Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

CSA716498

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SOLICITUD DE

PCT

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 09-9241

54. TITULO: IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONAS SUSTITUIDAS CON ARILAMINOARIL-ALQUILO, PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLAS, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTOS COMPUESTOS Y SU USO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 233/72, A61K 31/4166, A61K 31/4178

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 París, FRANCIA

74. APODERADO: DR. [illegible] TIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C., - 2 FEB

08-03-2004 99

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-009241- -00000-0000

Fecha: 2009-02-02 14:38:11 Dep: 2020 NUEVACREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 345

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[✓] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[✓] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Dirección: **174, avenue de France**
75013 Paris
FRANCIA

Nacionalidad o Domicilio: **París - FRANCIA**

Lugar de Constitución: **FRANCIA**

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **610 7420** Fax: **610 0706**

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [✓] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]
Cual

Número **2.930.616** TPA **2.698**

(4) INVENTOR (ES) (72)

GERHARD JAEHNE
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

SIEGFIRD STENGELIN
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

MATTHIAS GOSSEL
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

THOMAS KLABUNDE
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

IRVIN WINKLER
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2007/006594** Fecha **25/07/2007**

Publicación Internacional No. **WO 2008/017381 A1** Fecha **14/02/2008**

(6) Título (54) **IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONAS SUSTITUIDAS CON ARILAMINOARIL-ALQUILO, PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLAS, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTOS COMPRENDEN ESTOS COMPUESTOS Y SU USO**

(7) Clasificación Internacional (51) **C07D 233/72, A61K 31/4166, A61K 31/4178**

(8) Prioridad

SI [✓] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	08/08/2006	10 2006 036 930.0
DE	30/08/2006	10 2006 040 592.7

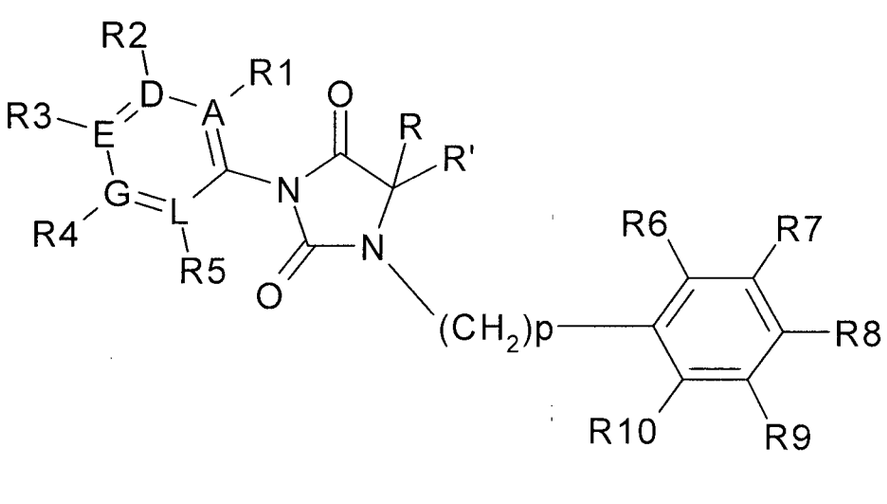
(9) Comprobantes de pago Nos. **09-6,654 y 09-6,683 a 09-6,687** **Fecha** **Enero 27 de 2009**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(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] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: **Tarjeta Propietario y Extracto para la publicación**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

- 2 FEB. 2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P20233

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 6,654
FECHA : ENERO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-009241- -00000-0000
Fecha: 2009-02-02 14:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81246255	27/01/2009	5,203,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 6,683
FECHA : ENERO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-009241- -00000-0000
Fecha: 2009-02-02 14:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81246255	27/01/2009	5,203,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 6,684
FECHA : ENERO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-009241- -00000-0000
Fecha: 2009-02-02 14:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81246255	27/01/2009	5,203,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 6,685
FECHA : ENERO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-009241- -00000-0000
Fecha: 2009-02-02 14:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81246255	27/01/2009	5,203,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 6,686
FECHA : ENERO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-009241- -00000-0000
Fecha: 2009-02-02 14:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81246255	27/01/2009	5,203,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-009241- -00000-0000
Fecha: 2009-02-02 14:38:11
Tra. 11 PATENTEIYII Dep. 2020 NUECREACIONI
Act. 411 PRESENTACION Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 345

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 6,687
FECHA : ENERO 27 DE 2009

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81246255	27/01/2009	5,203,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned SANOFI AVENTIS...., acting on behalf of and representing of ..... , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, ~~utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names~~ as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en , nombro(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA** y/o **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** , con domicilio en Bogotá D.C, República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Paris el de de .

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame
Josiane MERLIER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

Notaria Quince Circulo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta
copia coincide con Documento ORIGINAL
presentado para su autenticación
Bogotá
28 ENE. 2009
DAMARIS ALEXANDRA
Notario Quince

H. POMMERY, Notaire Associé à PARIS
COUR D'APPEL

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Maître POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

6. le 20/12/06

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de* PARIS

8. sous n° 17/1190

9. Sceau :

Mme TEPLIER

10. Signature :

L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est

Notaria Quince Circulo de Bogotá

Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación

Bogotá 28 ENE 2009

DANIEL BAUTISTA ZULUAGA

Notario Quince

CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Jeanne MERLIES (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent administration that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of FRANCE
All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February of 2007.

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a)_____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.
Todos los hechos anteriores le constan, pór haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS
D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris 8

Notaria Quince Circulo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación
Bogotá 28 ENE. 2009
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notario Quince

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. ***République française***
Le présent acte public
2. **a été signé par** Yaitse POMMERY
3. **agissant en qualité de** Notaire
4. **est revêtu du sceau/timbre de** son étude

Attesté
5. **à** PARIS
6. **le** 22/02/2007
7. ***par le Procureur général près la Cour d'appel de*** PARIS
8. **sous n°** 17350
9. **Sceau :**
10. **Signature :**

COUR D'APPEL DE PARIS
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est ou que la République française approuve son contenu."

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961):

1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números **174190** y **173350**. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.

Notaría Quince Círculo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación
Bogotá 28 ENE 2009
DANIEL [illegible] UAGA

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés Español
L.E. 1706 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXT...

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

b22036

2001 JUN 28 A 11: 35

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Notaría Quince Círculo de Bogotá

CAMPO Notario Quince testifico que esta
copia coincide con Documento ORIGINAL
presentado para su autenticación
Bogotá

28 ENE 2009

DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notario Quince

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

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 February 2008 (14.02.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/017381 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 233/72 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)

(21) International Application Number: PCT/EP2007/006594

(22) International Filing Date: 25 July 2007 (25.07.2007)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:
10 2006 036 930.0 8 August 2006 (08.08.2006) DE
10 2006 040 592.7 30 August 2006 (30.08.2006) DE

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI-AVENTIS** [DE/DE]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **JAEHNE, Gerhard** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **STENGELIN, Siegfird** [DE/DE]; Sanof-Aventis Deutschland Gmbh, 65926 Frankfurt Am Main (DE). **GOSSEL, Matthias** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KLABUNDE, Thomas** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **WINKLER, Irvin** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: **HANS-JÜRGEN, Fischer**; Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Designated states *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

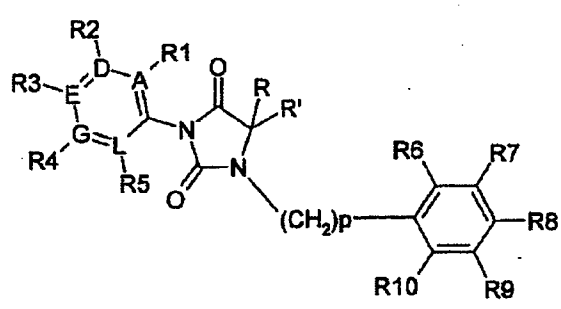
(84) Designated states *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[continued on next page]

As printed

(54) Title: ARYLAMINOARYL-ALKYL-SUBSTITUTED IMIDAZOLIDINE-2,4-DIONES, PROCESSES FOR PREPARING THEM, MEDICAMENTS COMPRISING THESE COMPOUNDS, AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: ARYLAMINOARYL-ALKYL-SUBSTITUIERTE IMIDAZOLIDIN-2,4-DIONE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND IHRE VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: Arylaminoaryl-alkyl-substituted imidazolidine-2,4-diones, processes for preparing them, medicaments comprising these compounds, and their use. The invention relates to compounds of the formula I in which the radicals R and R', A, D, E, G, L, p and R1 to R10 have the stated definitions, and also to their physiologically tolerated salts. The compounds are suitable, for example, as anti-obesity drugs and for treating cardiometabolic syndrome.

(57) Zusammenfassung: Arylaminoaryl-alkyl-substituierte Imidazolidin-2,4-dione, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und ihre Verwendung. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin die Reste R und R' A, D, E, G, L, p und R1 bis R10 die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antiadiposita und zur Behandlung des cardio-metabolischen Syndroms.

WO 2008/017381 A1

European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, 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*

(48) Date of publication of this corrected version:
8 May 2008

(15) Information about corrections:
see note dated 8 May 2008

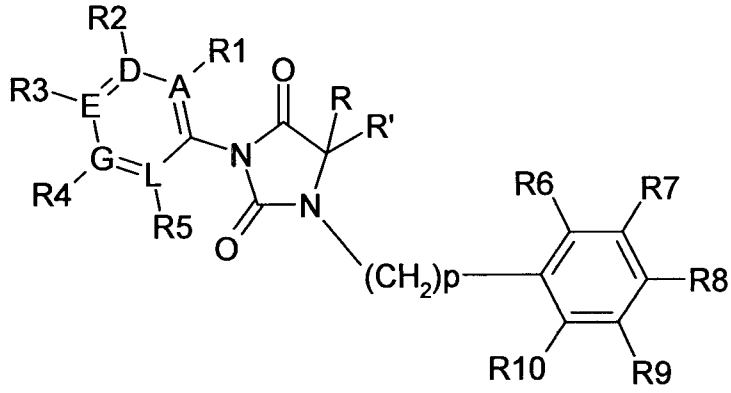
Arylaminoaryl-alkyl-substituted imidazolidine-2,4-diones, process for preparing them, medicaments comprising these compounds, and their use

The invention relates to imidazolidine-2,4-diones which are substituted by an arylaminoarylalkyl radical and to the physiologically compatible salts thereof.

Structurally similar imidazoline-2,4-diones have already been described (see US 5,411,981).

It was an object of the invention to provide compounds which display a therapeutically utilizable action. In particular, it was an object of the invention to find novel compounds which are suitable for the treatment of metabolic syndrome, of type II diabetes and of obesity.

The invention therefore relates to compounds of the formula I



I

in which

R, R' are each independently H, (C_1-C_6)-alkyl, where (C_1-C_6)-alkyl may be substituted by halogen, O-R14, $S(O)_m$-R12 or NR13R15;

or R and R' together form a ring having from three to eight carbon atoms, where one carbon atom may be replaced by O, $S(O)_m$, NR13 or NR15;

m is 0, 1, 2;

R13 is H, SO_2-[(C_1-C_8)-alkyl], SO_2-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], SO_2-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroaryl, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N(R12)$_2$, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, CF_3, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-[(C_1-C_6)-alkyl], $S(O)_m$-[(C_1-C_6)-alkyl], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[$O(C_1$-C_6)-alkyl], CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

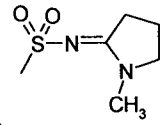
R14 is H, (C_1-C_8)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-heteroaryl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_3-C_8)-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[(C_1-C_8)]-alkyl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[(C_3-C_8)]-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_6)-alkyl, CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R15 is H, (C_1-C_8)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C3-C8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-heteroaryl], CO-[(C_1-C_8)-alkyl], CO-[(C3-C8)-cycloalkyl], CO-aryl, CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be

CH_2-OH, CH_2-CN, CH_2-O-R12, CH_2-O-$(CH_2)_n$-CO-O[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], CH_2-O-$(CH_2)_n$-CO-NH_2, CH_2-O-$(CH_2)_q$-COOH,
where the alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl and tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R6, R7, R8, R9, R10 are each independently R11, NR17-bicyclic heterocycle, NR17-aryl, NR17-heteroaryl, where the aryl or heteroaryl radical may be fused to a 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring in which one or more CH or CH_2 groups may be replaced by oxygen atoms and where the 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring may be substituted by F, =O or -$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the bicyclic heterocycle may contain from 9 to 12 ring members and up to five CH or CH_2 groups may each independently be replaced by N, NR20, O, $S(O)_m$ or C=O and where the aryl or heteroaryl radical or bicyclic heterocycle may be unsubstituted or mono- or polysubstituted by

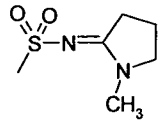
R11, F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-sugar, $(CH_2)_n$-O-sugar acid, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-

$CO\text{-}N(R12)_2$, $(CH_2)_n\text{-}NR12\text{-}CO\text{-}NHR11$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(=NH)\text{-}NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(=NH)\text{-}R16$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(=NH)\text{-}NHR12$, $(CH_2)_n\text{-}NR12\text{-}C(=NR13)\text{-}NHR12$, $(CH_2)_n\text{-}NR12\text{-}C(=NR12)\text{-}NR12R13$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}O\text{-}(CH_2)_r\text{-}NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}(CH_2)_n$ -CO-NH-$[(C_1\text{-}C_8)\text{-alkyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r\text{-}OH$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}(CH_2)_n$ -CO-N[(C1-C8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}(CH_2)_n$ -CO-NH-$[(C_3\text{-}C_8)\text{-cycloalkyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}(CH_2)_n$ -CO-N$[(C_3\text{-}C_8)\text{-cycloalkyl}]_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}O(C_1\text{-}C_8)\text{-alkyl}$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}O(C_3\text{-}C_8)\text{-cycloalkyl}$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}O\text{-}(CH_2)_r\text{-}NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-aryl}$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-heteroaryl}$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}NH\text{-}[(C_1\text{-}C_8)\text{-alkyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}NH\text{-}(CH_2)_r\text{-}OH$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}N[(C_1\text{-}C_8)\text{-alkyl}]_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}NH\text{-}[(C_3\text{-}C_8)\text{-cycloalkyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}N[(C_3\text{-}C_8)\text{-cycloalkyl}]_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}COOH$, $S(O)_m\text{-}R12$, $SO_2\text{-}R16$, $SO_2\text{-}N{=}CH\text{-}N(CH_3)_2$,  , $SO_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}R12$, $SO_2\text{-}NHR12$, $SO_2\text{-}NH\text{-}(CH_2)_r\text{-}OH$, $SO_2\text{-}N[(C_1\text{-}C_8)\text{-alkyl}]_2$, $SO_2\text{-}NH\text{-}(CH_2)_r\text{-}NH_2$, SF_5, COOH, $CO\text{-}NH_2$, $(CH_2)_q\text{-}CN$, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CN$, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}NH$-piperidin-1-yl, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}NHR12$, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}R18$, $(CH_2)_n\text{-}CHO$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NH)\text{-}NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NH)\text{-}NHOH$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NH)\text{-}[NH\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NH)(R16)$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NR13)NHR12$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NR12)NR12R13$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NH)O[(C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl}]$, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl

radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_6)-alkyl, CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-sugar, $(CH_2)_n$-O-sugar acid, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-$N(R12)_2$, (CH_2)n-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[(C_3-C_8)-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O(C_1-C_8)-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O(C_3-C_8)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_3)_2$-CO-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[(C_3-C_8)-cycloalkyl]$_2$,

