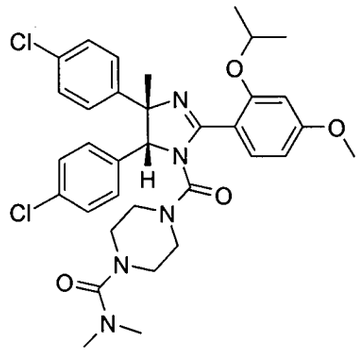
carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 2-

piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 638,2 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 193

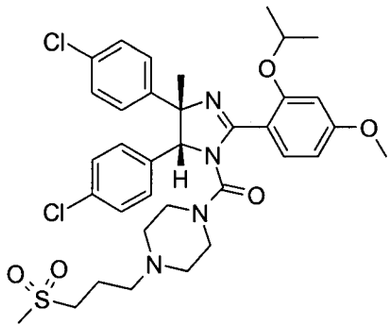
Dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico, (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 652,2 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 194

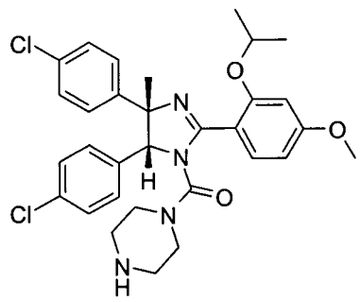
rac-[(4S*,5R*)-4,5-Bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, *WO* 2005110996) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 701,2 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 195

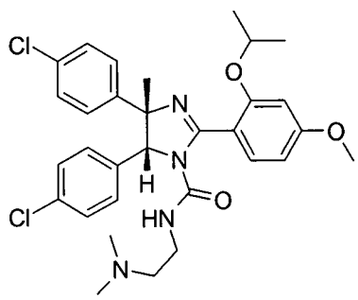
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperazina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 581,2 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 196

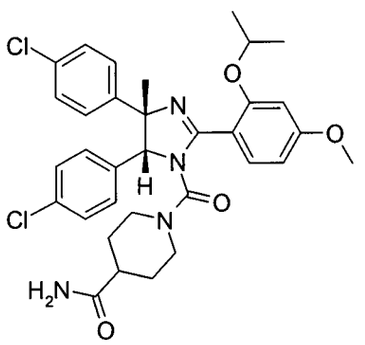
(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con N,N-dimetil-1,2-etano-diamina (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 583,2 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 197

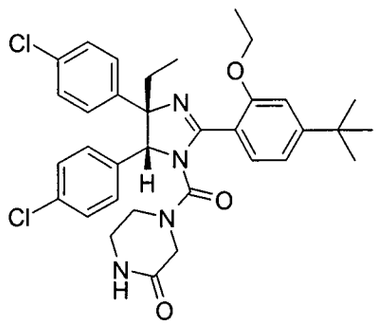
Amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-piperidin-4-il-etanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 623,3 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 198

rac-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona

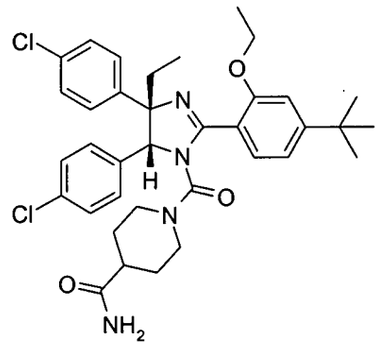


Se preparó *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de *rac*-(1R*,2S*)-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-butano-1,2-diamina (preparado a partir de 3,4-bis-aril-1,2,5-tiadiazol-1,1-dióxido y bromuro de etilmagnesio como se describe en el ejemplo 170) y 2-isopropoxi-4-metoxi-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. Éste se hizo reaccionar entonces con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazinona (Avocado Organics) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 621,2 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 199

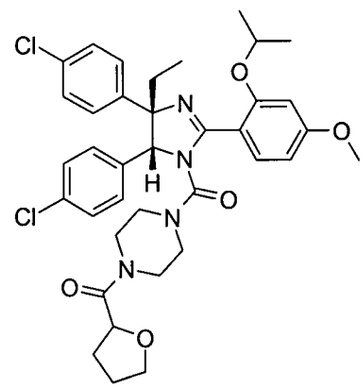
Amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-piperidin-4-il-etanona (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 649,3 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 200

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona

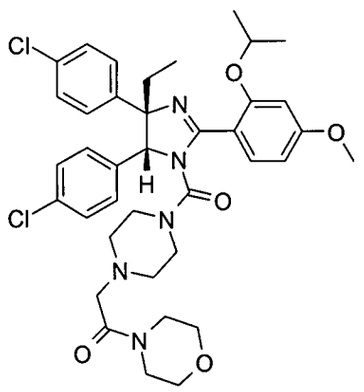


De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperazin-1-il-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona (Aldrich) para proporcionar el

compuesto del título. LC-MS: 693,3 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 201

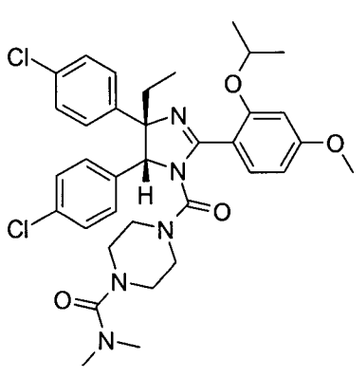
rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 722,3 [(M+H)$^+$]

Ejemplo 202

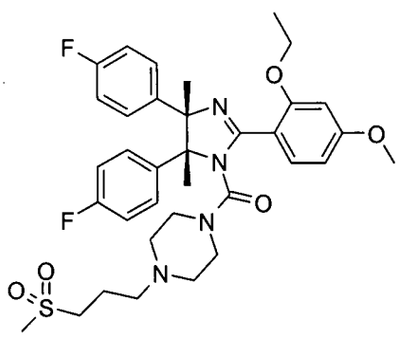
Dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico



De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico (Aldrich) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: 666,3 [$(M+H)^+$]

Ejemplo 203

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



Se preparó *meso*-2,3-bis-(4-fluorofenil)-2,3-butanodiamina a partir de 4,4'-difluorobenzilo de forma análoga a lo descrito en los ejemplos 169 y 170. Éste se hizo reaccionar entonces con cloruro de 2-etoxi-benzoilo utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (método 1) para proporcionar *rac*-(4S*, 5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluoro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol.

Entonces se hizo reaccionar *rac*-(4S*, 5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluoro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de trietilamina para proporcionar cloruro de *rac*-(4S*, 5R*)-2-(4-

terc-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluoro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo.

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 5, se hizo reaccionar cloruro de *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluoro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con diclorhidrato de 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (preparado como se describe en Fotouhi, N. *et al.*, *WO* 2005110996) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía fluida supercrítica (Instrumento Multi-Gram II Berger, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono) que dio lugar al compuesto del título. HR-MS (ES, *m/z*) calculado para $C_{38}H_{49}N_4O_4SF_2$ [$(M+H)^+$] 695,3437, observado 695,3433.

Ejemplo 204

Ensayo de Actividad *In Vitro*

La capacidad de los compuestos de inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 se midió mediante un ensayo HTRF (fluorescencia de resolución temporal homogénea) en el que una MDM2 recombinante con una cola de GST se une a un péptido que emula la región de p53 que interaccion na con MDM2 (Lane *et al.*). La unión de la proteína MDM2-GST y el péptido-p53 (biotinilado en su extremo N-terminal) se registra mediante la FRET (transferencia de energía por resonancia de la fluorescencia) entre un anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la aloficocianina (APC) conjugada con estreptavidina.

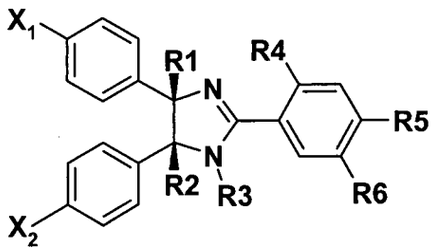
El ensayo se realiza en placas de 384 pocillos de fondo plano negro (Costar) en un volumen total de 40 uL que contienen: péptido biotinilado 90 nM, 160 ng/mL de MDM2-GST, APC-estreptavidina 20 nM (Perkin Elmer Wallac), anticuerpo anti-GST marcado con Eu 2 nM (Perkin Elmer Wallac), albúmina sérica bovina (BSA) al 0,2%, ditiotreitol (DTT) 1 mM y tampón Tris-borato salino (TBS) 20 mM, como sigue: Añadir 10 uL de MDM2-GST (solución de trabajo 640 ng/mL) en tampón de reacción a cada pocillo. Añadir 10 uL de los compuestos diluidos (dilución 1:5 en tampón de reacción) a cada pocillo y mezclar por agitación. Añadir 20 uL de péptido p53 biotinilado (solución de trabajo 180 nM) en tampón de reacción a cada pocillo y mezclar en un agitador. Incubar a 37°C durante 1 h. Añadir 20 uL de mezcla de APC-estreptavidina y anticuerpo anti-GST-Eu (solución de trabajo anti-GST-Eu 6 nM y APC-estreptavidina 60 nM) en tampón TBS con BSA al 0,2%, agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos y leer utilizando un lector de placas con capacidad TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin Elmer Wallac). Si no se especifica, los reactivos se obtuvieron de Sigma Chemical Co.