$(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$,



, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-$N[(C_1$-$C_8)$-alkyl$]_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, $CONH_2$, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-yl, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-CHO, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH, $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O$(C_1$-$C_6)$-alkyl], CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

where at least one of the R6, R7, R8, R9 and R10 radicals is always defined as NR17-aryl or NR17-bicyclic heterocycle or NR17-heteroaryl;

where one of the four radical pairs of R6 and R7, or R7 and R8, or R8 and R9, or R9 and R10 may in each case together form the -CH_2-CH_2-CH_2- or -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- groups in which up to two -CH_2- groups may be replaced by -O- and where the -CH_2-CH_2-CH_2- or -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- groups may be substituted by F, $(C_1$-$C_8)$-alkyl or =O;

R11 is H, $(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(C_2$-$C_{10})$-alkenyl, $(C_2$-$C_{10})$-alkynyl, $(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_3$-$C_{10})$-cycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[$(C_3$-$C_{10})$-bicycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroaryl], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH,

$(CH_2)_q$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-P(O)[O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-aryl), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-aryl)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl]$_2$, $(C_2$-$C_{10})$-alkenyl-CO-O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(C_2$-$C_{10})$-alkenyl-$CONH_2$, $(C_2$-$C_{10})$-alkenyl-COOH, $(C_2$-$C_{10})$-alkynyl-CO-O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(C_2$-$C_{10})$-alkynyl-$CONH_2$, $(C_2$-$C_{10})$-alkynyl-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl)]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-C(CH3)$_2$-CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-N[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, where the alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, bicycloalkyl, cycloalkenyl and bicycloalkenyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, S$(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R12 is H, $(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl or cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms,
and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R13 is H, SO_2-[(C_1-C_8)-alkyl], SO_2-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], SO_2-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroaryl, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N(R12)$_2$, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, CF_3, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-[(C_1-C_6)-alkyl], $S(O)_m$-[(C_1-C_6)-alkyl], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[$O(C_1$-C_6)-alkyl], CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R14 is H, (C_1-C_8)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-heteroaryl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_3-C_8)-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[(C_1-C_8)]-alkyl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[(C_3-C_8)]-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-$O(C_1$-C_6)-alkyl, CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R15 is H, (C_1-C_8)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C3-C8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-heteroaryl], CO-[(C_1-C_8)-alkyl], CO-[(C3-C8)-cycloalkyl], CO-aryl, CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be

substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_6)-alkyl, CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R16 is aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, 3-hydroxyazetidin-1-yl, piperidin-1-yl, 3-hydroxypiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 3-oxopiperidin-1-yl, 4-oxopiperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 3-pyrrolidinol-1-yl, 2-cyanopyrrolidin-1-yl, morpholin-N-yl, piperazin-1-yl, 4-[(C_1-C_6)-alkyl]piperazin-1-yl, piperazin-2-on-1-yl, piperazin-2-on-4-yl, piperazine-2,3-dion-1-yl, piperazine-2,6-dion-1-yl, piperazine-2,6-dion-4-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholine-1,1-dioxid-4-yl, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[(C_1-C_6)-alkyl-OH]$_2$, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_1-C_6)-alkyl-OH], D-glucamin-N-yl, N-methyl-D-glucamin-N-yl, NH-[(C_1-C_8)-alkyl]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, NH-[(C_1-C_8)-alkyl]-COOH, NH-[(C_1-C_8)-alkyl]-$CONH_2$, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_1-C_8)-alkyl]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_1-C_8)-alkyl]-COOH, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_1-C_8)-alkyl]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aryl)]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, NH-[C(H)(aryl)]-COOH, NH-[C(H)(aryl)]-$CONH_2$, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(aryl)]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(aryl)]-COOH, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(aryl)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaryl)]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, NH-[C(H)(heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-COOH, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_3-C_8)-cycloalkyl]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_3-C_8)-cycloalkyl]-COOH, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_3-C_8)-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl]-COOH, NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-(C_1-C_6)-alkyl, NH-[(C_1-C_6)-alkyl]-SO_3H, NH-[(C_1-C_6)-alkyl]-SO_2-NH_2, N[(C_1-C_6)-alkyl]{[(C_1-C_6)-alkyl]-SO_3H},
where the alcohol (OH) or ketone (C=O) functions may be replaced by F or CF_2;

R17 is R18, R13, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_3-C_8)-cycloalkyl],

$(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-NH_2,
$(CH_2)_q$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_6)-alkyl], CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R18 is (C_1-C_8)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_6)-alkyl], CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R20 is H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, aryl, [(C_1-C_6)-alkyl]-aryl;

R21 is H, F, CF_3, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, OH, O-(C_1-C_6)-alkyl, O-(C_3-C_8)-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-(CO)-(C_1-C_6)-alkyl, O-(CO)-(C_3-C_8)-cycloalkyl, O-(CO)-O-(C_1-C_6)-alkyl, O-(CO)-O-(C_3-C_8)-cycloalkyl, NH-[(C_1-C_6)-alkyl]-aryl, NH_2, NH-(C_1-C_6)-alkyl, NH-(CO)-(C_1-C_6)-alkyl;

R22 is H, CF_3, (C_1-C_6)-alkyl, aryl, [(C_1-C_6)-alkyl]-aryl;

and physiologically compatible salts thereof.

Preference is given to compounds of the formula I in which one or more radicals are each defined as follows:

R, R' are each (C_1-C_6)-alkyl, where (C_1-C_6)-alkyl may be substituted by halogen; or R and R' together form a ring having from three to eight carbon atoms;

m is 0, 1, 2;

n is 0, 1, 2, 3, 4;

p is 1, 2, 3;

q is 1, 2, 3;

r is 2, 3, 4;

v is 0, 1, 2, 3;

A, D, E, G, L are each independently C or N, where there is no corresponding R1, R2, R3, R4, R5 substituent when they are defined as N;

R1, R2, R3, R4, R5 are each independently H, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-tricycloalkyl], adamantan-1-yl, adamantan-2-yl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, OCF_3, O-R11, NR13R15, $S(O)_m$-R12, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], SO_2-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, SO_2-R16, SF_5, CO-O[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, CO-NH_2, CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, C(=NH)-NH_2, C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl], C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, CO-NH-SO_2-R16, CO-NH-SO_2-NHR12, CO-R16, COOH, CO-$(C_1$-$C_8)$-alkyl, CO-$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, CO-aryl, CO-heteroaryl, CH(OH)-aryl, CH(OH)-heteroaryl, CH[O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl]-aryl, CH[O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl]-heteroaryl, CHF-aryl, CHF-heteroaryl, CF_2-aryl, CH_2-O-R12,

where the alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R6, R7, R8, R9, R10 are each independently R11, NR17-bicyclic heterocycle, NR17-aryl, NR17-heteroaryl, where the aryl or heteroaryl radical may be fused to a 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring in which one or more CH or CH_2 groups may be replaced by oxygen atoms and where the 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring may be substituted by F, =O or -(C_1-C_6)-alkyl and where the bicyclic heterocycle contains from 9 to 10 ring members and up to five CH or CH_2 groups may each independently be replaced by N, NR20, O, $S(O)_m$ or C=O and where the aryl or heteroaryl radical or bicyclic heterocycle may be unsubstituted or mono- or polysubstituted by

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-sugar, $(CH_2)_n$-O-sugar acid, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O(C_1-C_6)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-

$O(C_1\text{-}C_8)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[$(C_1\text{-}C_8)$-alkyl]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-yl, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-$(C_1\text{-}C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[$(C_1\text{-}C_6)$-alkyl], where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, CO-$(C_1\text{-}C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

F, Cl, Br, CN, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-sugar, $(CH_2)_n$-O-sugar acid, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N$(R12)_2$, (CH_2)n-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[$(C_1\text{-}C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[$(C_1\text{-}C_8)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O$(C_1\text{-}C_8)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-

$CO\text{-}O(C_3\text{-}C_8)\text{-cycloalkyl}$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}NH\text{-}(CH_2)_r\text{-}OH$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CO\text{-}N[(C_1\text{-}C_8)\text{-alkyl}]_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}COOH$, $S(O)_m\text{-}R12$, $SO_2\text{-}R16$, $SO_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}R12$, $SO_2\text{-}NHR12$, $SO_2\text{-}NH\text{-}(CH_2)_r\text{-}OH$, $SO_2\text{-}N[(C_1\text{-}C_8)\text{-alkyl}]_2$, SF_5, $(CH_2)_n\text{-}COOH$, $(CH_2)_n\text{-}CONH_2$, $(CH_2)_q\text{-}CN$, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CN$, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}NHR12$, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}R18$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NH)NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NH)NHOH$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NH)(R16)$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NR13)NHR12$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NR12)NR12R13$, $(CH_2)_n\text{-}C(=NH)O[(C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl}]$, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$-cycloalkyl, $O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $S(O)_m\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $SO_2\text{-}NH_2$, COOH, $CONH_2$, $CO\text{-}[O(C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl}]$, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

where at least one of the R6, R7, R8, R9 and R10 radicals is always defined as NR17-aryl or NR17-bicyclic heterocycle or NR17-heteroaryl;

where one of the four radical pairs of R6 and R7, or R7 and R8, or R8 and R9, or R9 and R10 may in each case together form the $-CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}$ or $-CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}$ groups in which up to two $-CH_2\text{-}$ groups may be replaced by -O- and where the $-CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}$ or $-CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}$ groups may be substituted by F, methyl or =O;

R11 is H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q\text{-}[(C_3\text{-}C_6)\text{-cycloalkyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}[(C_7\text{-}C_{10})\text{-bicycloalkyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}[(C_3\text{-}C_6)\text{-cycloalkenyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}[(C_7\text{-}C_{10})\text{-bicycloalkenyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}[(C_7\text{-}C_{12})\text{-tricycloalkyl}]$, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}[O\text{-}(C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}[O\text{-}(C_3\text{-}C_6)\text{-cycloalkyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}[(C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl}]$, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}[(C_3\text{-}C_6)\text{-cycloalkyl}]$, $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}[O\text{-}(CH_2)_v\text{-aryl}]$, $(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}[O\text{-}(CH_2)_v\text{-heteroaryl}]$, $(CH_2)_q\text{-}CO\text{-}NH_2$, $(CH_2)_q\text{-}COOH$,

$(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-P(O)[O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-aryl), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-aryl)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_1$-$C_6)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]$_2$, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl-CO-O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(C_2$-$C_6)$-alkenyl-$CONH_2$, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl-COOH, $(C_2$-$C_6)$-alkynyl-CO-O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(C_2$-$C_6)$-alkynyl-$CONH_2$, $(C_2$-$C_6)$-alkynyl-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O$(C_1$-$C_4)$-alkyl)]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-C(CH3)$_2$-CO-N[$(C_1$-$C_6)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-N[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-NH-C$(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, where the alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, bicycloalkyl, tricycloalkyl, cycloalkenyl and bicycloalkenyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, S$(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R12 is H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{10})$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{10})$-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl or tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms,
and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_3)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R13 is H, SO_2-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], SO_2-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], SO_2-$(CH_2)_n$-aryl,

SO_2-$(CH_2)_n$-heteroaryl, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N(R12)$_2$, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $S(O)_m$-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[$O(C_1$-$C_3)$-alkyl], CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R16 is aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, piperidin-1-yl, 3-hydroxypiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 3-oxopiperidin-1-yl, 4-oxopiperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 3-pyrrolidinol-1-yl, 2-cyanopyrrolidin-1-yl, morpholin-N-yl, piperazin-1-yl, 4-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]piperazin-1-yl, piperazin-2-on-1-yl, piperazin-2-on-4-yl, piperazine-2,6-dion-1-yl, piperazine-2,6-dion-4-yl, thiomorpholine-1,1-dioxid-4-yl, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[$(C_1$-$C_6)$-alkyl-OH]$_2$, D-glucamin-N-yl, N-methyl-D-glucamin-N-yl, NH-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-COOH, NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-$CONH_2$, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl][$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl][$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-COOH, N[(C_1-$C_3)$-alkyl][$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aryl)]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[C(H)(aryl)]-COOH, NH-[C(H)(aryl)]-$CONH_2$, N[(C_1-$C_3)$-alkyl][C(H)(aryl)]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl][C(H)(aryl)]-COOH, N[(C_1-$C_3)$-alkyl][C(H)(aryl)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaryl)]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[C(H)(heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-COOH, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl][$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl][$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]-COOH, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl][$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]-COOH, NH-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]-SO_3H, NH-[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]-SO_2-NH_2, N[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]{[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]-SO_3H}, where the alcohol (OH) or ketone (C=O) functions may be replaced by F or CF_2;

R17 is R18, R13, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl],

$(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-NH_2,
$(CH_2)_q$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O$(C_1$-$C_3)$-alkyl], CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R18 is $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O$(C_1$-$C_3)$-alkyl], CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R20 is H, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, aryl, [$(C_1$-$C_6)$-alkyl]-aryl;

R21 is H, F, CF_3, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, OH, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-(CO)-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-(CO)-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-(CO)-O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-(CO)-O-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, NH_2, NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-aryl, NH-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-(CO)-$(C_1$-$C_3)$-alkyl;

R22 is H, CF_3, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, aryl, [$(C_1$-$C_6)$-alkyl]-aryl;

and the physiologically compatible salts thereof.

Particular preference is given to compounds of the formula I in which one or more radicals are each defined as follows:

R, R' are each independently $(C_1$-$C_3)$-alkyl where $(C_1$-$C_3)$-alkyl may be substituted by halogen or R and R' together form a ring having three to six carbon atoms;

m is 0, 1, 2;

n is 0, 1, 2, 3;

p is 1, 2, 3;

q is 1, 2;

r is 2, 3, 4;

v is 0, 1, 2;

A, D, E, G, L are each independently C or N, where there is no corresponding R1, R2, R3, R4, R5 substituents when they are defined as N;

R1, R2, R3, R4, R5 are each independently H, F, Cl, Br, CN, CF_3, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{10})$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{10})$-tricycloalkyl], adamantan-1-yl, adamantan-2-yl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, OCF_3, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, O-$(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, NH-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, N[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]$_2$, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-SO_2-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, NH-SO_2-aryl, S(O)$_m$-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, S(O)$_m$-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, S(O)$_m$-aryl, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], SO_2-NH-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-N[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]$_2$, SF_5, CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], CO-NH_2, CO-NH-[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], CO-N[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]$_2$, C(=NH)-NH_2, C(=N-OH)NH_2, COOH, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, CO-aryl, CO-heteroaryl, CH(OH)-aryl, CH(OH)-heteroaryl, CH[O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl]-aryl, CH[O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl]-heteroaryl, CHF-aryl, CHF-heteroaryl, CF_2-aryl,
where the alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, S(O)$_m$-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_3)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R6, R7, R8, R9, R10 are each independently NR17-bicyclic heterocycle, NR17-aryl, NR17-heteroaryl, where the aryl or heteroaryl radical may be fused to a 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring in which one or more CH or CH_2 groups may be replaced by oxygen atoms and where the 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring may be substituted by F, =O or -(C_1-C_6)-alkyl and where the bicyclic heterocycle contains from 9 to 10 ring members and up to five CH or CH_2 groups may each independently be replaced by N, NR20, O, $S(O)_m$ or C=O and where the aryl or heteroaryl radical or bicyclic heterocycle may be unsubstituted or mono- or polysubstituted by

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-sugar acid, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O(C_1-C_4)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[(C1-C8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O(C_1-C_8)-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-

$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl$]_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-yl, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

H, F, Cl, Br, CN, CF_3, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, $(C_2$-$C_6)$-alkynyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(CH_2)_n$-O-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-Oaryl, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-NH-aryl, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-aryl, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $S(O)_m$-aryl, SO_2-NH_2, SO_2-NH-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, SO_2-N[C_1-C_4]-alkyl$]_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl], COOH, $(CH_2)_q$-COOH, $CONH_2$, $(CH_2)_q$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH,

where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O$(C_1$-$C_3)$-alkyl] and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

where one of the R6, R7, R8, R9 and R10 radicals is always defined as NR17-aryl or NR17-bicyclic heterocycle or NR17-heteroaryl;

R11 is H, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_2$-$C_3)$-alkenyl, $(C_2$-$C_4)$-alkynyl, $(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{10})$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_8)$-bicycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_8)$-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroaryl], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-P(O)[O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-aryl), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-aryl)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl]$_2$, $(C_2$-$C_4)$-alkenyl-CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(C_2$-$C_4)$-alkenyl-$CONH_2$, $(C_2$-$C_4)$-alkenyl-COOH, $(C_2$-$C_4)$-alkynyl-CO-O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(C_2$-$C_4)$-alkynyl-$CONH_2$, $(C_2$-$C_4)$-alkynyl-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O$(C_1$-$C_4)$-alkyl)]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH,

where the alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, bicycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkenyl and tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-$O(C_1$-$C_4)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R12 is H, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_8)$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_8)$-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl or tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms,
and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R13 is H, SO_2-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], SO_2-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], SO_2-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroaryl, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-$N(R12)_2$, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $S(O)_m$-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[$O(C_1$-$C_3)$-alkyl], CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R16 is aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 3-oxopiperidin-1-yl, 4-oxopiperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 3-pyrrolidinol-1-yl, 2-cyanopyrrolidin-1-yl, morpholin-N-yl, piperazin-1-yl, 4-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]piperazin-1-yl, piperazin-2-on-1-yl, piperazin-2-on-4-yl, thiomorpholine-1,1-dioxid-4-yl, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl-OH]$_2$, D-glucamin-N-yl, N-methyl-D-glucamin-N-yl, NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-COOH, NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aryl)]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[C(H)(aryl)]-COOH, NH-[C(H)(aryl)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaryl)]-CO-$O(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[C(H)(heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaryl)]-

$CONH_2$, NH-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]-CO-O$(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]-COOH, NH-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]-SO_3H, NH-[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]-SO_2-NH_2, N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]{[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]-SO_3H},
where the alcohol (OH) or ketone (C=O) functions may be replaced by F or CF_2;

R17 is R18, H, SO_2-CH_3, SO_2-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[$O(C_1$-$C_3)$-alkyl], CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R18 is $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[$O(C_1$-$C_3)$-alkyl], CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R20 is H, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, aryl, [$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-aryl;

R21 is H, F, CF_3, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl, OH, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-$(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-(CO)-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-(CO)-$(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl, O-(CO)-O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-(CO)-O-$(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl, NH_2, NH-[$(C_1$-$C_2)$-alkyl]-aryl, NH-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-(CO)-$(C_1$-$C_3)$-alkyl;

R22 is H, CF_3, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, aryl, [$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-aryl;

and the physiologically compatible salts thereof.

Very particular preference is given to compounds of the formula I in which one or more radicals are each defined as follows:

R, R' are each independently (C_1-C_3)-alkyl; or R and R' together form a ring having from three to six carbon atoms;

m is 0, 1, 2;

n is 0, 1, 2;

p is 1, 2;

q is 1, 2;

r is 2, 3;

v is 0, 1;

A, D, E, G, L are each independently C or N, where there is no corresponding R1, R2, R3, R4, R5 substituent when they are defined as N;

R1, R2, R3, R4, R5 are each independently H, F, Cl, Br, CN, CF_3, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], adamantan-1-yl, adamantan-2-yl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, OCF_3, O-(C_1-C_4)-alkyl, O-(C_3-C_6)-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, NH-(C_1-C_4)-alkyl, N[(C_1-C_4)-alkyl]$_2$, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl, NH-SO_2-aryl, S(O)$_m$-(C_1-C_3)-alkyl, S(O)$_m$-(C_3-C_6)-cycloalkyl, S(O)$_m$-aryl, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[(C_1-C_4)-alkyl], SO_2-NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-N[(C_1-C_4)-alkyl]$_2$, SF_5, CO-O[(C_1-_4)-alkyl], CO-NH_2, CO-NH-[(C_1-C_3)-alkyl], CO-N[(C_1-C_3)-alkyl]$_2$, COOH, CO-(C_1-C_3)-alkyl, CO-(C_3-C_6)-cycloalkyl, CO-aryl, CO-heteroaryl, CH(OH)-aryl, CH(OH)-heteroaryl, CH[O-(C_1-C_4)-alkyl]-aryl, CH[O-(C_1-C_4)-alkyl]-heteroaryl, CHF-aryl, CHF-heteroaryl, CF_2-aryl,

where the alkyl or cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_3)-alkyl, CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R6, R7, R8, R9, R10 are each independently NR17-bicyclic heterocycle, NR17-aryl, NR17-heteroaryl, where the aryl or heteroaryl radical may be fused to a 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring in which one or more CH or CH_2 groups may be replaced by oxygen atoms and where the 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring may be substituted by F, =O or -(C_1-C_3)-alkyl and where the bicyclic heterocycle contains from 9 to 10 ring members and up to five CH or CH_2 groups may each independently be replaced by N, NR20, O, $S(O)_m$ or C=O and where the aryl or heteroaryl radical or bicyclic heterocycle may be unsubstituted or mono- or polysubstituted by

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-$N[(CH_2)_q$-CO-O(C_1-C_4)-alkyl$]_2$, $(CH_2)_n$-$N[(CH_2)_q$-$COOH]_2$, $(CH_2)_n$-$N[(CH_2)_q$-$CONH_2]_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-$N(R13)_2$, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-$N(R12)_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[(C_1-C_3)-

alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-yl, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_3)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

H, F, Cl, Br, CN, CF_3, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(CH_2)_n$-O-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-Oaryl, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-NH-aryl, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-aryl, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $S(O)_m$-aryl, SO_2-NH_2, SO_2-NH-$(C_1$-$C_3)$-

alkyl, SO_2-N[C_1-C_3]-alkyl]$_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_4)-alkyl], $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2,

where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, S(O)$_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

where at least one of the R6, R7, R8, R9 and R10 radicals is always defined as NR17-aryl or NR17-bicyclic heterocycle or NR17-heteroaryl;

R11 is H, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_5)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_4)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_8)-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_8)-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_4)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_3-C_5)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_3-C_5)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroaryl], $(CH_2)_q$-$CO-NH_2$, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-P(O)[O-(C_1-C_3)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-aryl), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-aryl)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_1-C_3)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_3-C_5)-cycloalkyl], (C_2-C_3)-alkenyl-CO-O[(C_1-C_4)-alkyl], (C_2-C_3)-alkenyl-$CONH_2$, (C_2-C_3)-alkenyl-COOH, (C_2-C_4)-alkynyl-CO-O[(C_1-C_4)-alkyl], (C_2-C_4)-alkynyl-$CONH_2$, (C_2-C_4)-alkynyl-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O(C_1-C_4)-alkyl)]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[(C_1-C_4)-alkyl], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[(C_1-C_3)]-alkyl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[(C_3-C_5)]-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-$CO-NH_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[(C_3-C_5)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[(C_1-C_4)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH,

where the alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_4)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R12 is H, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_5)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl or cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms, and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, O-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_3)-alkyl, CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R13 is H, SO_2-[(C_1-C_3)-alkyl], SO_2-[(C_3-C_5)-cycloalkyl], $SO_2-(CH_2)_n$-aryl, $SO_2-(CH_2)_n$-heteroaryl, $SO_2-(CH_2)_n$-NH-R12, $SO_2-(CH_2)_n-N(R12)_2$, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-[(C_1-C_3)-alkyl], $S(O)_m$-[(C_1-C_3)-alkyl], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], CO-(C_1-C_3)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R16 is aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 3-oxopiperidin-1-yl, 4-oxopiperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 3-pyrrolidinol-1-yl, 2-cyanopyrrolidin-1-yl, morpholin-N-yl, piperazin-1-yl, 4-[(C_1-C_3)-alkyl]piperazin-1-yl, piperazin-2-on-1-yl, piperazin-2-on-4-yl, thiomorpholine-1,1-dioxid-4-yl, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[(C_1-C_3)-alkyl-OH]$_2$, D-glucamin-N-yl, N-methyl-D-glucamin-N-yl, NH-[(C_1-C_3)-alkyl]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[(C_1-C_3)-alkyl]-COOH, NH-[(C_1-C_3)-alkyl]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aryl)]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[C(H)(aryl)]-COOH, NH-[C(H)(aryl)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaryl)]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[C(H)(heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-COOH, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-(C_1-

C_3)-alkyl, NH-[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_3H, NH-[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_2-NH_2, N[(C_1-C_3)-alkyl]{[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_3H},
where the alcohol (OH) or ketone (C=O) functionalities may be replaced by F or CF_2;

R17 is H, R18, SO_2-CH_3, SO_2-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, O-(C_1-C_3)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R18 is (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_4)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, O-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R20 is H, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_5)-cycloalkyl, aryl, [(C_1-C_2)-alkyl]-aryl;

R21 is H, F, CF_3, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_4)-cycloalkyl, OH, O-(C_1-C_3)-alkyl, O-(C_3-C_4)-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-(CO)-(C_1-C_3)-alkyl, O-(CO)-O-(C_1-C_3)-alkyl, NH_2, NH-[(C_1-C_2)-alkyl]-aryl, NH-(C_1-C_3)-alkyl, NH-(CO)-(C_1-C_3)-alkyl;

R22 is H, CF_3, (C_1-C_3)-alkyl, aryl, [(C_1-C_2)-alkyl]-aryl;

and the physiologically compatible salts thereof.

Very particular preference is further given to compounds of the formula I in which one or more radicals are each defined as follows:

R, R' are each methyl;
or R and R' together form a cyclohexyl ring;

n is 0, 1, 2;

p is 1;

A, D, E, G, L are each independently C or N, where there is no corresponding R1, R2, R3, R4, R5 substituent when they are defined as N;

R1, R2, R5 are each independently H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, (C_1-C_4)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl, -O-phenyl, SF_5, where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the phenyl radicals may be substituted by F, Cl, Br, I;

R3 is F, CN;

R4 is CF_3, (C_1-C_4)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl;

R6, R7, R8, R9, R10 are each independently H, F, Cl, Br, I, (C_1-C_4)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms, NR17-aryl, where the aryl radical may be substituted by F, Cl, Br, I, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, NH_2, -SO_2- NH_2, COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-(C_1-C_4)-alkyl], $(CH_2)_n$-$P(O)(OH)_2$;

where one of the R6, R7, R8, R9 and R10 radicals is always defined as NR17-aryl;

R17 is H, (C_1-C_4)-alkyl;

and the physiologically compatible salts thereof.

Very particular preference is further given to compounds of the formula I in which R3 is F or CN and R4 is CF_3.

Very particular preference is further given to compounds of the formula I in which R3 is CN and R4 is CF_3.

Very particular preference is further given to compounds of the formula I in which A, D, E, G and L are each C.

Very particular preference is further given to compounds of the formula I in which p is 1.

When radicals or substituents (for example R12) can occur more than once in the compounds of the formula I, they may all each independently be defined as specified and be the same or different.

The invention further provides both stereoisomer mixtures of the formula I and the pure stereoisomers of the formula I, and also diastereoisomer mixtures of the formula I and the pure diastereoisomers. The mixtures are separated, for example, by a chromatographic route.

The invention relates to compounds of the formula I in the form of their tautomers, racemates, racemic mixtures, stereoisomer mixtures, pure stereoisomers, diastereoisomer mixtures, pure diastereoisomers. The mixtures are separated, for example, by a chromatographic route.

The alkyl radicals in the substituents R1 to R22 and R and R' may be either straight-chain or branched.

Owing to their high water solubility, pharmaceutically acceptable salts are particularly suitable for medical applications compared to the starting or base compounds. These salts must have a pharmaceutically acceptable anion or cation. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the inventive compounds are salts of inorganic acids, such as

hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, metaphosphoric acid, nitric acid and sulfuric acid, and also organic acids, for example acetic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, citric acid, ethanesulfonic acid, fumaric acid, gluconic acid, glycolic acid, isethionic acid, lactic acid, lactobionic acid, maleic acid, malic acid, methanesulfonic acid, succinic acid, p-toluenesulfonic acid and tartaric acid. Suitable pharmaceutically acceptable basic salts are ammonium salts, alkali metal salts (such as sodium and potassium salts), alkaline earth metal salts (such as magnesium and calcium salts), trometamol (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), diethanolamine, lysine or ethylenediamine.

Salts with a pharmaceutically unacceptable anion, for example trifluoroacetate, are also included within the scope of the invention as useful intermediates for the preparation or purification of pharmaceutically acceptable salts and/or for use in non-therapeutic applications, for example in vitro applications.

The inventive compounds may also be present in different polymorphic forms, for example as amorphous and crystalline polymorphic forms. All polymorphic forms of the inventive compounds are included within the scope of the invention and are a further aspect of the invention.

Hereinafter, all references to "compound(s) of the formula I" relate to compound(s) of the formula I as described above, and to their salts and solvates as described herein.

An alkyl radical is understood to mean a straight-chain or branched hydrocarbon chain having from one to eight carbons, for example methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, hexyl, heptyl, octyl. The alkyl radicals may be mono- or polysubstituted as described above.

A cycloalkyl radical is understood to mean a ring system which comprises one or more rings, is present in saturated or partially unsaturated form (with one or two double bonds) and is formed exclusively from carbon atoms, for example cyclopropyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl or adamantyl.

The cycloalkyl radicals may be mono- or polysubstituted by suitable groups as described above.

An aryl radical is understood to mean a phenyl, naphthyl, biphenyl, tetrahydronaphthyl, alpha- or beta-tetralonyl, indanyl or indan-1-onyl radical.

The aryl radicals may be mono- or polysubstituted by suitable groups as described above.

A heteroaryl radical is understood to mean aromatic rings and ring systems which, apart from carbon, also contain heteroatoms, for example nitrogen, oxygen or sulfur. This definition also includes ring systems in which the heteroaryl radical is fused to benzene rings. This likewise includes systems in which one or more CH group(s) has/have been replaced by C=O or C=S, preferably C=O.

Suitable heteroaryl radicals are, for example, furyl, imidazolyl, benzimidazolyl, indolyl, indolinyl, pyrimidinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, thienyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, pyridazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl; the 2H-pyridazin-3-one, dihydropyridazine-3,6-dione, imidazolidin-2-one, 1,3-dihydroimidazol-2-one, imidazolidin-2,5-dione, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline system.