Las CI_{50} que muestran una actividad biológica que aplica a los compuestos que son objeto de esta invención oscilan de entre alrededor de 1 nM a alrededor de 1000 nM. Los datos específicos para algunos ejemplos son los siguientes:

Ejemplo	CI_{50} (μM)
5	0,019
6	0,344
8	0,046
35	0,017
177	0,107
190	0,048

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula



(I)

en la que

X_1 y X_2 son halógeno, acetileno, ciano, trifluorometilo o nitro;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$ con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

R^3 es -H o $-C(=O)-R^7$;

y cuando R^6 es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es

-H

-halógeno,

$-CH_3$,

$-CF_3$,

$-OCH_3$,

$-C(CH_3)_2$,

-ciclopropilo,

-ciano,

$-C(CH_3)_3$,

$-C(CH_3)_2OR$ (en la que R es -H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$),

$-C(CH_3)_2$ CH-OR (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OCH_3$),

$-C(CH_3)_2CN$,

$-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$),

$-C(CH_3)_2COOR$ (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$),

$-C(CH_3)_2CONR^aR^b$ (en la que R^a es -H o $-CH_3$, y R^b = -H o $-CH_3$),

-SR (en la que R es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), o

$-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

y cuando R^6 no es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es hidrógeno, -Cl, $-OCH_3$, *terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$;

R^6 es -Cl, ciclopropilo, $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$);

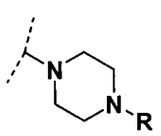
y R^7 se selecciona del grupo que consiste en

i) $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2CH_2Ph$, 2-furanilo, fenilo o fenilo sustituido por cloro, $-OCH_3$ o ciano,

ii) 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo o 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido,

iii) $-NR^c_2$ (en la que R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

iv) una piperazina sustituida de la fórmula



en la que R se selecciona del grupo que consiste en

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

c) $-CH(CH_3)_2$,

d) $-CH(CH_2CH_3)_2$,

e) ciclopentilo,

f) $-CH_2CH(OH)CH_3$,

g) $-CH_2CF_3$,

h) $-CH_2CH(OH)CF_3$,

i) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

j) $-CH_2$-[4-N-metilpiperidinilo],

k) $-CH_2CH_2R^d$ (en la que R^d es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, -CN, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 2-isotiazolidinil-1,1-dióxido, o 2-tetrahidro-furanilo),

l) $-CH_2CH_2CH_2R^e$ (en la que R^e es -OH, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, -CN, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-imidazoilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (en la que R^f es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo), $-COCH_2-R^g$ (en la que R^g es H, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo, o $-N(CH_3)$-(3-(1-metilpirrolidinilo)),

m) $-CH_2-CO-R^h$ (en la que R^h es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$,

$-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CF_3$, -NH-ciclopropilo, -NH-*terc*-butilo, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperi-dinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopipera-zinilo),

n) $-SO_2R^i$ (en la que R^i es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-CF_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo)),

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

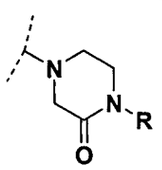
p) 4-tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido,

q) 4-piperidinil-1-acetilo,

r) 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida, y

s) 3-tetrahidro-tiofenil-1,1-dióxido;

v) una oxopiperazina sustituida de la fórmula

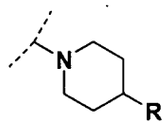


en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$ o

$-CH_2CH_2OCH_3$;

y

vi) una piperidina sustituida de la fórmula



en la que R es -H, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-CONH_2$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2$-(1-piperazinilo), $-CH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2NH_2$, $-NHCOCH_2NHCH_3$, $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-NHCOCH_2NHCH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_2$-(1-(4-acetilpiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-piperidinacarboxamida), $-NHCOCH_2$-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), $-NHCOCH_2$-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(piperidinil-4-metanol)), $-NHCON(CH_3)_2$, $-NHCSNHCH_3$, -NHCSNHPh, $-NHCH_2CONH_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), o 4-morfolinilo;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X_1 y X_2 son -Cl.

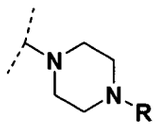
3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R^3 es $-C(=O)-R^7$.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^6 es hidrógeno; R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$; y R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2$ OR (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CH-OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$).

250

5. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$; R^5 es -Cl; y R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$).

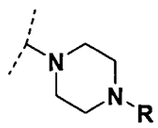
6. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^7 es



y en el que R es $-CHCOR^h$.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$.

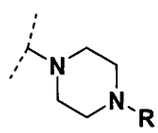
8. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^7 es



y en el que R es $-CH_2CH_2CH_2R^e$.

9. El compuesto de la reivindicación 8 en el que R^e es $-SO_2CH_3$ o $-SO_2CH_2CH_3$.

10. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^7 es

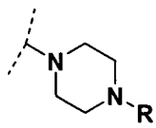


y en el que R es $-CH_2CH_2R^d$.

11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R^d es $-SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, o $-CF_3$.

12. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^7

es



y R es 4-tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

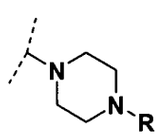
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2$ OR (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CH-OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

R^6 es hidrógeno;

R^7 es



(en la que R es $-CHCOR^h$);

R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

R^3 es $-C(O)-R^7$;

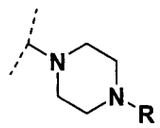
R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2$ OR (en la que R es -H o $-CH_3$),

$-C(CH_3)_2CH-OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

R^6 es hidrógeno;

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2CH_2R^e$.);

R^e es $-SO_2CH_3$ o $-SO_2CH_2CH_3$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

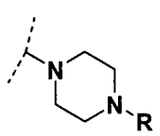
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2$ OR (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CH-OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

R^6 es hidrógeno;

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2R^d$);

R^d es $-SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, o $-CF_3$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

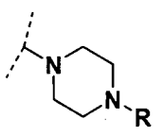
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es -Cl;

R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$);

R^7 es



(en la que R es $-CHCOR^h$);

R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

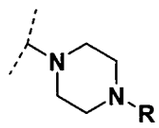
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es -Cl;

R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$);

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2CH_2R^e$.);

R^e es $-SO_2CH_3$ o $-SO_2CH_2CH_3$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

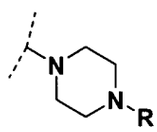
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es -Cl;

R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$);

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2R^d$);

R^d es $-SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$ o $-CF_3$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-

2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

(4S,5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperazinil]acetil]-morfolina,

(4S,5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperidina,

(4S,5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina,

(4S,5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3,3,3-trifluoropropil]-piperazina,

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

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona y

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

20. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-

cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

metil éster del ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-1-metil-piperazina-2-carboxílico,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-2-*terc*-butil-4-etoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-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-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida,

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

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

21. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado

de entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

isopropilamida del ácido 4-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-piperidina-1-carboxílico,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol y

rac-(4S*,5R*)-4-[(4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-

258

4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-*terc*-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida.

22. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona,

N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfo-namida,

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

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

4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-

4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida ,

rac-(4S*,5R*)-5-[4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida y

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida.

23. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-metanosulfonilaminoetil)piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,

N-{(4S,5R)-(2-{4-[2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}etil)acetamida,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

metil éster del ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-1-metilpiperazina-2-carboxílico,

rac-(4S*,5R*)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

5-{(4S,5R)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona y

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol.

24. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,

rac-(4S*,5R*)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)4,5-bis-(4-clorofenil)4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-

261

il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-benzonitrilo y

4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxibenzonitrilo.

25. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

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

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

rac-(4S*,5R*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

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

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-propan-2-ol y

[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metano-sulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona.

26. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etil]-acetamida,

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

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol.

27. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

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

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

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

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

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona.

28. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-2-metil-propan-1-ona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclopropil-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-

cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclobutil-metanona,

1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-metil-butan-1-ona,

1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-fenil-propan-1-ona,

4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-benzonitrilo,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-furan-2-il-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-fenil-metanona y

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

29. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

rac-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

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

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

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

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

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

rac-[1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona y

terc-butil éster del ácido *rac*-{1-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbámico.

30. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-

trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

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

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

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

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,

(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluoro-metil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona y

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

31. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-

il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,

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

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

amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

(2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

3-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-3-metil-butan-2-ona,

3-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona y

3-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona.

32. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-

dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida,

rac-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

rac-1-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

rac-4-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanona y

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona.

33. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,

bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

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

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

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

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

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

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

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

[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-2-

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

34. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-

4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,

(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol.

35. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,

amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

1-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-Butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

rac-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

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

rac-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-

(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona, y

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona.

36. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,

rac-1-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida y

dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico.

37. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

rac-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-

bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

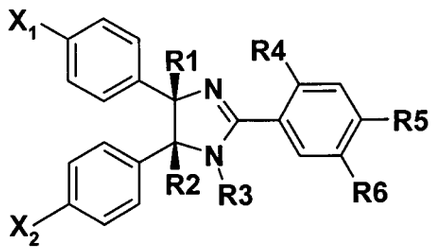
amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona y

dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico.

38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula



(I)

en la que X_1 y X_2 son halógeno, acetileno, ciano, trifluorometilo o nitro;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$, con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

R^3 es -H o $-C(=O)-R^7$;

y cuando R^6 es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es

-H

-halógeno,

$-CH_3$,

$-CF_3$,

$-OCH_3$,

$-C(CH_3)_2$,

-ciclopropilo,

-ciano,

$-C(CH_3)_3$,

$-C(CH_3)_2OR$ (en la que R es -H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$),

$-C(CH_3)_2$ CH-OR (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OCH_3$),

$-C(CH_3)_2CN$,

$-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$),

$-C(CH_3)_2COOR$ (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$),

$-C(CH_3)_2CONR^aR^b$ (en la que R^a es -H o $-CH_3$ y R^b = -H o $-CH_3$),

-SR (en la que R es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), o

$-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, NH-*terc*-butilo o $N(CH_3)_2$);

y cuando R^6 no es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es hidrógeno, -Cl, $-OCH_3$, *terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$;

R^6 es -Cl, ciclopropilo, $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$);

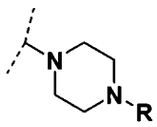
y R^7 se selecciona de entre el grupo que consiste en

i) $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2CH_2Ph$, 2-furanilo, fenilo, o fenilo sustituido por cloro, $-OCH_3$ o ciano,

ii) 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, o 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido,

iii) $-NR^c_2$ (en la que R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

iv) una piperazina sustituida de fórmula



en la que R se selecciona del grupo que consiste en

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

c) $-CH(CH_3)_2$,

d) $-CH(CH_2CH_3)_2$,

e) ciclopentilo,

f) $-CH_2CH(OH)CH_3$,

g) $-CH_2CF_3$,

h) $-CH_2CH(OH)CF_3$,

i) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

j) $-CH_2$-[4-N-metilpiperidinilo],

k) $-CH_2CH_2R^d$ (en la que R^d es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, -CN, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperi-

dinilo, 4-morfolinilo, 2-isotiazolidinil-1,1-dióxido o 2-tetrahidrofuranilo),

l) $-CH_2CH_2CH_2R^e$ (en la que R^e es -OH, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, -CN, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-imidazoilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (en la que R^f es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo), $-COCH_2-R^g$ (en la que R^g es -H, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-N(CH_3)-(3-(1-metilpirrolidinilo))$),

m) $-CH_2-CO-R^h$ (en la que R^h es $-OCH_3$, OCH_2CH_3, $-NH_2$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CF_3$, -NH-ciclopropilo, -NH-*terc*-butilo, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo),

n) $-SO_2R^i$ (en la que R^i es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-CF_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo),

o) $-COR^j$ (en la que R^j es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,