The linkage to the heteroaryl radicals may be at any of the possible atoms; for example, pyridyl may be 2-, 3- or 4-pyridyl; thienyl may be 2- or 3-thienyl; furyl may be 2- or 3-furyl.

Also included are the corresponding N-oxides of these compounds, i.e., for example, 1-oxy-2-, -3- or -4-pyridyl.

The heteroaryl radicals may be mono- or polysubstituted by suitable groups as described above.

A bicyclic heterocycle is understood to mean aromatic and nonaromatic bicyclic ring systems having from 9 to 12 ring members. It is possible for up to five CH or CH_2 groups of the bicycle to be replaced independently by N, NR20, O, $S(O)_m$ or C=O.

Suitable bicyclic heterocycles are, for example, benzimidazole, benzotriazole, indazole, indole, 2,3-dihydroindole, 1,3-dihydrobenzimidazol-2-one, 3-indazolinone, oxindole, isatin, indolin-3-one, 1-oxo-2-isoindoline, 2H-benzo[1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxide, 1,3-dihydrobenzo[1,2,5]thiadiazole 2,2-dioxide, benzo[1,3,2]dithiazole 1,1,3,3-tetraoxide, saccharin, benzothiazole, benzoxazole.

The linkage to the bicyclic heterocycles may be at any of the possible atoms; for example, benzimidazolyl may be 2-, 4- or 5-benzimidazolyl; indolyl may be 2- or else 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl.

Also included are the corresponding N-oxides of these compounds.

The bicyclic heterocycles may be mono- or polysubstituted by suitable groups as described above.

Sugar is understood to mean polyhydroxy compounds, for example the D-aldoses erythrose, threose (tetroses); ribose, arabinose, xylose, lyxose (pentoses); allose, altrose, glucose, mannose, gulose, idose, galactose or talose (aldohexoses), in each case in their α- or ß-form, and, where possible, in the furanose or pyranose form; see Peter M. Collins, Robert J. Ferrier: Monosaccharides, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England; 1995, pages 16 - 18 [ISBN 0 471 95342 3].

The term sugar is also understood to include D-ketoses (uloses), for example erythrulose, ribulose, xylulose, psicose, fructose, sorbose or tagatose, in each case in their α- or ß-form, and, where possible, in the furanose or pyranose form; see Peter M. Collins, Robert J. Ferrier: Monosaccharides, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England; 1995, pages 19 - 21 [ISBN 0 471 95342 3].

Moreover, the term sugar is also understood to include acyclic polyhydroxy compounds, for example ethane-1,2-diol, glycerol, 1,2,3,4-tetrahydroxybutane (e.g. threitol), 1,2,3,4,5-pentahydroxypentane (e.g. arabitol), 1,2,3,4,5,6-hexahydroxyhexane (e.g. sorbitol) or D-glucamine.

The designation $(CH_2)_n$-O-sugar means that the ether can be formed with any hydroxyl function present in the sugar residue; when the linkage is via the anomeric hydroxyl function of the sugar, a glycosidic bond is present.

The designation $(CH_2)_n$-O-glucoside means that the linkage is via the anomeric hydroxyl group of the glucose.

The designation $(CH_2)_n$-O-galactoside means that the linkage is via the anomeric hydroxyl group of the galactose.

Sugar acid means aldonic acids; a representative example is D-gluconic acid; these acids may be present in free form or ring-closed to form lactones (see Peter M. Collins, Robert J. Ferrier: Monosaccharides, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England; 1995, pages 126 - 129 [ISBN 0 471 95342 3]).

The term "sugar acids" also refers to polyhydroxydicarboxylic acids which are derived from sugars; these acids may, under some circumstances, also be present in ring-closed form as lactones. Examples of such aldaric acids are D-glucaric acid, galactaric acid (mucic acid) or tartaric acid (see Peter M. Collins, Robert J. Ferrier: Monosaccharides, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England; 1995, pages 138 - 139 [ISBN 0 471 95342 3]).

The term "sugar acids" also includes those monosaccharide derivatives which contain an aldehyde function and a carboxylic acid function at the ends of the polyhydroxy-substituted chain (uronic acids). Representative examples include D-glucuronic acid, D-galacturonic acid and D-mannuronic acid. The uronic acids may also be present in ring-opened or ring-closed form (as the lactone) (see Peter M. Collins, Robert J. Ferrier: Monosaccharides, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England; 1995, pages 313 - 314 [ISBN 0 471 95342 3]).

The term "sugar acid" also includes L-ascorbic acid (vitamin C).

The designation $(CH_2)_n$-O-sugar acid means that the linkage to the sugar acid may be via a hydroxyl function as an ether, or in glycosidic form via the anomeric hydroxyl function or via the hydroxyl function of the carboxylic acid as an ester.

The designation $(CH_2)_n$-O-glucuronide means that the linkage to the D-glucuronic acid is in glycosidic form via the anomeric hydroxyl function of D-glucuronic acid.

The designation $(CH_2)_n$-O-sugar acid is also understood to mean those pyran derivatives which contain a double bond. These include, for example, hydroxylated 5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylic acid or esters thereof. One example is methyl 4,5,6-trihydroxy-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylate.

The hydroxyl functions of the sugars and sugar acids may each independently be present in free form, in benzylated, acylated, particularly benzoylated or acetylated, or alkylated, particularly methylated, form; it is also possible for two hydroxyl groups to be reacted with acetone to give acetonide.

The invention also encompasses solvates or hydrates of the compounds of the formula I.

The compounds of the formula I are cannabinoid 1 receptor (CB1R) modulators and are, as such, suitable in humans and in animals for the treatment or for the prevention of diseases which are based on disruption of the endocannabinoid system.

For example, and without restriction, the compounds of the formula I are useful as psychotropic medicaments, especially for the treatment of psychiatric disorders including states of anxiety, depressions, disorders of the mind, insomnia, deliria, obsessive-compulsive neuroses, general psychoses, schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in hyperkinetic children, and for the treatment of disorders in connection with the use of psychotropic substances, especially in the case of abuse of a substance and/or dependence on such a substance, including alcohol dependence and nicotine dependence, but also dependence on cocaine, methamphetamine and heroin (see, for example, Behavioural Pharmacology 2005, 16:275–296). Reviews of CBR1-mediated means of therapeutic

intervention can be found, for example, in Ken Mackie: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 46, 101-122 (2006), S. C. Black: Curr. Opin. Investig. Drugs 5, 389-394 (2004), V. Di Marzio et al.: Nat. Rev. Drug Discov. 3, 771-784 (2004), B. Le Foll et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 312, 875-883 (2005) or L. Walter et al.: Br. J. Pharmacol. 141, 775-785 (2004).

The inventive compounds of the formula I may be used as medicaments for the treatment of migraine, stress, disorders of psychosomatic origin, panic attacks, epilepsy, disrupted movement, especially dyskinesias or Parkinson's disease, trembling and dystonia.

The inventive compounds of the formula I can also be used as medicaments for the treatment of disorders of memory, mental defects, especially for the treatment of age-related dementia, of Alzheimer's disease and for the treatment of reduced alertness or wakefulness.

In addition, it is also possible to use the compounds of the formula I as neuroprotectors, for the treatment of ischemia, cranial injuries and the treatment of neurodegenerative disorders, including chorea, Huntington's chorea, Tourette's syndrome.

The inventive compounds of the formula I can also be used as medicaments in the treatment of pain; this includes neuropathic pain, acute peripheral pain, chronic pain of inflammatory origin.

The inventive compounds of the formula I may also serve as medicaments for the treatment of eating disorders (for example binge eating disorders, anorexia and bulimia), for the treatment of addiction to confectionery, carbohydrates, drugs, alcohol or other addictive substances.

The inventive compounds of the formula I are particularly suitable for the treatment of obesity or of bulimia, and for the treatment of type II diabetes and also for the treatment of dyslipidemias and of metabolic syndrome. The inventive compounds of the formula I are therefore useful for the treatment of obesity and of the risks associated with obesity, especially the cardiovascular risks.

Moreover, the inventive compounds may be used as medicaments for the treatment of gastrointestinal disorders, for the treatment of diarrhea, of gastric and intestinal ulcers, of vomiting, of bladder trouble and disorders of urination, of disorders of endocrine origin, of cardiovascular problems, of low blood pressure, of hemmorrhagic shock, of septic shock, chronic liver cirrhosis, liver steatosis, of nonalcoholic steatohepatitis, of asthma, of Raynaud's syndrome, of glaucoma, of fertility problems, termination of pregnancy, early birth, inflammatory symptoms, disorders of the immune system, especially autoimmune and neuroinflammatory disorders, for example rheumatic inflammation of joints, reactive arthritis, of disorders which lead to demyelinization, of multiple sclerosis, of infection disorders and viral disorders, for example encephalitis, ischemic stroke, and as medicaments for chemotherapy of cancer, for the treatment of Guillain-Barré syndrome and for the treatment of osteoporosis.

The inventive compounds of the formula I may also find use as medicaments for the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS).

According to the present invention, the compounds of the formula I are particularly useful for the treatment of psychotic complaints, especially of schizophrenia, reduced alertness and hyperactivity (ADHD) in hyperkinetic children, for the treatment of eating disorders and of obesity, for the treatment of type II diabetes, for the treatment of deficits of memory and cognitive deficits, for the treatment of alcohol addiction, of nicotine addiction, i.e. for alcohol and tobacco withdrawal.

The inventive compounds of the formula I are very particularly useful for the treatment and prevention of eating disorders, appetite disorders, metabolic disorders, gastrointestinal

disorders, inflammation symptoms, disorders of the immune system, psychotic disorders, alcohol addiction and nicotine addiction.

According to one of its aspects, the invention relates to the use of a compound of the formula I, the pharmaceutically acceptable salts thereof and the solvates or hydrates thereof for the treatment of the above-specified disorders and diseases.

The compound(s) of the formula I may also be administered in combination with further active ingredients.

The amount of a compound of the formula I which is required in order to achieve the desired biological effect is dependent upon a series of factors, for example the specific compound selected, the intended use, the mode of administration and the clinical condition of the patient. The daily dose is generally in the range from 0.3 mg to 100 mg (typically from 3 mg to 50 mg) per day per kilogram of bodyweight, for example 3-10 mg/kg/day. An intravenous dose may, for example, be in the range from 0.3 mg to 1.0 mg/kg and may suitably be administered as an infusion of from 10 ng to 100 ng per kilogram per minute. Suitable infusion solutions for these purposes may, for example, contain from 0.1 ng to 10 mg, typically from 1 ng to 10 mg, per milliliter. Single doses may contain, for example, from 1 mg to 10 g of the active ingredient. Ampoules for injections may therefore contain, for example, from 1 mg to 100 mg, and single dose formulations which can be administered orally, for example tablets or capsules, may contain, for example, from 1.0 to 1000 mg, typically from 10 to 600 mg. The compounds of the formula I may be used for therapy of the abovementioned conditions as the compounds themselves, although they are preferably in the form of a pharmaceutical composition with an acceptable carrier. The carrier of course has to be acceptable, in the sense that it is compatible with the other constituents of the composition and is not damaging to the health of the patient. The carrier may be a solid or a liquid or both and is preferably formulated with the compound as a single dose, for example as a tablet, which may contain from 0.05 to 95% by weight of the active ingredient. Further pharmaceutically active substances may likewise be present, including further compounds of

the formula I. The inventive pharmaceutical compositions may be produced by one of the known pharmaceutical methods which consist essentially in mixing the constituents with pharmacologically acceptable carriers and/or excipients.

Inventive pharmaceutical compositions are those which are suitable for oral, rectal, topical, peroral (for example sublingual) and parenteral (for example subcutaneous, intramuscular, intradermal or intravenous) administration, although the most suitable mode of administration depends in each individual case on the nature and severity of the condition to be treated and on the type of the compound of the formula I used in each case. Coated formulations and coated slow-release formulations are also encompassed by the scope of the invention. Preference is given to acid- and gastric fluid-resistant formulations. Suitable gastric fluid-resistant coatings include cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and anionic polymers of methacrylic acid and methyl methacrylate.

Suitable pharmaceutical preparations for oral administration may be in the form of separate units, for example capsules, cachets, lozenges or tablets, each of which contains a certain amount of the compound of the formula I; as powder or granules; as solution or suspension in an aqueous or nonaqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion. These compositions may, as already mentioned, be prepared by any suitable pharmaceutical method which includes a step in which the active ingredient and the carrier (which may consist of one or more additional constituents) are brought into contact. In general, the compositions are prepared by uniform and homogeneous mixing of the active ingredient with a liquid carrier and/or finely divided solid carrier, after which the product is shaped if necessary. For example, a tablet can thus be produced by compressing or shaping a powder or granules of the compound, optionally with one or more additional constituents. Compressed tablets can be prepared by tableting the compound in free-flowing form, for example a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent and/or one (or more) surfactants/dispersants in a suitable machine. Shaped tablets can be prepared by shaping the pulverulent compound moistened with an inert liquid diluent in a suitable machine.

Pharmaceutical compositions which are suitable for peroral (sublingual) administration include lozenges which contain a compound of the formula I with a flavoring, customarily

sucrose, and gum arabic or tragacanth, and pastilles which include the compound in an inert base, such as gelatin and glycerol or sucrose and gum arabic.

Suitable pharmaceutical compositions for parenteral administration include preferably sterile aqueous preparations of a compound of the formula I which are preferably isotonic with the blood of the intended recipient. These preparations are preferably administered intravenously, although the administration may also be subcutaneous, intramuscular or intradermal as an injection. These preparations can preferably be produced by mixing the compound with water and making the solution obtained sterile and isotonic with the blood. Injectable compositions according to the invention generally contain from 0.1 to 5% by weight of the active compound.

Suitable pharmaceutical compositions for rectal administration are preferably in the form of single dose suppositories. These can be prepared by mixing a compound of the formula I with one or more conventional solid carriers, for example cocoa butter, and shaping the resulting mixture.

Suitable pharmaceutical compositions for topical application on the skin are preferably in the form of an ointment, cream, lotion, paste, spray, aerosol or oil. Useful carriers include petroleum jelly, lanolin, polyethylene glycols, alcohols and combinations of two or more of these substances. The active ingredient is generally present in a concentration of from 0.1 to 15% by weight of the composition, preferably from 0.5 to 2%.