2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),

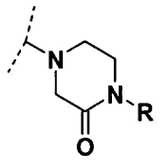
p) 4-tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido,

q) 4-piperidinil-1-acetilo,

r) 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida, y

s) 3-tetrahidro-tiofenil-1,1-dióxido;

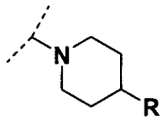
v) una oxopiperazina sustituida de fórmula



en la que R es H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OCH_3$;

y

vi) una piperidina sustituida de fórmula



en la que R es H, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-CONH_2$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2$-(1-piperazinilo), $-CH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2NH_2$, $-NHCOCH_2NHCH_3$, $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-NHCOCH_2NHCH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_2$-(1-(4-acetilpiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-piperidinacarboxamida), $-NHCOCH_2$-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), $-NHCOCH_2$-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(piperidinil-4-metanol)), $-NHCON(CH_3)_2$, $-NHCSNHCH_3$, -NHCSNHPh, $-NHCH_2CONH_2$, 1-pirrolidinilo, 1-

280

piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo) o 4-morfolinilo;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

39. La composición farmacéutica de la reivindicación 38 para el tratamiento o control del cáncer, en particular de tumores sólidos, más concretamente tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

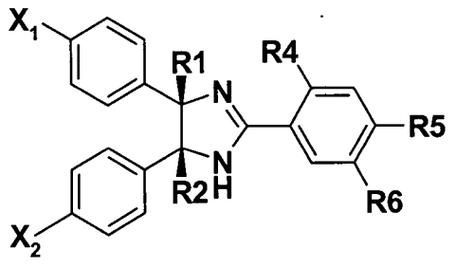
40. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 37 para su utilización como un medicamento.

41. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 37 para el tratamiento o control del cáncer, en particular de tumores sólidos, más concretamente tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

42. La utilización de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 37 para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o control del cáncer, en particular de tumores sólidos, más concretamente tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

43. El proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

a) una imidazolina de fórmula (V), por lo tanto un compuesto de fórmula (I) en el que R^3 es hidrógeno,

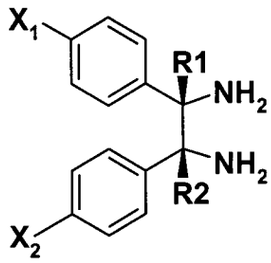


(V)

281

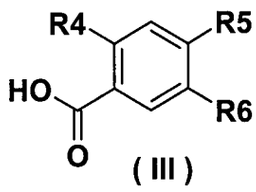
se obtiene bien mediante

i) condensación de una 1,2-diamina tetrasustituida de fórmula (II)



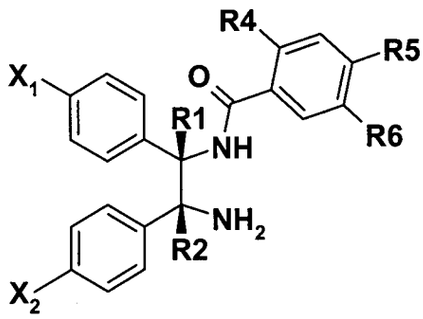
(II)

con un ácido aromático de fórmula (III)



(III)

para formar un derivado monoamida de fórmula (IV)

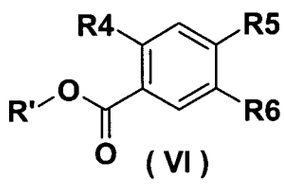


(IV)

seguido de ciclodeshidratación para proporcionar un compuesto de fórmula (V)

o

ii) mediante la reacción de una 1,2-diamina tetrasustituida de fórmula (II) como se ha mostrado anteriormente bajo i) con un éster aromático de fórmula (VI)

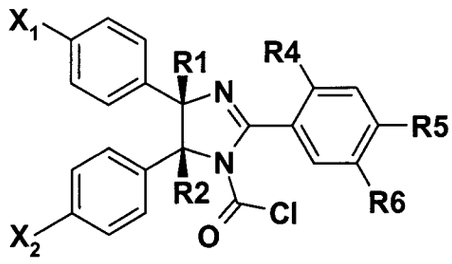


(VI)

282

en presencia de un trialquilaluminio para dar lugar también a una imidazolina de fórmula (V); y

b) dicho compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con fosgeno para formar un cloruro de carbamoilo de fórmula (VII)



(VII)

que luego se hace reaccionar con aminas primarias o secundarias para formar el correspondiente compuesto de fórmula (I), en la que R^3 es diferente de hidrógeno; y

c) dicho compuesto de fórmula (I) se convierte, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable; y

todos los sustituyentes tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1.

44. Los compuestos, procesos y utilizaciones novedosos sustancialmente como se han descrito aquí anteriormente.

***

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CERTIFICADO DE REGISTRO DE TRASPASO DE INVENCIÓN

Legalización de un certificado de registro de traspaso de la invención **IMIDAZOLINAS 4, 4, 5, 5, TETRASUSTITUIDAS**, documento escrito en inglés. (firmas: varias) (**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Caso: 23289 CO (1)**)

Certificado y Apostilla del DEPARTAMENTO DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, documentos también escritos en inglés.

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
por el Departamento de Comercio
este día 28 de agosto de 2006
(firma: H. L. Jackson)
H. L. JACKSON
Funcionario certificador

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 22 días del mes de mayo de 2008.

G. A. Forster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

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

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

284

3. actuando en su condición de Funcionario Certificador

4. está provisto con el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los EEUU

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el siete de septiembre de 2006

7. por *el Funcionario Certificador, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8. No. 06033518-9

9. Sello/Estampilla: Sello redondo oficial en altorrelieve: Departamento de Estado de los Estados Unidos (con escudo)

10. Firma:

(fdo.) *Denitra T. Hawkins*

Denitra T. Hawkins

- - 0 - -

G. A. Forster
GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

785

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LES LLEGUEN LOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

28 de agosto de 2006

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE EL ANEXO ES UNA FIEL COPIA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 17 de febrero de 2006

Por Autoridad del

Subsecretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

(fdo.) *H. L. Jackson*

H. L. JACKSON

Funcionario certificador, con sello redondo oficial: Departamento de Comercio - Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

- - 0 - -

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

236

FORMATO DE CARÁTULA DEL PROCESO DE REGISTRO

PATENTES ÚNICAMENTE

Expediente de Abogado No. 23289 EEUU

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

---

1. Nombre de la(s) parte(s) que traspasa(n):

   1) Norman **Kong**

   2) Giacomo **Pizzolato**

   3) John Lawson **Roberts**

   4) Sung-Sau **So**

   5) Binh Thanh **Vu**

   6) Peter Michael **Wovkulich**

Se adjuntan nombre(s) adicional(es) de parte(s) que transfiere(n)? (X) No

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

287

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n):

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Dirección Interna:

3. Naturaleza del traspaso:

(x) Cesión

(...)

Fecha de Otorgamiento: 1º. de diciembre de 2005

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código Postal: 07110

Se adjuntan nombre(s) & dirección(es) adicional(es)? (X) No

4. Solicitud(es) número(s) o patente(s) número(s):

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

288

Si este documento está siendo presentado junto con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento es:

A. Solicitud(es) de Patente No.(s) B. Patente(s) No.(s)

SOLICITUD PROVISIONAL DE LOS EEUU SERIAL NÚMERO 60/741,223, PRESENTADA: 1°. de diciembre de 2005

Se adjuntan números adicionales? (X) No

700244875 **PATENTE**

CARRETE: 017270 CUADRO: 0314

Página 2 de 2

5. Nombre y dirección de la parte a quien debería enviársele por correo correspondencia en lo concerniente al documento:

Nombre: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

794

DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código Postal: 07110

6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: UNA

7. Tasa total (37 CFR 3.41) ..... $ 40.00

X Se autoriza que sea cargada a la cuenta de ahorros

X Se autoriza que sean cargados a la cuenta de ahorros cualesquiera faltantes

8. Cuenta de ahorros número:

08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

300

A mi mejor leal saber y entender, la información antecedente es cierta y correcta y cualquier copia adjunta es una fiel copia del documento original.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI	(fdo.) *ilegible*	17 de febrero de 2006
Nombre de la Persona Firmante	Firma	Fecha

CONTACTO: Bettyann Hedemus

TELÉFONO: (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2364

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documento: 4

PATENTE

CARRETE: 017270 CUADRO: 0315

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

301

INVENCIÓN CONJUNTA Expediente de Abogado No. 23289 EEUU

CESIÓN

EN TANTO QUE, NOSOTROS, Norman Kong, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu y Peter Michael Wovkulich

(Cedentes) hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles que están descritas y reivindicadas en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Expediente de Abogado No. 23289 EEUU, titulada:

IMIDAZOLINAS 4, 4, 5, 5, TETRASUSTITUIDAS

EN TANTO QUE, HOFFMANN-LA ROCHE INC., una sociedad constituida y existente conforme a y en virtud de las leyes del Estado de Nueva Jersey, y que tiene su domicilio social principal en Nutley, Nueva Jersey, está deseosa de adquirir la totalidad del interés en y sobre dicha invención, tal solicitud y la Patente a ser obtenida para ello;

AHORA, POR TANTO, por y en contraprestación de Un Dólar ($1.00) y otra contraprestación apropiada y de valor cierto pagados en mano a nosotros, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por este medio, hemos vendido, cedido y traspasado, y por este medio en efecto vendemos, cedemos y traspasamos a

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

302

dicha HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionaria) y a los representantes legales, sucesores de dicha Cesionaria, la totalidad del derecho, título e interés, para todo el mundo, en y sobre dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsecuente que reivindique prioridad basada en la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como Expediente de Abogado No. 23289 EEUU y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que puedan resultar o resulten de las mismas incluyendo el derecho de reivindicar con respecto a cualesquiera solicitudes de patentes y patentes de los Estados Unidos y extranjeras, la fecha de prioridad de dicha solicitud conforme a cualquier ley de los Estados Unidos y convención o tratado internacional; y nosotros en efecto autorizamos y solicitamos por este medio la expedición de dichas patentes, nacionales y extranjeras, de conformidad con los términos de este Contrato.

TRAS DICHA CONTRAPRESTACIÓN, nosotros pactamos y convenimos en efecto por este medio con dicha Cesionaria que nosotros no otorgaremos escrito alguno o realizaremos acto alguno en absoluto que esté en conflicto con estas patentes, y que nosotros otorgaremos en cualquier tiempo siempre que se solicite, sin contraprestación ulterior o adicional, pero a expensas de dicha Cesionaria, tales cesiones adicionales y demás escritos y realizaremos tales actos adicionales como lo podrá considerar necesario o conveniente dicha Cesionaria para perfeccionar el goce de la Cesionaria de esta cesión, y prestaremos toda la asistencia necesaria para efectuar la solicitud de y obtener

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

303

la Patente de los Estados Unidos provisional, original, continuada, continuada en parte, divisional, reexpedida, re-examinada o extendida o de cualquier y de todos los países extranjeros sobre dicha invención, y en hacer cumplir cualesquiera derechos o intangibles que se obtengan como resultado de tales solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitados a, dar testimonio en cualesquiera procesos o transacciones que impliquen tales solicitudes o patentes, y dar declaraciones preliminares y otras declaraciones juradas, en el entendido que el pacto y acuerdo precedentes obligarán y resultarán en beneficio de los cesionarios y los representantes legales de todas las partes de este documento.

PATENTE

CARRETE: 017270 CUADRO: 316

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, nosotros hemos firmado y fijado nuestros sellos este 1er día de diciembre de 2005.

Nutley, Nueva Jersey, EEUU.

(fdo.) *ilegible*

Norman Kong

(fdo.) *ilegible*

Binh Thanh Vu

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

304

(fdo.) *ilegible*

Giacomo Pizzolato

(fdo.) *ilegible*

Peter Michael Wovkulich

(fdo.) *ilegible*

John Lawson Roberts

(fdo.) *ilegible*

Sung-Sau So

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de Nueva Jersey)

Condado de Essex)

El 1º de diciembre de 2005, comparecieron personalmente ante mí

Norman Kong, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu y Peter Michael Wovkulich

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

305

a quienes conozco como las personas descritas en la Cesión precedente, quienes reconocieron que ellas otorgaron la Cesión precedente por su libre voluntad para los fines establecidos en la misma.

(fdo.) *Bettyann Hedemus*, con aposición de su Sello oficial (con escudo).

BETTYANN HEDEMUS

NOTARIA PÚBLICA DE NUEVA JERSEY

Nombramiento Vence el 25 de septiembre de 2007

211917

PATENTE

REGISTRADO: 17/02/2006 **CARRETE: 017270 CUADRO: 317**

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

306

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 seventh of September, 2006

7. by ~~*Assistant*~~ *Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 06033518-9

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Denitra T. Hawkins

Denitra T. Hawkins

A 1507997

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

August 28, 2006

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON February 17, 2006

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

308

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. 23289 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) Norman **Kong**
2) Giacomo **Pizzolato**
3) John Lawson **Roberts**
4) Sung-Sau **So**
5) Binh Thanh **Vu**
6) Peter Michael **Wovkulich**

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ___ Yes **X** No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: **HOFFMANN-LA ROCHE INC.**

Internal Address: _____

3. Nature of conveyance:

X Assignment ___ Merger

___ Security Agreement ___ Change of Name

___ Other _____

Execution Date: **December 1, 2005**

Street Address: **340 KINGSLAND STREET**

City: **NUTLEY** State: **NJ** Zip: **07110**

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. 60/741,223 **FILED: December 1, 2005**

Additional numbers attached? ___ Yes **X** No

CH $40.00 082525 60741223

700244875

309

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: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41)..... .$ 40.00
X Authorized to be charged to deposit account
X 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-TRAMALONI
Name of Person Signing

Signature

February 17, 2006
Date

CONTACT: Bettyann Hedemus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

224740

310

JOINT INVENTION Case Docket No. 23289 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Norman Kong, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu, and Peter Michael Wovkulich

(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. 23289 US, entitled

4,4,5,5, TETRASUBSTITUTED 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. 23289 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, 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.

311

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 1st day of December, 2005.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Norman Kong

Binh Thanh Vu

Giacomo Pizzolato

Peter Michael Wovkulich

John Lawson Roberts

Sung-Sau So

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On December 1, 2005, before me personally appeared

Norman Kong, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu, and Peter Michael Wovkulich

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.

211917

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

312

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CERTIFICADO DE REGISTRO DE TRASPASO DE INVENCIÓN

Legalización de un certificado de registro de traspaso de la invención **IMIDAZOLINAS 4, 4, 5, 5, TETRASUSTITUIDAS**, documento escrito en inglés. (firmas: varias) (**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Caso: 23289 CO (2)**)

Certificado y Apostilla del DEPARTAMENTO DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, documentos también escritos en inglés.

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
por el Departamento de Comercio
este día 25 de agosto de 2006
(firma: N. Williams)
N. WILLIAMS
Funcionario certificador

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 22 días del mes de mayo de 2008.

G. A. Forster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

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

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

314

3. actuando en su condición de Funcionario Certificador

4. está provisto con el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los EEUU

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el siete de septiembre de 2006

7. por *el Funcionario Certificador, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8. No. 06033518-10

9. Sello/Estampilla: Sello redondo oficial en altorrelieve: Departamento de Estado de los Estados Unidos (con escudo)

10. Firma:

(fdo.) *Denitra T. Hawkins*

Denitra T. Hawkins

- - 0 - -

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

315

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LES LLEGUEN LOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

25 de agosto de 2006

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE EL ANEXO ES UNA FIEL COPIA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 17 DE FEBRERO DE 2006

Por Autoridad del

Subsecretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

(fdo.) *N. Williams*

N. WILLIAMS

Funcionario certificador, con sello redondo oficial: Departamento de Comercio - Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

- - 0 - -

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

316

FORMATO DE CARÁTULA DEL PROCESO DE REGISTRO

PATENTES ÚNICAMENTE

CASO 23289 EEUU

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

---

1. Nombre de la(s) parte(s) que traspasa(n):

Hoffmann-La Roche Inc.

Se adjuntan nombre(s) adicional(es) de parte(s) que transfiere(n)? (X) No

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n):

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

317

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección Interna: UNA SOCIEDAD SUIZA

3. Naturaleza del traspaso:

(x) Cesión

(...)

Fecha de Otorgamiento: 19 de diciembre de 2005

Dirección: 124 GRENZACHERSTRASSE

CH-4070

País: BASILEA, SUIZA

Se adjuntan nombre(s) & dirección(es) adicional(es)? (X) No

4. Solicitud(es) número(s) o patente(s) número(s):

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

318

Si este documento está siendo presentado junto con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento es:

A. Solicitud(es) de Patente No.(s) B. Patente(s) No.(s)

SOLICITUD PROVISIONAL DE LOS EEUU SERIAL NÚMERO 60/741,223, PRESENTADA: 1º de diciembre de 2005

Se adjuntan números adicionales? (X) No

700244830 **PATENTE**

CARRETE: 017270 CUADRO: 0121

Página 2 de 2

5. Nombre y dirección de la parte a quien debería enviársele por correo correspondencia en lo concerniente al documento:

Nombre: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

319

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código Postal: 07110

6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: UNA

7. Tasa total (37 CFR 3.41) ..... $ 40.00

X Se autoriza que sea cargada a la cuenta de ahorros

X Se autoriza que sean cargados a la cuenta de ahorros cualesquiera faltantes

8. Cuenta de ahorros número:

08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

320

9. Declaración y firma.

A mí mejor leal saber y entender, la información antecedente es cierta y correcta y cualquier copia adjunta es una fiel copia del documento original.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI	(fdo.) *ilegible*	17 de febrero de 2006
Nombre de la Persona Firmante	Firma	Fecha

CONTACTO: Bettyann Hedemus

TELÉFONO: (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2364

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documento: 4

PATENTE

CARRETE: 017270 CUADRO: 122

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

321

Expediente de Abogado No. **23289 EEUU**

C E S I Ó N

HOFFMANN–LA ROCHE INC. (Cedente), una sociedad del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio social principal en Nutley, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por este medio cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionaria)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basilea, Suiza

la totalidad de su derecho, título e interés para todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y sobre la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, Serial No. 60/741,223, presentada el 1º de diciembre de 2005, titulada

IMIDAZOLINAS 4, 4, 5, 5, TETRASUSTITUIDAS

por Norman Kong, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu y Peter Michael Wovkulich

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

322

así como en cualquier(a) solicitud(es) subsiguiente(s) en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, la(s) cual(es) solicitud(es) subsiguiente(s) reivindique(n) esta solicitud Serial No. 60/741,223 como prioridad; y con respecto de la cual invención y todas las solicitudes de patente semejantes, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, fue otorgada una cesión de todo derecho, título e interés en ésta, para todo el mundo, a favor de la Cedente el 1º de diciembre de 2005, por Norman Kong, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu y Peter Michael Wovkulich.

La presente cesión es para, pero no está limitada a, los siguientes países y es cambio de una contraprestación apropiada y de valor cierto, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por este documento:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Federación Rusa, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

323

La Cedente expresamente cede a la Cesionaria el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América, y a reivindicar la fecha de prioridad conforme a cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de la(s) solicitud(es) de patente de EEUU mencionadas más arriba cedidas por la Cedente en esta presente Cesión. La Cedente acuerda otorgar cualesquiera cesiones y escritos adicionales, así como a llevar a cabo cualesquiera actos adicionales necesarios para permitirle a la Cesionaria disfrutar los plenos derechos de la presente Cesión.

Nutley, Nueva Jersey, EEUU

Fecha: 19 de diciembre de 2005

HOFFMANN–LA ROCHE INC.

Por: (fdo.) *ilegible*

George W. Johnston

Vicepresidente

PATENTE

CARRETE: 017270 CUADRO: 0123

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

324

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de Nueva Jersey)

Condado de Essex)

El 19 de diciembre de 2005 compareció personalmente ante mí George W. Johnston, a quien conozco como la persona descrita en la Cesión precedente, quien reconoció que él otorgó la Cesión precedente en nombre de **Hoffmann-La Roche Inc.**, y que él está facultado para otorgar la Cesión precedente y para traspasar los derechos concedidos conforme a la misma.

(fdo.) *Bettyann Hedemus*, con aposición de su Sello oficial (con escudo).