Transdermal administration is also possible. Suitable pharmaceutical compositions for transdermal applications may be in the form of single plasters which are suitable for long-term close contact with the epidermis of the patient. Such plasters suitably contain the active ingredient in an optionally buffered aqueous solution, dissolved and/or dispersed in an adhesive or dispersed in a polymer. A suitable active ingredient concentration is from approx. 1% to 35%, preferably from approx. 3% to 15%. A particular means of releasing the active ingredient may be by electrotransport or iontophoresis, as described, for example, in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Suitable further active ingredients for the combination products are:

All antidiabetics which are mentioned in the Rota Liste 2005, Chapter 12; all slimming agents/appetite suppressants which are mentioned in the Rota Liste 2005, Chapter 1; all lipid-lowering agents which are mentioned in the Rota Liste 2005, Chapter 58. They can be combined with the inventive compound of the formula I especially for synergistic improvement of action. The active ingredient combination can be administered either by separate addition of the active ingredients to the patient or in the form of combination preparations in which a plurality of active ingredients are present in a pharmaceutical formulation. Most of the active ingredients mentioned below are disclosed in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Antidiabetics include insulin and insulin derivatives, for example Lantus® (see www.lantus.com) or HMR 1964 or Levemir® (insulin detemir) or those as described in WO 2005005477 (Novo Nordisk), fast-acting insulins (see US 6,221,633), inhalable insulins, for example Exubera ®, or oral insulins, for example IN-105 (Nobex) or Oral-lyn ™ (Generex Biotechnology), GLP-1 derivatives and GLP-1 agonists, for example exenatide, liraglutide or those which have been disclosed in WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 by Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 by Zealand or in WO 00/34331 by Beaufour-Ipsen, pramlintide acetate (Symlin® Amylin Pharmaceuticals), BIM-51077, PC-DAC:Exendin-4 (an exendin-4 analog which is bonded covalently to recombinant human albumin), agonists as described, for example, in D. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943, those as described in WO 2006124529, and orally active hypoglycemic ingredients.

Antidiabetics also include agonists of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor, as described, for example, in WO 2006121860.

The orally active hypoglycemic ingredients preferably include sulfonylureas,

biguanidines,

meglitinides,

oxadiazolidinediones,

thiazolidinediones,

glucosidase inhibitors,

inhibitors of glycogen phosphorylase,

glucagon antagonists,

glucokinase activators,

inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase,

modulators of glucose transporter 4 (GLUT4),

inhibitors of glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT),

GLP-1 agonists,

potassium channel openers, for example pinacidil, cromakalim, diazoxide, or those as described in R. D. Carr et al., Diabetes **52**, *2003*, 2513.2518, in J. B. Hansen et al, Current Medicinal Chemistry **11**, *2004*, 1595-1615, in T. M. Tagmose et al., J. Med. Chem. **47**, *2004*, 3202-3211 or in M. J. Coghlan et al., J. Med. Chem. **44**, *2001*, 1627-1653, or those which have been disclosed in WO 97/26265 and WO 99/03861 by Novo Nordisk A/S,

inhibitors of dipeptylpeptidase-IV (DPP-IV),

insulin sensitizers,

inhibitors of liver enzymes which are involved in the stimulation of gluconeogenesis and/or glycogenolysis,

modulators of glucose uptake, of glucose transport and of glucose reabsorption,

inhibitors of 11β-HSD1,

inhibitors of protein-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B),

modulators of the sodium-dependent glucose transporter 1 or 2 (SGLT1, SGLT2),
lipid metabolism-modifying compounds, such as active antihyperlipidemic ingredients and active antilipidemic ingredients,
compounds which reduce nutrient intake,
compounds which increase thermogenesis,
PPAR and RXR modulators and
active ingredients which act on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an HMG-CoA reductase inhibitor such as simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin, L-659699.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a cholesterol absorption inhibitor, for example ezetimibe, tiqueside, pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphate; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495), or with compounds as described in WO2002066464, WO2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) or WO2005044256 or WO2005062824 (Merck & Co.) or WO2005061451 and WO2005061452 (AstraZeneca AB) and WO2006017257 (Phenomix) or WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) or as described in WO2004097655, WO2004000805, WO2004000804, WO2004000803, WO2002050068, WO2002050060, WO2005047248, WO2006086562, WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Vytorin™, a fixed combination of ezetimibe with simvastatin.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fixed combination of ezetimibe with atorvastatin.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fixed combination of ezetimibe with fenofibrate.

In a further embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fixed combination of fenofibrate with rosuvastatin.

In a further embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Synordia (R), a fixed combination of fenofibrate with metformin.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with ISIS-301012, an antisense oligonucleotide which is capable of regulating the apolipoprotein B gene.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a PPAR delta agonist, for example rosiglitazone, pioglitazone, JTT-501, Gl 262570, R-483, CS-011 (rivoglitazone).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Competact™, a fixed combination of pioglitazone hydrochloride with metformin hydrochloride.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Tandemact™, a fixed combination of pioglitazone with glimeprid.

In a further embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fixed combination of pioglitazone hydrochloride with an angiotensin II agonist, for example TAK-536.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a PPAR alpha agonist, for example GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945, LY-518674, or those as described in WO2001040207, WO2002096894, WO2005097076.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a mixed PPAR alpha/gamma agonist, for example naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, CKD-501 (lobeglitazone sulfate), or as described in PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 or in J.P.Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a PPAR delta agonist, for example GW-501516, or as described in WO2006059744, WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172-WO2007039178.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with metaglidasen or with MBX-2044 or other partial PPAR gamma agonists/antagonists

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fibrate, for example fenofibrate, clofibrate, bezafibrate.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an MTP inhibitor, for example implitapide, BMS-201038, R-103757, AS-1552133, or as described in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a CETP inhibitor, for example torcetrapib or JTT-705, or those as described in WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973, WO2006072362, WO2006097169, WO2007041494.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with bile acid absorption inhibitors (see, for example, US 6,245,744, US 6,221,897 or WO00/61568), for example HMR 1741, or those as described in DE 10 2005 033099.1 and DE 10 2005 033100.9, WO2007009655-56.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a polymeric bile acid adsorber, for example cholestyramine, colesevelam.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an LDL receptor inducer (see US 6,342,512), for example HMR1171, HMR1586, or those as described in WO2005097738.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an ABCA1 expression enhancer, as described, for example, in WO2006072393.

In a further embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an RNAi therapeutic agent which is directed to PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9).

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with Omacor® (omega-3 fatty acids; highly concentrated ethyl esters of eicosapentaenoic acid and of docosahexaenoic acid).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an ACAT inhibitor, for example avasimibe or SMP-797.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an antioxidant, for example OPC-14117, probucol, tocopherol, ascorbic acid, β-carotene or selenium.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a vitamin, for example vitamin B6 or vitamin B12.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a lipoprotein lipase modulator, for example ibrolipim (NO-1886).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an ATP-citrate lyase inhibitor, for example SB-204990.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a squalene synthetase inhibitor, for example BMS-188494, TAK-475, or as described in WO2005077907, JP2007022943.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a lipoprotein (a) antagonist, for example gemcabene (CI-1027).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an agonist of GPR109A (HM74A receptor agonists; NAR agonists (nicotinic acid receptor agonists), for example nicotinic acid or "extended release niacin" in conjunction with MK-0524A, or those compounds as described in WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242, WO2006124490, WO2006113150, WO2007017261, WO2007017262, WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532.

In another embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an agonist of GPR116, as described, for example, in WO2006067531, WO2006067532.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a lipase inhibitor, for example orlistat or cetilistat (ATL-962).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with insulin.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a sulfonylurea, for example tolbutamide, glibenclamide, glipizide, gliclazide or glimepiride.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a substance which enhances insulin secretion, for example KCP-265 (WO2003097064), or those as described in WO2007026761.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with agonists of the glucose-dependent insulinotropic receptor (GDIR), for example APD-668.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a biguanide, for example metformin.

In another embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a meglitinide, for example repaglinide, nateglinide or mitiglinide.

In a further embodiment, the compound of the formula I is administered with a combination of mitiglinide with a glitazone, e.g. pioglitazone hydrochloride.

In a further embodiment, the compound of the formula I is administered with a combination of mitiglinide with an alpha-glucosidase inhibitor.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a thiazolidinedione, for example troglitazone, ciglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, or the compounds disclosed in WO 97/41097 of Dr. Reddy's Research Foundation, especially 5-[[4-[(3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-2-quinazolinylmethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an α-glucosidase inhibitor, for example miglitol or acarbose.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an active ingredient which acts on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells, for example tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glimepiride or repaglinide.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with more than one of the aforementioned compounds, for example in combination with a sulfonylurea and metformin, a sulfonylurea and acarbose, repaglinide and metformin, insulin and a sulfonylurea, insulin and metformin, insulin and troglitazone, insulin and lovastatin, etc.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of glycogen phosphorylase, for example PSN-357 or FR-258900, or those as described in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with glucagon receptor antagonists, for example A-770077 or NNC-25-2504, or as described in WO2004100875, WO2005065680.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with activators of glucokinase, for example LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50, or those as described, for example, in WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923, WO2006112549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649, WO2007007910, WO2007007040-42, WO2007006760-61, WO2007006814, WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365, WO2007041366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345, WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765, WO2007051847.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of gluconeogenesis, for example FR-225654.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase), for example CS-917 (MB-06322) or MB-07803, or those as described in WO2006023515, WO2006104030, WO2007014619.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of glucose transporter 4 (GLUT4), for example KST-48 (D.-O. Lee et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004)).

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT), as described, for example, in WO2004101528.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), for example vildagliptin (LAF-237), sitagliptin (MK-0431), sitagliptin phosphate, saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279, or another salt thereof, or those compounds as described in WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2, DE 10 2005 012873.4, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, WO2007015767, WO2007024993, WO2007029086.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with Janumet™, a fixed combination of sitagliptin phosphate with metformin hydrochloride.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11ß-HSD1), for example BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739, or those as described, for example, in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207,

WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006, WO2006106423, WO2006132436, WO2006134481, WO2006134467, WO2006135795, WO2006136502, WO2006138695, WO2006133926, WO2007003521, WO2007007688, US2007066584, WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of protein-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), as described, for example, in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, DE 10 2004 060542.4, WO2007009911, WO2007028145.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of the sodium-dependent glucose transporter 1 or 2 (SGLT1, SGLT2), for example KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226 and sergliflozin, or as described, for example, in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597, WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997, WO2006108842, WO2007000445, WO2007014895 or by A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of GPR40, as described, for example, in WO2007013689, WO2007033002.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of GPR119b, as described, for example, in WO2004041274.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of GPR119, as described, for example, in WO2005061489 (PSN-632408), WO2004065380, WO2007003960-62 and WO2007003964.

In a further embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of GPR120.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of hormone-sensitive lipase (HSL) and/or phospholipases, as described, for example, in WO2005073199, WO2006074957, WO2006087309, WO2006111321, WO2007042178.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of acetyl-CoA carboxylase (ACC), for example those as described in WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559, WO2007011809, WO2007011811, WO2007013691.

In a further embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of xanthine oxidoreductase (XOR).

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), for example those as described in WO2004074288.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 beta), as described, for example, in US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO2004046117.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of serum/glucocorticoid-regulated kinase (SGK), as described, for example, in WO2006072354.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an agonist of the RUP3 receptor, as described, for example, in WO2007035355.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of protein kinase C beta (PKC beta), for example ruboxistaurin.

In another embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an activator of the gene which encodes the ataxia telangiectasia mutated (ATM) protein kinase, for example chloroquine.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an endothelin A receptor antagonist, for example avosentan (SPP-301).

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of "I-kappaB kinase" (IKK inhibitors), as described, for example, in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553, WO2005097129.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of the glucocorticoid receptor (GR), as described, for example, in WO2005090336, WO2006071609, WO2006135826.

In a further embodiment, the compound of the formula I is employed in combination with CART modulators (see "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);
NPY antagonists, for example N-{4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)methyl]cyclohexyl-methyl}naphthalene-1-sulfonamide hydrochloride (CGP 71683A);
NPY-5 receptor antagonists such as L-152804, or as described, for example, in WO2006001318;
NPY-4 receptor antagonists, as described, for example, in WO2007038942;
NPY-2 receptor antagonists, as described, for example, in WO2007038943;
peptide YY 3-36 (PYY3-36) or analogous compounds, for example CJC-1682 (PYY3-36 conjugated to human serum albumin via Cys34) or CJC-1643 (derivative of PYY3-36, which

is conjugated to serum albumin in vivo) or those as described in WO2005080424, WO2006095166;

derivatives of the peptide obestatin as described by WO2006096847;

CB1R (cannabinoid receptor 1) antagonists (for example rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 or salts thereof, or those compounds as described, for example, in EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632, WO2001/64633, WO2001/64634, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443, WO2006087480, WO2006087476, WO2006100208, WO2006106054, WO2006111849, WO2006113704, WO2007009705, WO2007017124, WO2007017126, WO2007018459, WO2007016460, WO2007020502, WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721, WO2007036945, WO2007038045, WO2007039740, US20070015810, WO2007046548, WO2007047737);

cannabinoid receptor 1 / cannabinoid receptor 2 (CB1/CB2) modulating compounds, as described, for example, in WO2007001939, WO2007044215, WO2007047737;

MC4 agonists (e.g. N-[2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxamide (WO 01/91752)) or LB53280, LB53279, LB53278 or THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 or those as described in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, WO2005118573, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57, WO2007009894, WO2007015162, WO2007041061, WO2007041052;

orexin receptor antagonists (e.g. 1-(2-methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-ylurea hydrochloride (SB-334867-A) or those as described, for example, in WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458, WO2006067224);

histamine H3 receptor agonists (e.g. 3-cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)propan-1-one oxalic acid salt (WO 00/63208) or those as described in WO200064884, WO2005082893, WO2006107661, WO2007003804, WO2007016496, WO2007020213);

histamine H1 / histamine H3 modulators, for example betahistine or its dihydrochloride;

CRF antagonists (e.g. [2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-yl]-dipropylamine (WO 00/66585));

CRF BP antagonists (e.g. urocortin);

urocortin agonists;

agonists of the beta-3 adrenoceptor, for example 1-(4-chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)ethylamino]ethanol hydrochloride (WO

01/83451) or solabegron (GW-427353) or N-5984 (KRP-204), or those as described in JP2006111553, WO2002038543, WO2007048840-843;

MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists;

MCH (melanine-concentrating hormone) receptor antagonists (for example NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 or those compounds as described in WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174, JP2006176443, WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320, WO2006130075, WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847, WO2007024004, WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091649);

CCK-A agonists (for example {2-[4-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethylindol-1-yl}acetic acid trifluoroacetic acid salt (WO 99/15525) or SR-146131 (WO 0244150) or SSR-125180), or those as described in WO2005116034;

serotonin reuptake inhibitors (e.g. dexfenfluramine);

mixed serotonin/dopamine reuptake inhibitors (e.g. bupropion) or fixed combinations of bupropion with naltrexone;

mixed serotoninergic and noradrenergic compounds (e.g. WO 00/71549);

5-HT receptor agonists, e.g. 1-(3-ethylbenzofuran-7-yl)piperazine oxalic acid salt (WO 01/09111);

mixed dopamine/norepinephrine/acetylcholine reuptake inhibitors (e.g. tesofensine);

5-HT2C receptor agonists (for example lorcaserin hydrochloride (APD-356) or BVT-933 or those as described in WO200077010, WO200077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006077025, WO2006103511);

5-HT6 receptor modulators, for example E-6837 or BVT-74316, or those as described, for example, in WO2005058858, WO2007054257;

bombesin receptor agonists (BRS-3 agonists);

galanin receptor antagonists;

growth hormone (e.g. human growth hormone or AOD-9604);

growth hormone-releasing compounds (6-benzyloxy-1-(2-diisopropylaminoethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695));

growth hormone secretagogue receptor antagonists (ghrelin antagonists), for example A-778193 or those as described in WO2005030734;

TRH agonists (see, for example EP 0 462 884);

decoupling protein 2- or 3-modulators;

leptin agonists (see, for example, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);

DA agonists (bromocriptin, doprexin);

lipase/amylase inhibitors (e.g. WO 00/40569);

inhibitors of diacylglycerol O-acyltransferases (DGATs), for example BAY-74-4113 or as described, for example, in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125, WO2006113919, WO2006134317, WO2007016538;

inhibitors of fatty acid synthase (FAS), for example C75 or those as described in WO2004005277;

inhibitors of stearoyl-CoA delta9 desaturase (SCD1), as described, for example, in WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868, WO20070501124;

oxyntomodulin;

oleoyl-estrone;

or agonists or partial agonists of the thyroid hormone receptor (thyroid hormone receptor agonists), for example: KB-2115 or those as described in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316, WO2007003419, WO2007009913, WO2007039125.

In one embodiment, the further ingredient is varenicline tartrate, a partial agonist of the alpha 4-beta 2 nicotinic acetylcholine receptor.

In one embodiment, the further active ingredient is trodusquemine.

In one embodiment, the further active ingredient is a modulator of the enzyme SIRT1.

In one embodiment of the invention, the further active ingredient is leptin;

see, for example, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

In one embodiment, the further active ingredient is dexamphetamine or amphetamine.

In one embodiment, the further active ingredient is fenfluramine or dexfenfluramine.

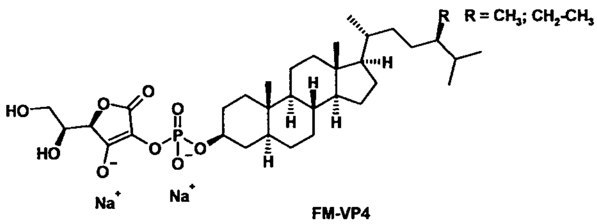
In another embodiment, the further active ingredient is sibutramine.

In one embodiment, the further active ingredient is mazindole or phentermin.

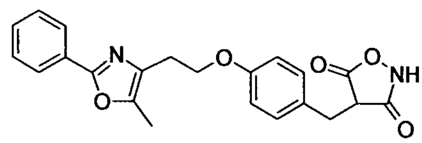
In one embodiment, the further active ingredient is a diphenylazetidinone derivative, as described, for example, in US 6,992,067 or US 7,205,290.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with dietary fiber, preferably insoluble dietary fiber (see, for example, Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax is a carob-containing product from Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)). The combination with Caromax® can be effected in one formulation, or by separate administration of compounds of the formula I and Caromax®. Caromax® can also be administered in the form of foods, for example in bakery products or muesli bars.

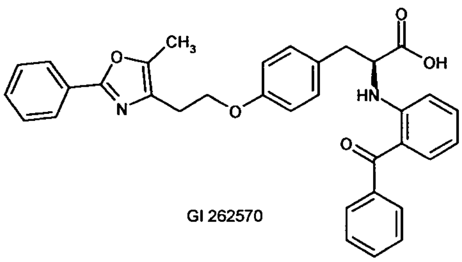
It will be appreciated that any suitable combination of the inventive compounds with one or more of the aforementioned compounds and optionally one or more further pharmacologically active substances is considered to fall within the scope of protection of the present invention.