BETTYANN HEDEMUS

NOTARIA PÚBLICA DE NUEVA JERSEY

Nombramiento Vence el 25 de septiembre de 2007

PATENTE

REGISTRADO: 17/02/2006 **CARRETE: 017270 CUADRO: 0124**

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

375

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 seventh of September, 2006

7. by ~~*Assistant*~~ *Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 06033518-10

9. Seal/Stamp:

~~10.~~ Signature:

Denitra T. Hawkins

Denitra T. Hawkins

A 1507996

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

August 25, 2006

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON FEBRUARY 17, 2006

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

N. Williams

N. WILLIAMS
Certifying Officer

327

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

CASE 23289 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):

Hoffmann-La Roche Inc.

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ___ Yes _X_ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

Internal Address: **A SWISS COMPANY**

Street Address: **124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070**

Country: **BASEL, SWITZERLAND**

Additional name(s) & address(es) attached: Yes _____ No _X_

3. Nature of conveyance:

XX Assignment ___ Merger
___ Security Agreement ___ Change of Name

___ Other _____

Execution Date: **December 19, 2005**

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. 60/741,223 FILED: December 1, 2005

Additional numbers attached? ___ Yes _X_ No

CH $40.00 082525 60741223

700244830

328

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: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).... $ 40.00

X Authorized to be charged to deposit account

X 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-TRAMALONI		February 17, 2006
Name of Person Signing	Signature	Date

CONTACT: Bettyann Hedemus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

224738

329

Case Docket No. 23289 US

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. 60/741,223, filed on December 1, 2005 entitled

4,4,5,5, TETRASUBSTITUTED IMIDAZOLINES

by Norman Kong, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu and Peter Michael Wovkulich

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. 60/741,223, 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 December 1, 2005 by Norman Kong, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu and Peter Michael Wovkulich.

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: December 19, 2005

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: George W. Johnston
George W. Johnston
Vice President

330

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On December 19, 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 9/25/2007

55386

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CERTIFICADO DE REGISTRO DE TRASPASO DE INVENCIÓN

Legalización de un certificado de registro de traspaso de la invención **IMIDAZOLINAS 4, 4, 5, 5, TETRASUSTITUIDAS**, documento escrito en inglés. (firmas: varias) (**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Caso: 23289 CO (3)**)

Certificado y Apostilla del DEPARTAMENTO DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, documentos también escritos en inglés.

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
por el Departamento de Comercio
este día 27 de diciembre de 2006
(firma: T. Lawrence)
T. LAWRENCE
Funcionario certificador

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 22 días del mes de mayo de 2008.

G. A. Forster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

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 T. Lawrence

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

333

3. actuando en su condición de Funcionario Certificador

4. está provisto con el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los EEUU

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el cuatro de enero de 2007

7. por *el Funcionario Certificador Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8. No. 07009267-5

9. Sello/Estampilla: Sello redondo oficial en altorrelieve: Departamento de Estado de los Estados Unidos (con escudo)

10. Firma:

(fdo.) *ilegible*

Sonya N. Johnson

- - 0 - -

G. A. Förster
GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

334

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LES LLEGUEN LOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

27 de diciembre de 2006

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE EL ANEXO ES UNA FIEL COPIA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 7 DE DICIEMBRE DE 2006.

Por Autoridad del

Subsecretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

(fdo.) *T. Lawrence*

T. LAWRENCE

Funcionario certificador, con sello redondo oficial: Departamento de Comercio - Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

- - 0 - -

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

335

FORMATO DE CARÁTULA DEL PROCESO DE REGISTRO

PATENTES ÚNICAMENTE

Expediente de Abogado No. 23289 EEUU1

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

---

1. Nombre de la(s) parte(s) que traspasa(n):

1) Qingjie **Ding**

2) Bradford James **Graves**

3) Norman **Kong**

4) Jin-Jun **Liu**

5) Allen John **Lovey**

6) Giacomo **Pizzolato**

7) John Lawson **Roberts**

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

336

8) Sung-Sau **So**

9) Binh Thanh **Vu**

10) Peter Michael **Wovkulich**

Se adjuntan nombre(s) adicional(es) de parte(s) que transfiere(n)? (X) No

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n):

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Dirección Interna:

3. Naturaleza del traspaso:

(x) Cesión

(...)

Fecha de Otorgamiento: 15 de noviembre de 2006

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

337

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código Postal: 07110

Se adjuntan nombre(s) & dirección(es) adicional(es)? (X) No

4. Solicitud(es) número(s) o patente(s) número(s):

Si este documento está siendo presentado junto con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento es:

A. Solicitud(es) de Patente No.(s) B. Patente(s) No.(s)

SOLICITUD PROVISIONAL DE LOS EEUU SERIAL NÚMERO 60/852,747, PRESENTADA: 19 de octubre de 2006

Se adjuntan números adicionales? (X) No

700300703 **PATENTE**

CARRETE: 018607 CUADRO: 0392

Página 2 de 2

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

338

5. Nombre y dirección de la parte a quien debería enviársele por correo correspondencia en lo concerniente al documento:

Nombre: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código Postal: 07110

6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: UNA

7. Tasa total (37 CFR 3.41) ..... $ 40.00

X Se autoriza que sea cargada a la cuenta de ahorros

X Se autoriza que sean cargados a la cuenta de ahorros cualesquiera faltantes

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

339

AHORA, POR TANTO, por y en contraprestación de Un Dólar ($1.00) y otra contraprestación apropiada y de valor cierto pagados en mano a nosotros, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por este medio, hemos vendido, cedido y traspasado, y por este medio en efecto vendemos, cedemos y traspasamos a dicha HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionaria) y a los representantes legales, sucesores de dicha Cesionaria, la totalidad del derecho, título e interés, para todo el mundo, en y sobre dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsecuente que reivindique prioridad basada en la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como Expediente de Abogado No. 23289 EEUU1, Número Serial de los EEUU 60/852,747, presentada el 19 de octubre de 2006 y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que puedan resultar o resulten de las mismas incluyendo el derecho de reivindicar con respecto a cualesquiera solicitudes de patentes y patentes de los Estados Unidos y extranjeras, la fecha de prioridad de dicha solicitud conforme a cualquier ley de los Estados Unidos y convención o tratado internacional; y nosotros en efecto autorizamos y solicitamos por este medio la expedición de dichas patentes, nacionales y extranjeras, de conformidad con los términos de este Contrato.

TRAS DICHA CONTRAPRESTACIÓN, nosotros pactamos y convenimos en efecto por este medio con dicha Cesionaria que nosotros no otorgaremos escrito alguno o realizaremos acto alguno en absoluto que esté en conflicto con estas patentes, y que nosotros otorgaremos en cualquier tiempo siempre que se

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

342

solicite, sin contraprestación ulterior o adicional, pero a expensas de dicha Cesionaria, tales cesiones adicionales y demás escritos y realizaremos tales actos adicionales como lo podrá considerar necesario o conveniente dicha Cesionaria para perfeccionar el goce de la Cesionaria de esta cesión, y prestaremos toda la asistencia necesaria para efectuar la solicitud de y obtener la Patente de los Estados Unidos provisional, original, continuada, continuada en parte, divisional, reexpedida, re-examinada o extendida o de cualquier y de todos los países extranjeros sobre dicha invención, y en hacer cumplir cualesquiera derechos o intangibles que se obtengan como resultado de tales solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitados a, dar testimonio en cualesquiera procesos o transacciones que impliquen tales solicitudes o patentes, y dar declaraciones preliminares y otras declaraciones juradas, en el entendido que el pacto y acuerdo precedentes obligarán y resultarán en beneficio de los cesionarios y los representantes legales de todas las partes de este documento.

PATENTE

CARRETE: 018607 CUADRO: 394

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, nosotros hemos firmado y fijado nuestros sellos este 15º día de noviembre de 2006.

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

343

Nutley, Nueva Jersey, EEUU.

(fdo.) *ilegible*

Qingjie Ding

(fdo.) *ilegible*

Giacomo Pizzolato

(fdo.) *ilegible*

Bradford James Graves

(fdo.) *ilegible*

John Lawson Roberts

(fdo.) *ilegible*

Norman Kong

(fdo.) *ilegible*

Sung-Sau So

(fdo.) *ilegible*

Jin-Jun Liu

(fdo.) *ilegible*

Binh Thanh Vu

(fdo.) *ilegible*

Allen John Lovey

(fdo.) *ilegible*

Peter Michael Wovkulich

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de Nueva Jersey)

Condado de Essex)

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

344

El 15 de noviembre de 2006, comparecieron personalmente ante mí

Qingjie Ding, Bradford James Graves, Norman Kong, Jin-Jun Liu, Allen John Lovey, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu y Peter Michael Wovkulich

a quienes conozco como las personas descritas en la Cesión precedente, quienes reconocieron que ellas otorgaron la Cesión precedente por su libre voluntad para los fines establecidos en la misma.

(fdo.) *Bettyann Hedemus*, con aposición de su Sello oficial (con escudo).

BETTYANN HEDEMUS

NOTARIA PÚBLICA DE NUEVA JERSEY

Nombramiento Vence el 25 de septiembre de 2007

PATENTE

CARRETE: 018607 CUADRO: 395

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

345

Carátula de Facsímile

Hoffmann-La Roche Inc.

DEPARTAMENTO LEGAL

Hoffmann-La Roche Inc. Fecha: 7/12/06

340 Kingsland Street

Nutley, NJ 07110-1199 Transmisión No. 6580

Enviado A: *USPTO – Servicios de Registro de Cesiones*

571-273-0140

De: *Bettyann Hedemus* Tel. 973-235-4383

Fax 973-235-2363

No. de páginas: 5 (incluyendo carátula) *Si Ud. no recibe las páginas como se indica, llame por favor a BETTYANN al (973) 235-4383*

AVISO DE CONFIDENCIALIDAD: (...)