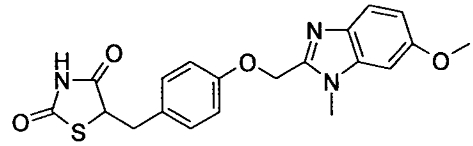
FM-VP4



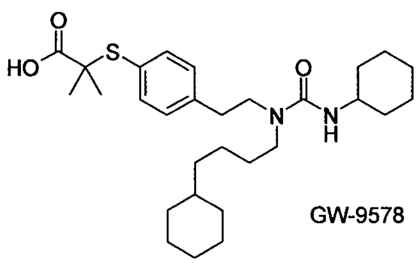
JTT-501



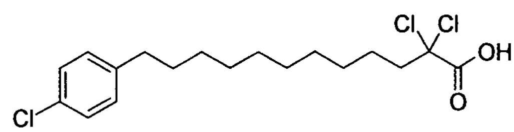
GI 262570



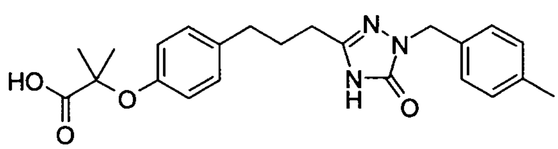
CS-011
Rivoglitazone



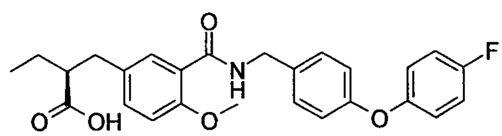
GW-9578



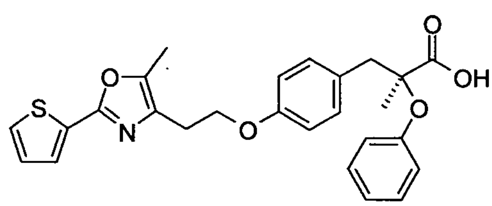
K-111



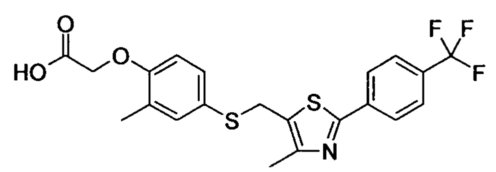
LY-674



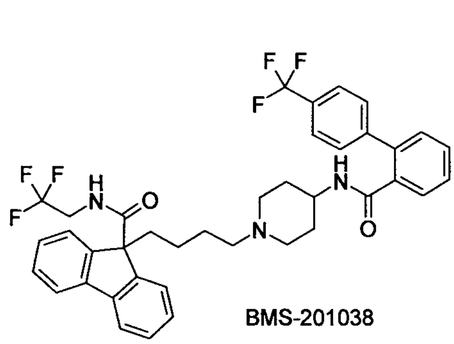
KRP-101



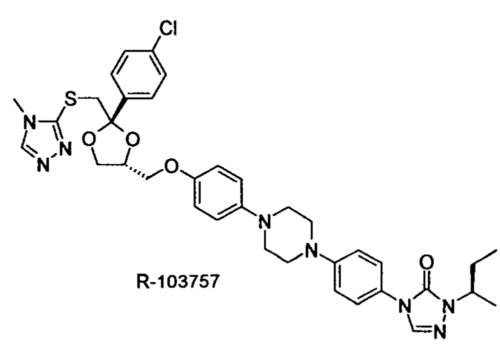
LY-510929



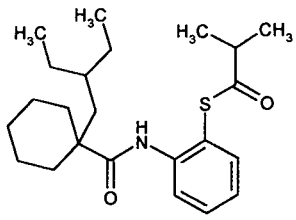
GW-501516



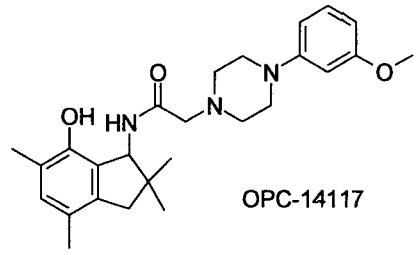
BMS-201038



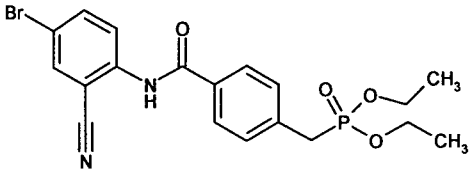
R-103757



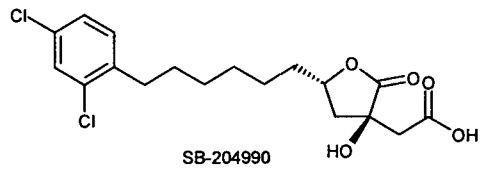
JTT-705



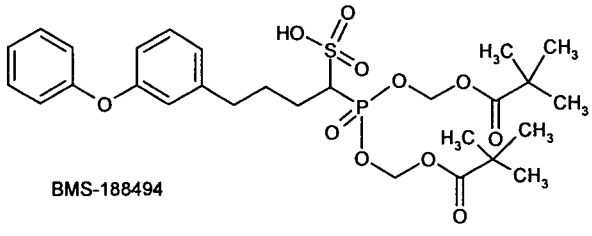
OPC-14117



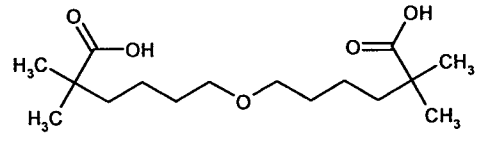
NO-1886



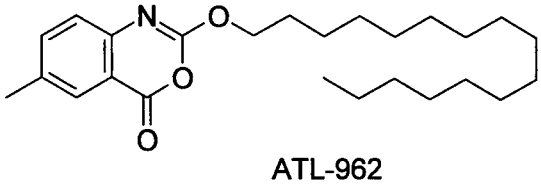
SB-204990



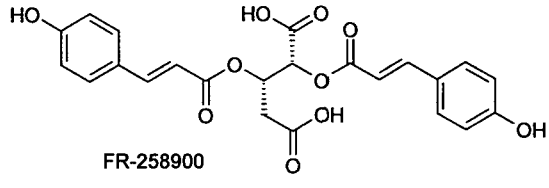
BMS-188494



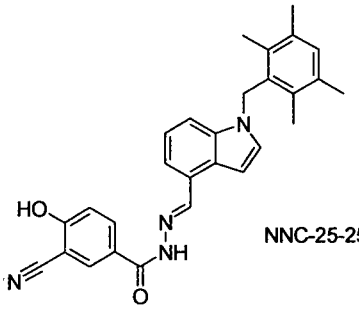
CI-1027



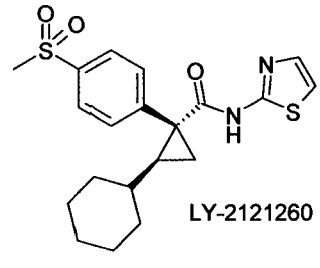
ATL-962



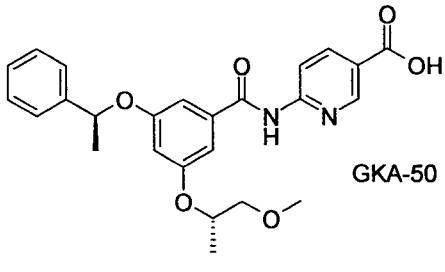
FR-258900



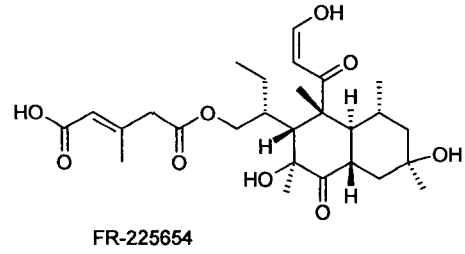
NNC-25-2504



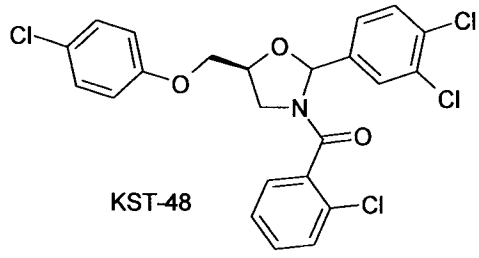
LY-2121260



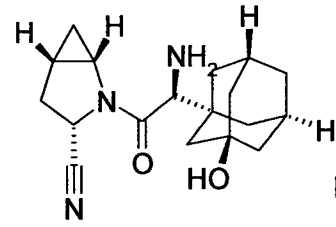
GKA-50



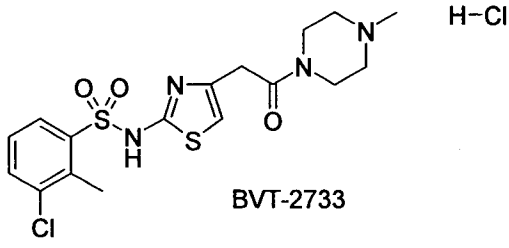
FR-225654



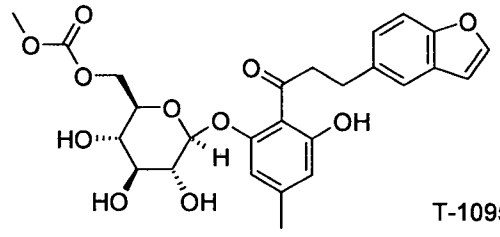
KST-48



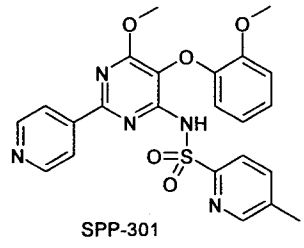
BMS-477118



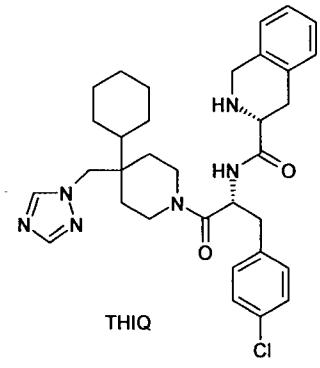
BVT-2733



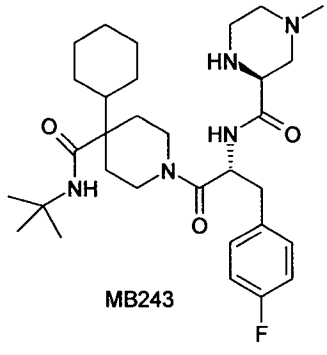
T-1095



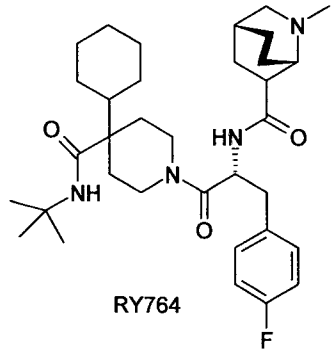
SPP-301



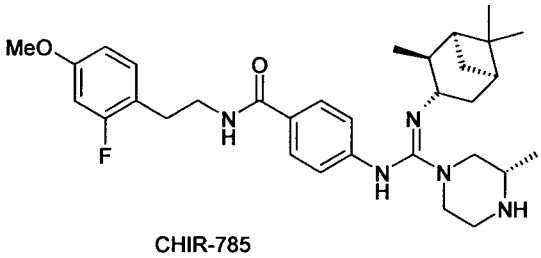
THIQ



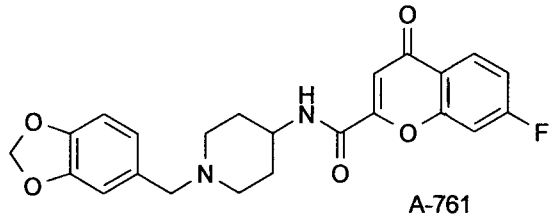
MB243



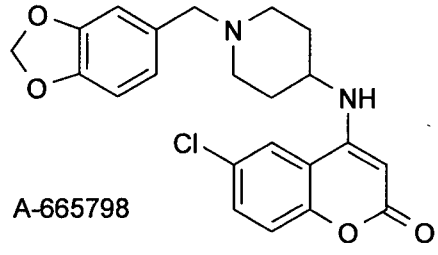
RY764



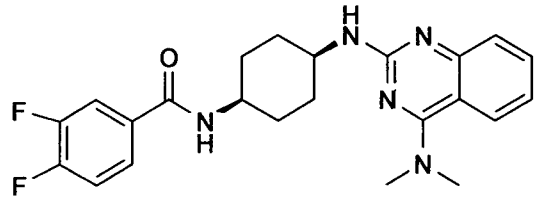
CHIR-785



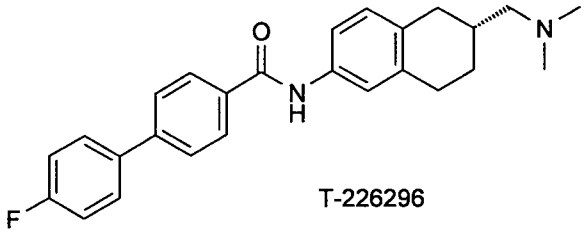
A-761



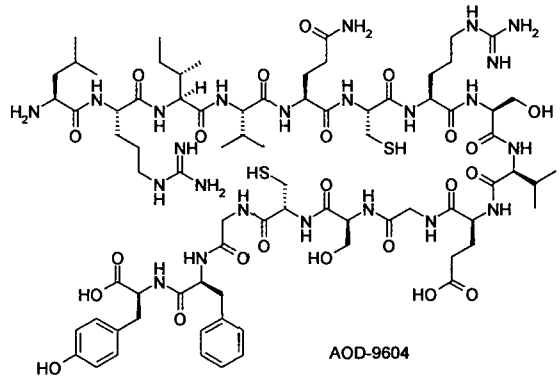
A-665798



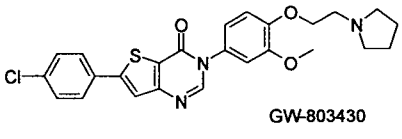
ATC-0175



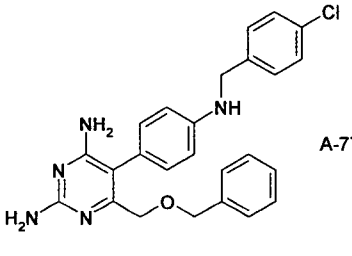
T-226296



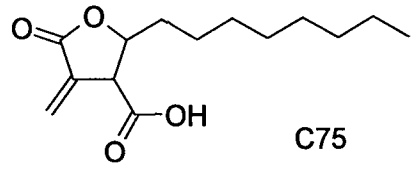
AOD-9604



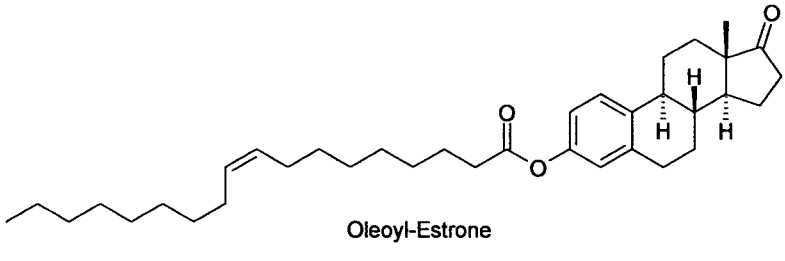
GW-803430



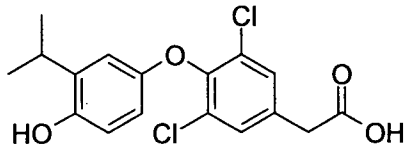
A-778193



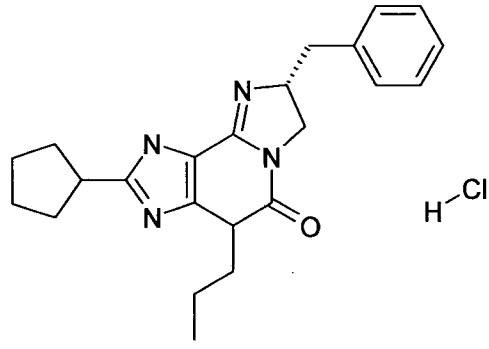
C75



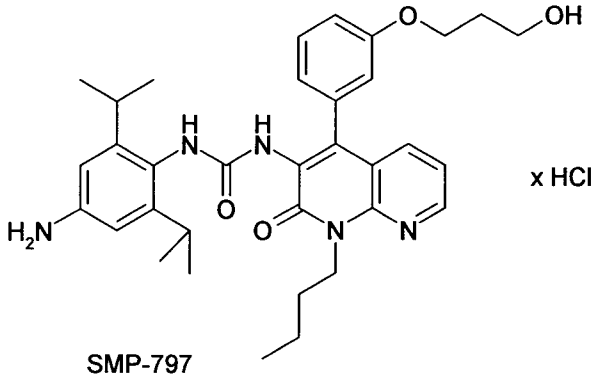
Oleoyl-Estrone



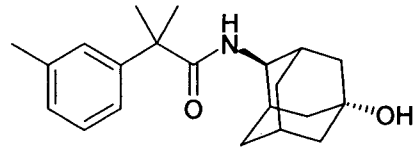
KB-2115



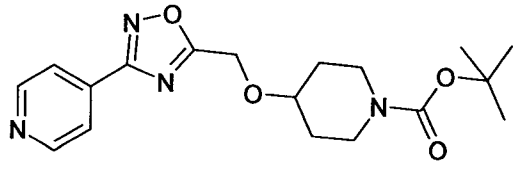
KCP-265



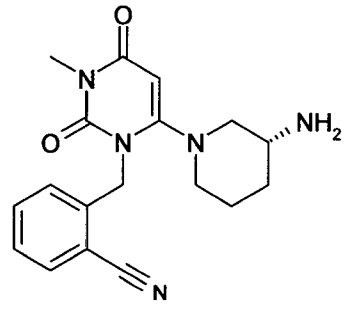
SMP-797



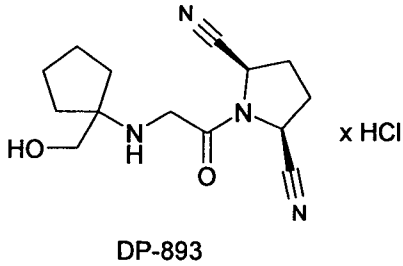
JNJ-25918646



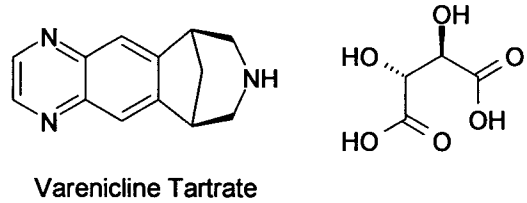
PSN-632408



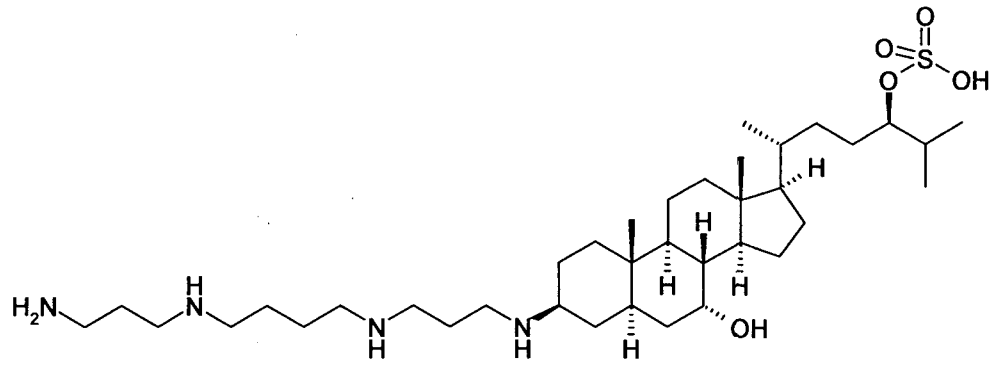
SYR-322



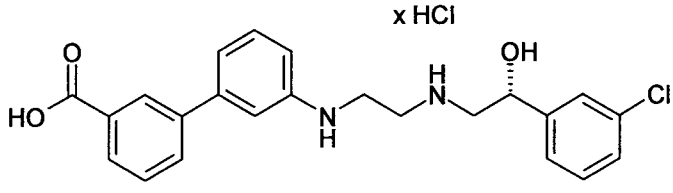
DP-893



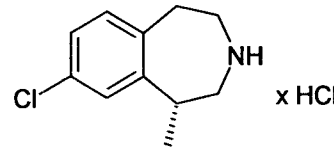
Varenicline Tartrate



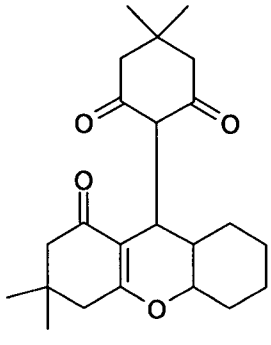
Trodusquemine



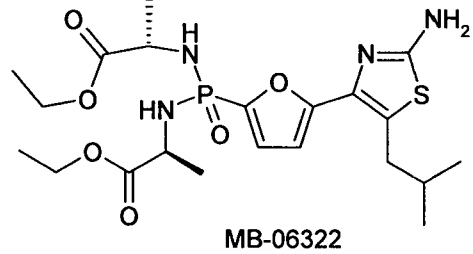
Solabegron



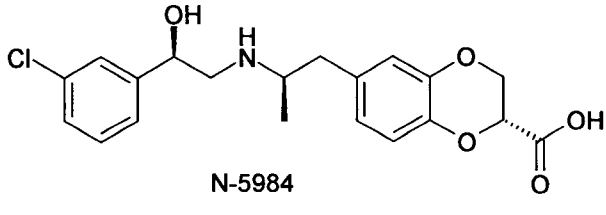
Lorcaserine Hydrochloride



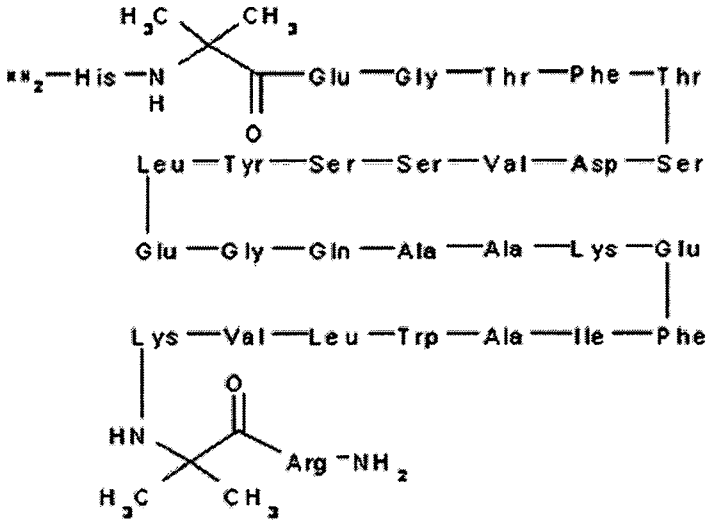
L-152804



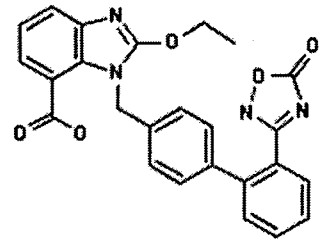
MB-06322
CS-917



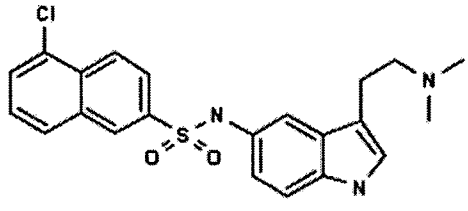
N-5984



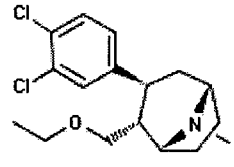
BIM-51077



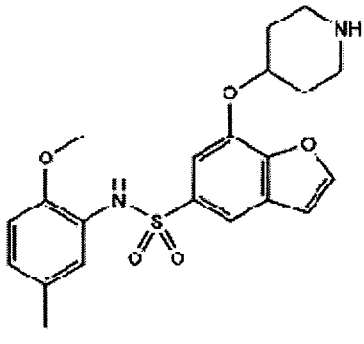
TAK-536



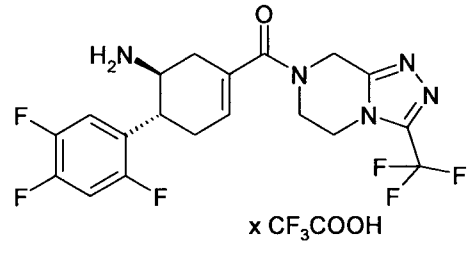
E-6837



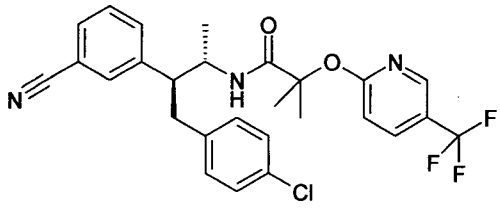
Tesofensine



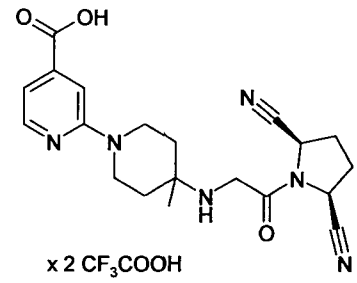
BVT-74316



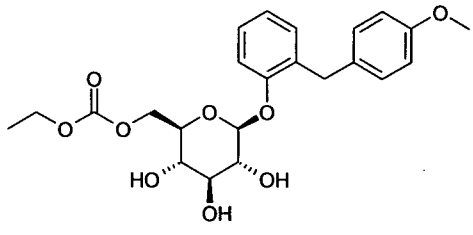
ABT-341



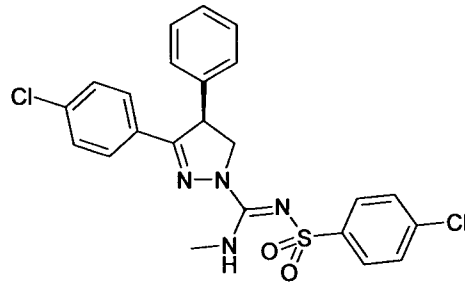
MK-0364



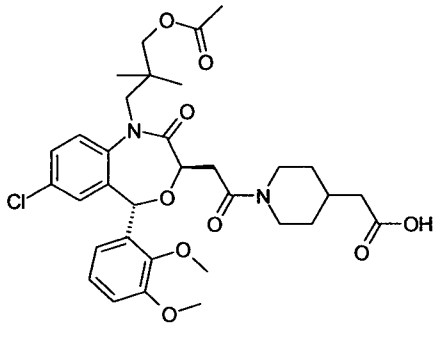
ABT-279



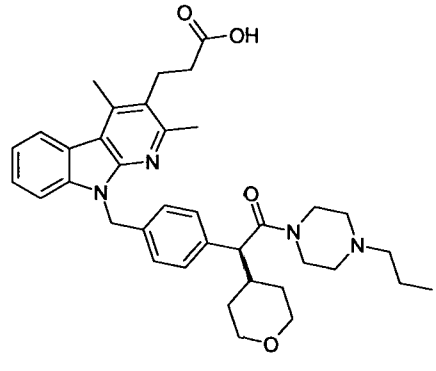
Sergliflozin



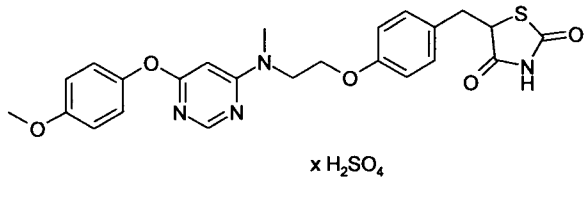
SLV-319



TAK-475



AS-1552133



CKD-501 (Lobeglitazone Sulfate)