COMENTARIOS:

PATENTE

REGISTRADO: 07/12/2006 **CARRETE: 018607 CUADRO: 396**

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

346

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by T. Lawrence

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 fourth of January, 2007

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 07009267-5

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson

347

A 1555701

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

December 27, 2006

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON DECEMBER 7, 2006.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

T. Lawrence

T. LAWRENCE
Certifying Officer

348

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 23289 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) Qingjie **Ding**
2) Bradford James **Graves**
3) Norman **Kong**
4) Jin-Jun **Liu**
5) Allen John **Lovey**
6) Giacomo **Pizzolato**
7) John Lawson **Roberts**
8) Sung-Sau **So**
9) Binh Thanh **Vu**
10) Peter Michael **Wovkulich**

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ___ Yes **X** No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: **HOFFMANN-LA ROCHE INC.**

Internal Address: _____

Street Address: **340 KINGSLAND STREET**

City: **NUTLEY** State: **NJ** Zip: **07110**

Additional name(s) & address(es) attached: Yes ___ No **X**

3. Nature of conveyance:

X Assignment ___ Merger
___ Security Agreement ___ Change of Name
___ Other _____

Execution Date: **November 15, 2006**

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. 60/852,747 FILED: October 19, 2006

Additional numbers attached? ___ Yes **X** No

700300703

349

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: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41)..... .$ 40.00
X Authorized to be charged to deposit account
X 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-TRAMALONI
Name of Person Signing

Signature

December 6, 2006
Date

CONTACT: Bettyann Hedemus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

154955

300

JOINT INVENTION

Case Docket No. 23289 US1

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Qingjie Ding, Bradford James Graves, Norman Kong, Jin-Jun Liu, Allen John Lovey, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu and Peter Michael Wovkulich

(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. 23289 US1, US. Serial No. 60/852,747, filed October 19, 2006, entitled

4,4,5,5, Tetrasubstituted 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. 23289 US1, US. Serial No. 60/852,747, filed October 19, 2006 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 covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

357

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 15th day of November, 2006.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Qingjie Ding

Giacomo Pizzolato

Bradford James Graves

John Lawson Roberts

Norman Kong

Sung-Sau So

Jin-Jun Liu

Binh Thanh Vu

Allen John Lovey

Peter Michael Wovkulich

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On November 15, 2006, before me personally appeared

Qingjie Ding, Bradford James Graves, Norman Kong, Jin-Jun Liu, Allen John Lovey, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu and Peter Michael Wovkulich

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.

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

265477

352

TO: USPTO ASSIGN RECORD

Fax Cover Sheet

Hoffmann-La Roche Inc.
LAW DEPARTMENT

Roche

Pharmaceuticals

Hoffmann-La Roche Inc.
340 Kingsland Street
Nutley, NJ 07110-1199

Date: 12/7/06

Transmission No.: 6580

Sent To: USPTO- Assignment Recordation Services
571-273-0140

From: Bettyann Hedemus Tel. 973-235-4383
Fax 973-235-2363

No. of pages: 5 (incl. cover sheet)

If you do not receive the pages as indicated, please call BETTYANN
@(973) 235-4383

CONFIDENTIALITY NOTICE: *This facsimile (this page and any accompanying page(s)) is intended only for the use of the individual or entity to which it is addressed and may contain information that is privileged, confidential and exempt from disclosure under applicable law. If the reader of this message is not the intended recipient or the employee or agent responsible for delivering the message to the intended recipient, you are hereby notified that any dissemination, distribution, or copying of this communication, or the taking of any action in reliance on the contents of this information, may be strictly prohibited. If you have received this facsimile in error, please notify us immediately by telephone (collect), and return the original message to us at the above address via the U.S. Postal Service. Thank you.*

COMMENTS:

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CERTIFICADO DE REGISTRO DE TRASPASO DE INVENCIÓN

Legalización de un certificado de registro de traspaso de la invención **IMIDAZOLINAS 4, 4, 5, 5, TETRASUSTITUIDAS**, documento escrito en inglés. (firmas: varias) (**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Caso: 23289 CO (4)**)

Certificado y Apostilla del DEPARTAMENTO DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, documentos también escritos en inglés.

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
por el Departamento de Comercio
este día 28 de diciembre de 2006
(firma: T. Lawrence)
T. LAWRENCE
Funcionario certificador

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 22 días del mes de mayo de 2008.

G. A. Förster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

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 T. Lawrence

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

305

3. actuando en su condición de Funcionario Certificador

4. está provisto con el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los EEUU

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el cuatro de enero de 2007

7. por *el Funcionario Certificador Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8. No. 07009267-6

9. Sello/Estampilla: Sello redondo oficial en altorrelieve: Departamento de Estado de los Estados Unidos (con escudo)

10. Firma:

(fdo.) *ilegible*

Sonya N. Johnson

- - 0 - -

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LES LLEGUEN LOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

28 de diciembre de 2006

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE EL ANEXO ES UNA FIEL COPIA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 7 DE DICIEMBRE DE 2006.

Por Autoridad del

Subsecretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

(fdo.) *T. Lawrence*

T. LAWRENCE

Funcionario certificador, con sello redondo oficial: Departamento de Comercio - Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

- - 0 - -

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

357

FORMATO DE CARÁTULA DEL PROCESO DE REGISTRO

PATENTES ÚNICAMENTE

CASO 23289 EEUU1

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

---

1. Nombre de la(s) parte(s) que traspasa(n):

Hoffmann-La Roche Inc.

Se adjuntan nombre(s) adicional(es) de parte(s) que transfiere(n)? (X) No

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n):

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección Interna: UNA SOCIEDAD SUIZA

3. Naturaleza del traspaso:

(x) Cesión

(...)

Fecha de Otorgamiento: 15 de noviembre de 2006

Dirección: 124 GRENZACHERSTRASSE

CH-4070

País: BASILEA, SUIZA

Se adjuntan nombre(s) & dirección(es) adicional(es)? (X) No

4. Solicitud(es) número(s) o patente(s) número(s):

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

359

Si este documento está siendo presentado junto con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento es:

A. Solicitud(es) de Patente No.(s) B. Patente(s) No.(s)

SOLICITUD PROVISIONAL DE LOS EEUU SERIAL NÚMERO 60/852,747, PRESENTADA: 19 de octubre de 2006

Se adjuntan números adicionales? (X) No

700300704 **PATENTE**

CARRETE: 018607 CUADRO: 0402

Página 2 de 2

5. Nombre y dirección de la parte a quien debería enviársele por correo correspondencia en lo concerniente al documento:

Nombre: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

360

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código Postal: 07110

6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: UNA

7. Tasa total (37 CFR 3.41) ..... $ 40.00

X Se autoriza que sea cargada a la cuenta de ahorros

X Se autoriza que sean cargados a la cuenta de ahorros cualesquiera faltantes

8. Cuenta de ahorros número:

08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

361

9. Declaración y firma.

A mí mejor leal saber y entender, la información antecedente es cierta y correcta y cualquier copia adjunta es una fiel copia del documento original.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI	(fdo.) *ilegible*	6 de diciembre de 2006
Nombre de la Persona Firmante	Firma	Fecha

CONTACTO: Bettyann Hedemus

TELÉFONO: (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2364

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documento: 4

PATENTE

CARRETE: 018607 CUADRO: 403

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

362

Expediente de Abogado No. **23289 EEUU1**

CESIÓN

HOFFMANN–LA ROCHE INC. (Cedente), una sociedad del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio social principal en Nutley, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por este medio cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionaria)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basilea, Suiza

la totalidad de su derecho, título e interés para todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y sobre la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, Serial No. 60/852,747, presentada el 19 de octubre de 2006, titulada

IMIDAZOLINAS 4, 4, 5, 5, TETRASUSTITUIDAS

por Qingjie Ding, Bradford James Graves, Norman Kong, Jin-Jun Liu, Allen John Lovey, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu y Peter Michael Wovkulich

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

363

así como en cualquier(a) solicitud(es) subsiguiente(s) en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, la(s) cual(es) solicitud(es) subsiguiente(s) reivindique(n) esta solicitud Serial No. 60/852,747 como prioridad; y con respecto de la cual invención y todas las solicitudes de patente semejantes, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, fue otorgada una cesión de todo derecho, título e interés en ésta, para todo el mundo, a favor de la Cedente el 15 de noviembre de 2006, por Qingjie Ding, Bradford James Graves, Norman Kong, Jin-Jun Liu, Allen John Lovey, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu y Peter Michael Wovkulich.

La presente cesión es para, pero no está limitada a, los siguientes países y es cambio de una contraprestación apropiada y de valor cierto, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por este documento:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Federación Rusa, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

364

La Cedente expresamente cede a la Cesionaria el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América, y a reivindicar la fecha de prioridad conforme a cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de la(s) solicitud(es) de patente de EEUU mencionadas más arriba cedidas por la Cedente en esta presente Cesión. La Cedente acuerda otorgar cualesquiera cesiones y escritos adicionales, así como a llevar a cabo cualesquiera actos adicionales necesarios para permitirle a la Cesionaria disfrutar los plenos derechos de la presente Cesión.

Nutley, Nueva Jersey, EEUU

Fecha: 15 de noviembre de 2006

HOFFMANN–LA ROCHE INC.

Por: (fdo.) *ilegible*

George W. Johnston

Vicepresidente

PATENTE

CARRETE: 018607 CUADRO: 0404

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

365

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de Nueva Jersey)

Condado de Essex)

El 15 de noviembre de 2006 compareció personalmente ante mí George W. Johnston, a quien conozco como la persona descrita en la Cesión precedente, quien reconoció que él otorgó la Cesión precedente en nombre de **Hoffmann-La Roche Inc.**, y que él está facultado para otorgar la Cesión precedente y para traspasar los derechos concedidos conforme a la misma.

(fdo.) *Bettyann Hedemus*, con aposición de su Sello oficial (con escudo).

BETTYANN HEDEMUS

NOTARIA PÚBLICA DE NUEVA JERSEY

Nombramiento Vence el 25 de septiembre de 2007

PATENTE

CARRETE: 018607 CUADRO: 0405

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

366

Carátula de Facsímile

Hoffmann-La Roche Inc.

DEPARTAMENTO LEGAL

Hoffmann-La Roche Inc. Fecha: 7/12/06

340 Kingsland Street

Nutley, NJ 07110-1199 Transmisión No. 6581

Enviado A: *USPTO – Servicios de Registro de Cesiones*

571-273-0140

De: *Bettyann Hedemus* Tel. 973-235-4383

Fax 973-235-2363

No. de páginas: 5 (incluyendo carátula) *Si Ud. no recibe las páginas como se indica, llame por favor a BETTYANN al (973) 235-4383*

AVISO DE CONFIDENCIALIDAD: (...)

COMENTARIOS:

PATENTE

REGISTRADO: 07/12/2006 **CARRETE: 018607 CUADRO: 0406**

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

367

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by T. Lawrence

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 fourth of January, 2007

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 07009267-6

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson

3/B

A 1555699

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

December 28, 2006

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON DECEMBER 7, 2006.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

T. Lawrence

T. LAWRENCE
Certifying Officer

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
DEPARTMENT OF COMMERCE

349

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

CASE 23289 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.

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ___ Yes X No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Internal Address: A SWISS COMPANY

Street Address: 124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070

Country: BASEL, SWITZERLAND

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ____ No X

3. Nature of conveyance:

XX Assignment ___ Merger
___ Security Agreement ___ Change of Name

___ Other

Execution Date: November 15, 2006

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. 60/852,747 FILED: October 19, 2006

Additional numbers attached? ___ Yes X No

700300704

370

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: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).... .$ 40.00

X Authorized to be charged to deposit account

X 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-TRAMALONI		December 6, 2006
Name of Person Signing	Signature	Date

CONTACT: Bettyann Hedemus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

154954

371

Case Docket No. 23289 US1

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. 60/852,747, filed on October 19, 2006 entitled

4,4,5,5, TETRASUBSTITUTED IMIDAZOLINES

by Qingjie Ding, Bradford James Graves, Norman Kong, Jin-Jun Liu, Allen John Lovey, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu and Peter Michael Wovkulich

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. 60/852,747, 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 November 15, 2006 by Qingjie Ding, Bradford James Graves, Norman Kong, Jin-Jun Liu, Allen John Lovey, Giacomo Pizzolato, John Lawson Roberts, Sung-Sau So, Binh Thanh Vu and Peter Michael Wovkulich.

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: November 15, 2006

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: George W. Johnston
George W. Johnston
Vice President

572

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On November 15, 2006, 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

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

55386

373

TO: USPTO ASSIGN RECORD

Fax Cover Sheet

Hoffmann-La Roche Inc.
LAW DEPARTMENT

Roche

Pharmaceuticals

Hoffmann-La Roche Inc.
340 Kingsland Street
Nutley, NJ 07110-1199

Date: 12/7/06

Transmission No.: 6581

Sent To: USPTO- Assignment Recordation Services
571-273-0140

From: Bettyann Hedemus Tel. 973-235-4383
Fax 973-235-2363

No. of pages: 5 (incl. cover sheet)

If you do not receive the pages as indicated, please call BETTYANN
@(973) 235- 4383

CONFIDENTIALITY NOTICE: *This facsimile (this page and any accompanying page(s)) is intended only for the use of the individual or entity to which it is addressed and may contain information that is privileged, confidential and exempt from disclosure under applicable law. If the reader of this message is not the intended recipient or the employee or agent responsible for delivering the message to the intended recipient, you are hereby notified that any dissemination, distribution, or copying of this communication, or the taking of any action in reliance on the contents of this information, may be strictly prohibited. If you have received this facsimile in error, please notify us immediately by telephone (collect), and return the original message to us at the above address via the U.S. Postal Service. Thank you.*

COMMENTS:

376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-055479- -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 16:11:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 375

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 35
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] 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 [ ]

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 30-05-08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 377

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F. HOFFMANN - LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 55479
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/068748
	Fecha inicio fase nacional	01/07/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	6370
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

15 JUL. 2008

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 51,956
FECHA : JULIO 1 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-055479- -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 16:11:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 375

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1859843	01/07/2008	7,765,000.00

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

CANT.	RENTISTICO		CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
			TOTAL :	$ 103,000.00

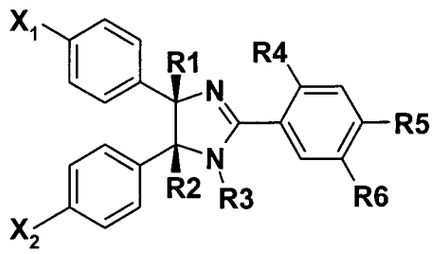
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula



(I)

en la que

X_1 y X_2 son halógeno, acetileno, ciano, trifluorometilo o nitro;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$ con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

R^3 es -H o $-C(=O)-R^7$;

y cuando R^6 es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es

-H

-halógeno,

$-CH_3$,

$-CF_3$,

$-OCH_3$,

$-C(CH_3)_2$,

-ciclopropilo,

-ciano,

$-C(CH_3)_3$,

$-C(CH_3)_2OR$ (en la que R es -H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$),

$-C(CH_3)_2$ CH-OR (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OCH_3$),

$-C(CH_3)_2CN$,

$-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$),

$-C(CH_3)_2COOR$ (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$),

$-C(CH_3)_2CONR^aR^b$ (en la que R^a es -H o $-CH_3$, y R^b = -H o $-CH_3$),

-SR (en la que R es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), o

$-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

y cuando R^6 no es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es hidrógeno, -Cl, $-OCH_3$, *terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$;

R^6 es -Cl, ciclopropilo, $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$);

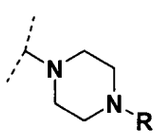
y R^7 se selecciona del grupo que consiste en

i) $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2CH_2Ph$, 2-furanilo, fenilo o fenilo sustituido por cloro, $-OCH_3$ o ciano,

ii) 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo o 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido,

iii) $-NR^c_2$ (en la que R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

iv) una piperazina sustituida de la fórmula



en la que R se selecciona del grupo que consiste en

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

c) $-CH(CH_3)_2$,

d) $-CH(CH_2CH_3)_2$,

e) ciclopentilo,

f) $-CH_2CH(OH)CH_3$,

g) $-CH_2CF_3$,

h) $-CH_2CH(OH)CF_3$,

i) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

j) $-CH_2$-[4-N-metilpiperidinilo],

k) $-CH_2CH_2R^d$ (en la que R^d es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, -CN, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 2-isotiazolidinil-1,1-dióxido, o 2-tetrahidro-furanilo),

l) $-CH_2CH_2CH_2R^e$ (en la que R^e es -OH, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, -CN, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-imidazoilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (en la que R^f es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo), $-COCH_2-R^g$ (en la que R^g es H, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo, o $-N(CH_3)$-(3-(1-metilpirrolidinilo)),

m) $-CH_2-CO-R^h$ (en la que R^h es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$,

$-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CF_3$, -NH-ciclopropilo, -NH-*terc*-butilo, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperi-dinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopipera-zinilo),

n) $-SO_2R^i$ (en la que R^i es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-CF_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo)),

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

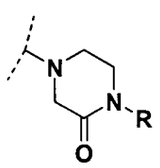
p) 4-tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido,

q) 4-piperidinil-1-acetilo,

r) 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida, y

s) 3-tetrahidro-tiofenil-1,1-dióxido;

v) una oxopiperazina sustituida de la fórmula

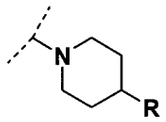


en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$ o

$-CH_2CH_2OCH_3$;

y

vi) una piperidina sustituida de la fórmula



en la que R es -H, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-CONH_2$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2$-(1-piperazinilo), $-CH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2NH_2$, $-NHCOCH_2NHCH_3$, $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-NHCOCH_2NHCH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_2$-(1-(4-acetilpiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-piperidinacarboxamida), $-NHCOCH_2$-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), $-NHCOCH_2$-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(piperidinil-4-metanol)), $-NHCON(CH_3)_2$, $-NHCSNHCH_3$, -NHCSNHPh, $-NHCH_2CONH_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), o 4-morfolinilo;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

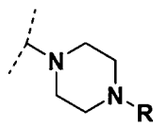
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X_1 y X_2 son -Cl.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R^3 es $-C(=O)-R^7$.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^6 es hidrógeno; R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$; y R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2$ OR (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CH-$OR (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$).

5. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$; R^5 es -Cl; y R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$).

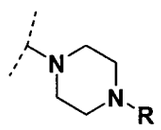
6. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^7 es



y en el que R es $-CHCOR^h$.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$.

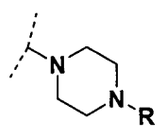
8. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^7 es



y en el que R es $-CH_2CH_2CH_2R^e$.

9. El compuesto de la reivindicación 8 en el que R^e es $-SO_2CH_3$ o $-SO_2CH_2CH_3$.

10. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^7 es

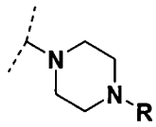


y en el que R es $-CH_2CH_2R^d$.

11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R^d es $-SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, o $-CF_3$.

12. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^7

es



y R es 4-tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

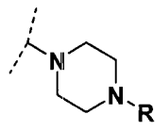
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2$ OR (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CH-OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

R^6 es hidrógeno;

R^7 es



(en la que R es $-CHCOR^h$);

R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

R^3 es $-C(O)-R^7$;

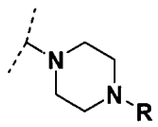
R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2$ OR (en la que R es -H o $-CH_3$),

$-C(CH_3)_2CH-OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

R^6 es hidrógeno;

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2CH_2R^e$.);

R^e es $-SO_2CH_3$ o $-SO_2CH_2CH_3$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

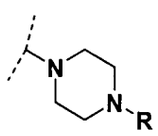
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2$ OR (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CH-OR$ (en la que R es -H o $-CH_3$), $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$), $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$);

R^6 es hidrógeno;

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2R^d$);

R^d es $-SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, o $-CF_3$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

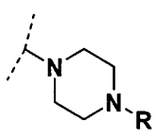
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es -Cl;

R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$);

R^7 es



(en la que R es $-CHCOR^h$);

R^h es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

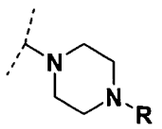
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es -Cl;

R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$);

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2CH_2R^e$.);

R^e es $-SO_2CH_3$ o $-SO_2CH_2CH_3$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X_1 y X_2 son -Cl;

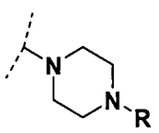
R^3 es $-C(O)-R^7$;

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es -Cl;

R^6 es $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$);

R^7 es



(en la que R es $-CH_2CH_2R^d$);

R^d es $-SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$ o $-CF_3$; y

R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1; y

las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(*terc*-butil)-

2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

(4S,5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperazinil]acetil]-morfolina,

(4S,5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperidina,

(4S,5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina,

(4S,5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(*terc*-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3,3,3-trifluoropropil]-piperazina,

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

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona y

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

20. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-

cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

metil éster del ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-1-metil-piperazina-2-carboxílico,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-2-*terc*-butil-4-etoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-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-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida,

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

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

21. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado

de entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

isopropilamida del ácido 4-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-piperidina-1-carboxílico,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol y

rac-(4S*,5R*)-4-[(4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-

4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-*terc*-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida.

22. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona,

N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfo-namida,

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

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

4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-

4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida ,

rac-(4S*,5R*)-5-[4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida y

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida.

23. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-metanosulfonilaminoetil)piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,

N-{(4S,5R)-(2-{4-[2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}etil)acetamida,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,

5-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-*terc*-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida,

2-{4-[(4S,5R)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

metil éster del ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(5-*terc*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-1-metilpiperazina-2-carboxílico,

rac-(4S*,5R*)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

5-{(4S,5R)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona y

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol.

24. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,

rac-(4S*,5R*)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)4,5-bis-(4-clorofenil)4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-

il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-benzonitrilo y

4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxibenzonitrilo.

25. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

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

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

rac-(4S*,5R*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

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

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-propan-2-ol y

[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metano-sulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona.

26. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-etil]-acetamida,

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

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol.

27. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

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

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-

imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

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

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

{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona.

28. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-2-metil-propan-1-ona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclopropil-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-

cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclobutil-metanona,

1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-metil-butan-1-ona,

1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-fenil-propan-1-ona,

4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-benzonitrilo,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-furan-2-il-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-fenil-metanona y

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

29. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

rac-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

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

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

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

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

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

rac-[1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona y

terc-butil éster del ácido *rac*-{1-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbámico.

30. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-

trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

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

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

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

rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,

(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluoro-metil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona y

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

31. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-

il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,

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

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

amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

(2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

3-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-3-metil-butan-2-ona,

3-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona y

3-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona.

32. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-

dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida,

rac-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol,

rac-1-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

rac-4-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanona y

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona.

33. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,

bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

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

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

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

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

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

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

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

[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-2-

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

34. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,

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

2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-

4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,

(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol.

35. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,

[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,

amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

1-{4-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-Butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

rac-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

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

rac-[(4S,5R)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-

(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona, y

rac-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona.

36. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,

rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,

rac-1-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida y

dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico.

37. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en

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

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido *rac*-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

rac-4-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-

bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,

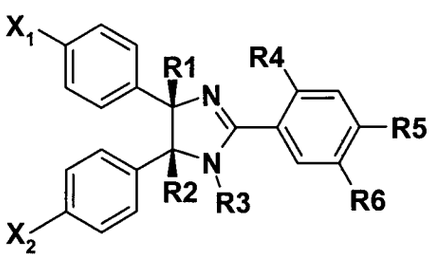
amida del ácido *rac*-1-[(4S*,5R*)-2-(4-*terc*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-2-{4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona y

dimetilamida del ácido *rac*-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico.

38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula



(I)

en la que X_1 y X_2 son halógeno, acetileno, ciano, trifluorometilo o nitro;

R^1 y R^2 se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$, con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno;

R^3 es -H o $-C(=O)-R^7$;

y cuando R^6 es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es

-H

-halógeno,

$-CH_3$,

$-CF_3$,

$-OCH_3$,

$-C(CH_3)_2$,

-ciclopropilo,

-ciano,

$-C(CH_3)_3$,

$-C(CH_3)_2OR$ (en la que R es -H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$),

$-C(CH_3)_2$ CH-OR (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OCH_3$),

$-C(CH_3)_2CN$,

$-C(CH_3)_2COR$ (en la que R es $-CH_3$),

$-C(CH_3)_2COOR$ (en la que R es -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$),

$-C(CH_3)_2CONR^aR^b$ (en la que R^a es -H o $-CH_3$ y R^b = -H o $-CH_3$),

-SR (en la que R es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), o

$-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, NH-*terc*-butilo o $N(CH_3)_2$);

y cuando R^6 no es hidrógeno entonces

R^4 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, o $-OCH(CH_3)_2$;

R^5 es hidrógeno, -Cl, $-OCH_3$, *terc*-butilo o $-N(CH_3)_2$;

R^6 es -Cl, ciclopropilo, $-SO_2R$ (en la que R es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 1-pirrolidina, -NH-*terc*-butilo, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$);

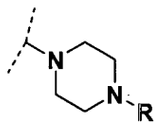
y R^7 se selecciona de entre el grupo que consiste en

i) $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2CH_2Ph$, 2-furanilo, fenilo, o fenilo sustituido por cloro, $-OCH_3$ o ciano,

ii) 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, o 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido,

iii) $-NR^c_2$ (en la que R^c es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH(OH)CH_2OH$),

iv) una piperazina sustituida de fórmula



en la que R se selecciona del grupo que consiste en

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

c) $-CH(CH_3)_2$,

d) $-CH(CH_2CH_3)_2$,

e) ciclopentilo,

f) $-CH_2CH(OH)CH_3$,

g) $-CH_2CF_3$,

h) $-CH_2CH(OH)CF_3$,

i) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

j) $-CH_2$-[4-N-metilpiperidinilo],

k) $-CH_2CH_2R^d$ (en la que R^d es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, -CN, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperi-

dinilo, 4-morfolinilo, 2-isotiazolidinil-1,1-dióxido o 2-tetrahidrofuranilo),

l) $-CH_2CH_2CH_2R^e$ (en la que R^e es -OH, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, -CN, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, 1-imidazoilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO-R^f$ (en la que R^f es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo), $-COCH_2-R^g$ (en la que R^g es -H, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-N(CH_3)-(3-(1-metilpirrolidinilo))$),

m) $-CH_2-CO-R^h$ (en la que R^h es $-OCH_3$, OCH_2CH_3, $-NH_2$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CF_3$, -NH-ciclopropilo, -NH-*terc*-butilo, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinil-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo),

n) $-SO_2R^i$ (en la que R^i es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-CF_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo),

o) $-COR^j$ (en la que R^j es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,

2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),

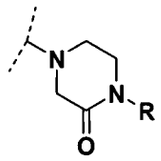
p) 4-tetrahidro-2H-tiopiranil-1,1-dióxido,

q) 4-piperidinil-1-acetilo,

r) 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida, y

s) 3-tetrahidro-tiofenil-1,1-dióxido;

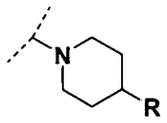
v) una oxopiperazina sustituida de fórmula



en la que R es H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OCH_3$;

y

vi) una piperidina sustituida de fórmula



en la que R es H, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-CONH_2$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2$-(1-piperazinilo), $-CH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2NH_2$, $-NHCOCH_2NHCH_3$, $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCOCH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-NHCOCH_2NHCH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_2$-(1-(4-acetilpiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(3-oxopiperazinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-piperidinacarboxamida), $-NHCOCH_2$-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), $-NHCOCH_2$-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), $-NHCOCH_2$-(1-(piperidinil-4-metanol)), $-NHCON(CH_3)_2$, $-NHCSNHCH_3$, -NHCSNHPh, $-NHCH_2CONH_2$, 1-pirrolidinilo, 1-

piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo) o 4-morfolinilo;

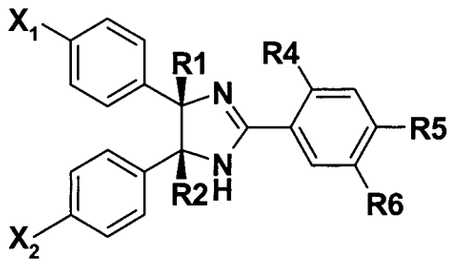
y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

39. La composición farmacéutica de la reivindicación 38 para el tratamiento o control del cáncer, en particular de tumores sólidos, más concretamente tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 37 para el tratamiento o control del cáncer, en particular de tumores sólidos, más concretamente tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

41. El proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

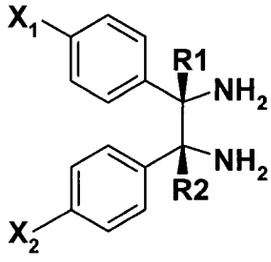
a) una imidazolina de fórmula (V), por lo tanto un compuesto de fórmula (I) en el que R^3 es hidrógeno,



(V)

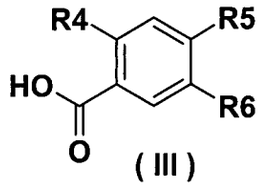
se obtiene bien mediante

i) condensación de una 1,2-diamina tetrasustituida de fórmula (II)



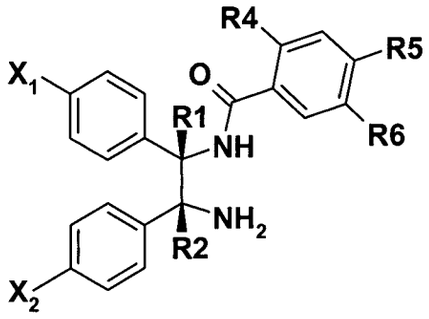
(II)

con un ácido aromático de fórmula (III)



(III)

para formar un derivado monoamida de fórmula (IV)

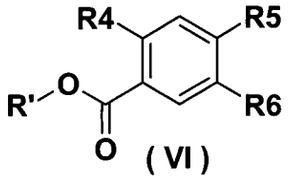


(IV)

seguido de ciclodeshidratación para proporcionar un compuesto de fórmula (V)

o

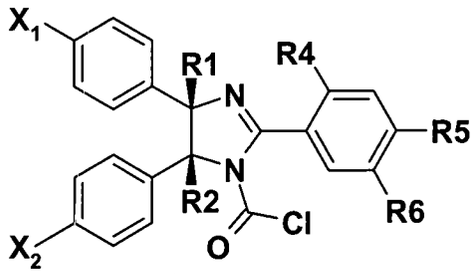
ii) mediante la reacción de una 1,2-diamina tetrasustituida de fórmula (II) como se ha mostrado anteriormente bajo i) con un éster aromático de fórmula (VI)



(VI)

en presencia de un trialquilaluminio para dar lugar también a una imidazolina de fórmula (V); y

b) dicho compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con fosgeno para formar un cloruro de carbamoilo de fórmula (VII)



(VII)

que luego se hace reaccionar con aminas primarias o secundarias para formar el correspondiente compuesto de fórmula (I), en la que R^3 es diferente de hidrógeno; y

c) dicho compuesto de fórmula (I) se convierte, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable; y

todos los sustituyentes tienen el significado que se les ha dado en la reivindicación 1.

***