Further suitable active ingredients for combination preparations are:

all antiepileptics specified in the Rote Liste 2006, Chapter 15;

all antihypertensives specified in the Rote Liste 2006, Chapter 17;

all hypotonics specified in the Rote Liste 2006, Chapter 19;

all anticoagulants specified in the Rote Liste 2006, Chapter 20;

all arteriosclerotic drugs specified in the Rote Liste 2006, Chapter 25;

all beta receptors, calcium channel blockers and inhibitors of the renin angiotensin system specified in the Rote Liste 2006, Chapter 27;

all diuretics and perfusion-promoting drugs specified in the Rote Liste 2006, Chapter 36 and 37;

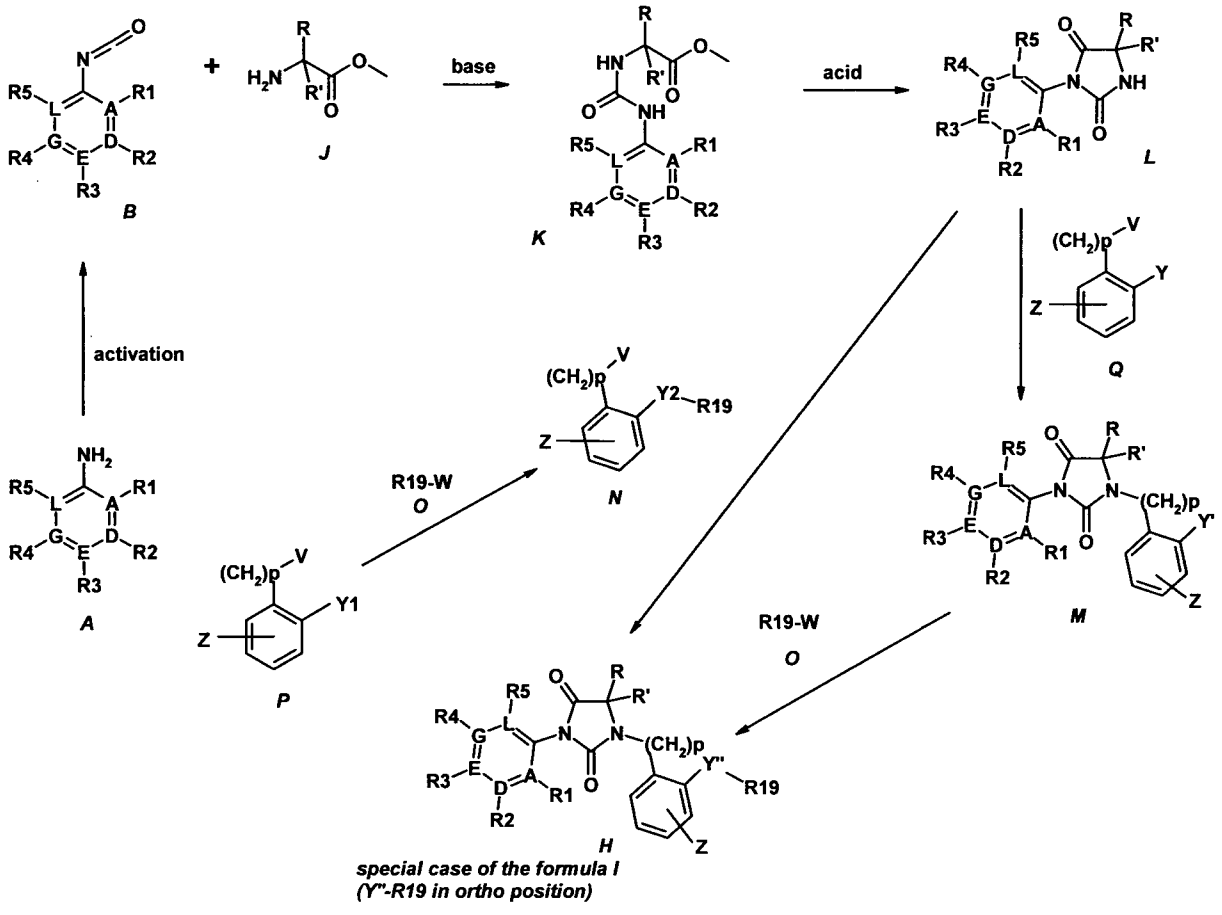
all withdrawal drugs/drugs for the treatment of addictive disorders specified in the Rote Liste 2006, Chapter 39;

all coronary drugs and gastrointestinal drugs specified in the Rote Liste 2006, Chapter 55 and 60;

all migraine drugs, neuropathy preparations and Parkinson's drugs specified in the Rote Liste 2006, Chapter 61, 66 and 70.

The invention further provides processes for preparing the compounds of the general formula I, wherein the compounds of the formula I are obtained by proceeding analogously to the following reaction schemes:

Process "A":



Process "A"

In a first process "A", the procedure is to convert a suitably substituted aniline of the formula ***A*** in which the R1 to R5 radicals are present in protected form if necessary into an isocyanate of the formula ***B***. This conversion can be performed, for example, with phosgene in toluene or with diphosgene or triphosgene. The isocyanate ***B*** is subsequently reacted with the methyl ester or another ester (e.g. tert-butyl) of the amino acid ***J*** in which R and R' are each as defined in formula I, or a salt of an ester of the amino acid ***J*** with addition of a base (e.g. triethylamine) to give a urea of the formula ***K***. This urea can be ring-closed under basic or acidic conditions, preferably acidic conditions, to give the imidazolidine-2,4-dione of the formula ***L***. The further conversion to a compound of the formula ***H***, which is the ortho-substituted special case of a compound of the formula I, can, for example, be effected by

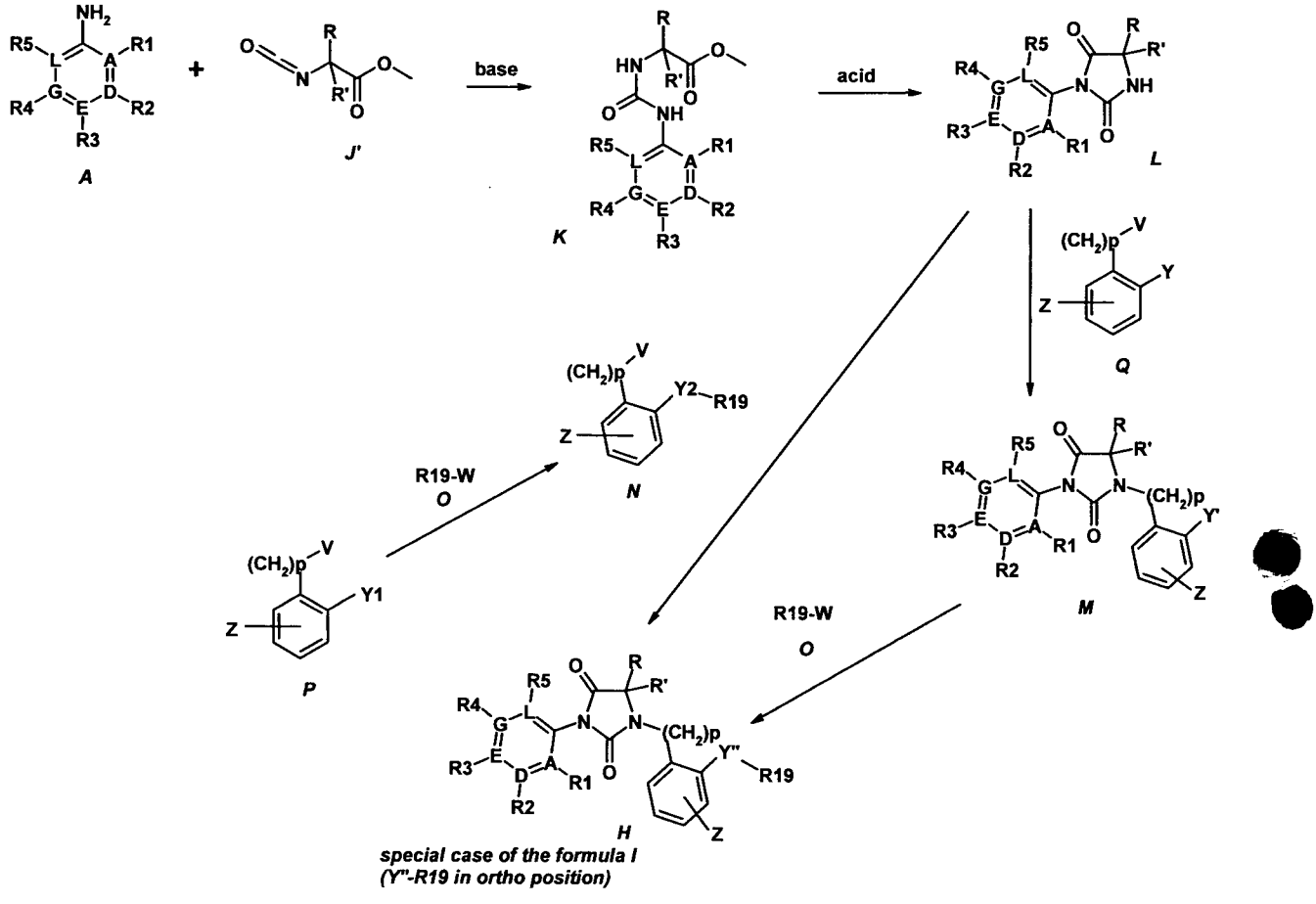
alkylating it with a suitably substituted compound ***Q*** where Z may be one or more substituents as described above in formula I, and Y is either a halogen atom, preferably a bromine atom, or else a suitably protected amino function (e.g. isoindole-1,3-dion-2-yl or N=CH-N(CH_3)$_2$), and V is either also a halogen atom, preferably a chlorine or bromine atom, or else, for example, an O-SO_2-C_6H_4-4-CH_3 radical or an O-SO_2-CH_3 radical or an O-SO_2-CF_3 radical to obtain the compound ***M***. ***M*** can be converted further under Buchwald-Hartwig conditions (e.g.: S.L.Buchwald et al.: Acc. Chem. Res. **1998**, *31*, 805; J.F.Hartwig et al.: J. Org. Chem. **1999**, *64*, 5575-5580; J.P.Wolfe et al.: J. Org. Chem. **2000**, *65*, 144-1157; M.D.Charles et al.: Org. Lett. **2005**, *7*, 3965-68) to compounds of the formula ***H***. In ***M***, Y' is defined as Br and NH_2 respectively when W is defined as NH_2 and Br respectively in the reactant ***O***.

Or the further conversion of the compound ***L*** to the compound ***H*** can be effected by alkylating ***L*** by reacting it with a compound of the formula ***N*** where V may be defined as just outlined, and where Y2 may be defined as NH or N-protecting groups. The compound ***N*** in turn may be obtained by reacting ***P*** in which V may be defined as described above and where Y1 is bromine or NH_2 with a possibly substituted R19-W compound ***O*** under, for example, Buchwald-Hartwig conditions. In this case, W is defined as NH_2 when Y1 is defined as Br and as Br when Y1 is defined as NH_2. R19 is defined as substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl or bicyclic heteroaryl.

Any protecting groups present in compound ***H*** may be removed at the end and the Y'' radical may, if required, be converted further by means of standard reactions of NH or N-protecting group according to NR17.

The formula ***H*** shown here constitutes a special case of the formula I in which the Y''-R19 radical in formula I is in the ortho position; this radical may, mutatis mutandis, also be present in the meta or para position.

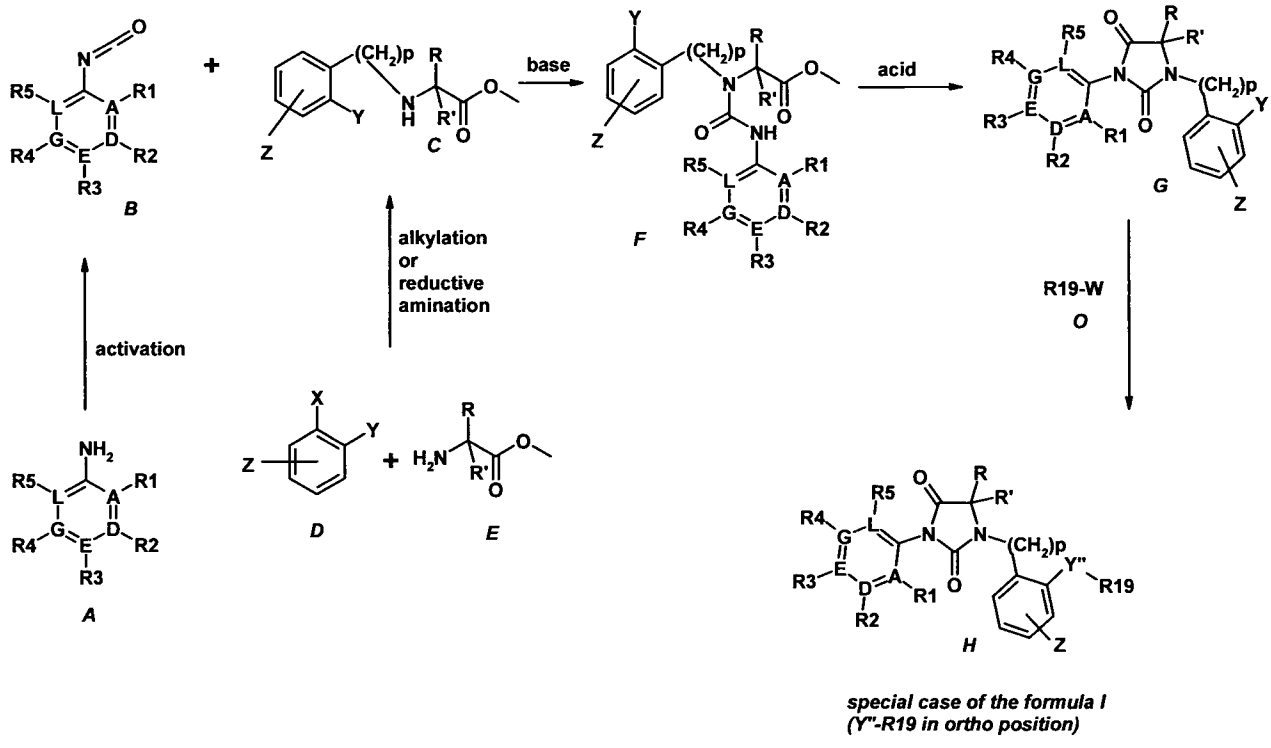
One variant of process "A" is process "A'":



Process "A'"

In process "A'", the amine ***A*** is reacted with the isocyanate of the amino acid ester ***J'*** to form the compound ***K***. The further steps may be effected as in process "A".

In another process "B"



Process "B"

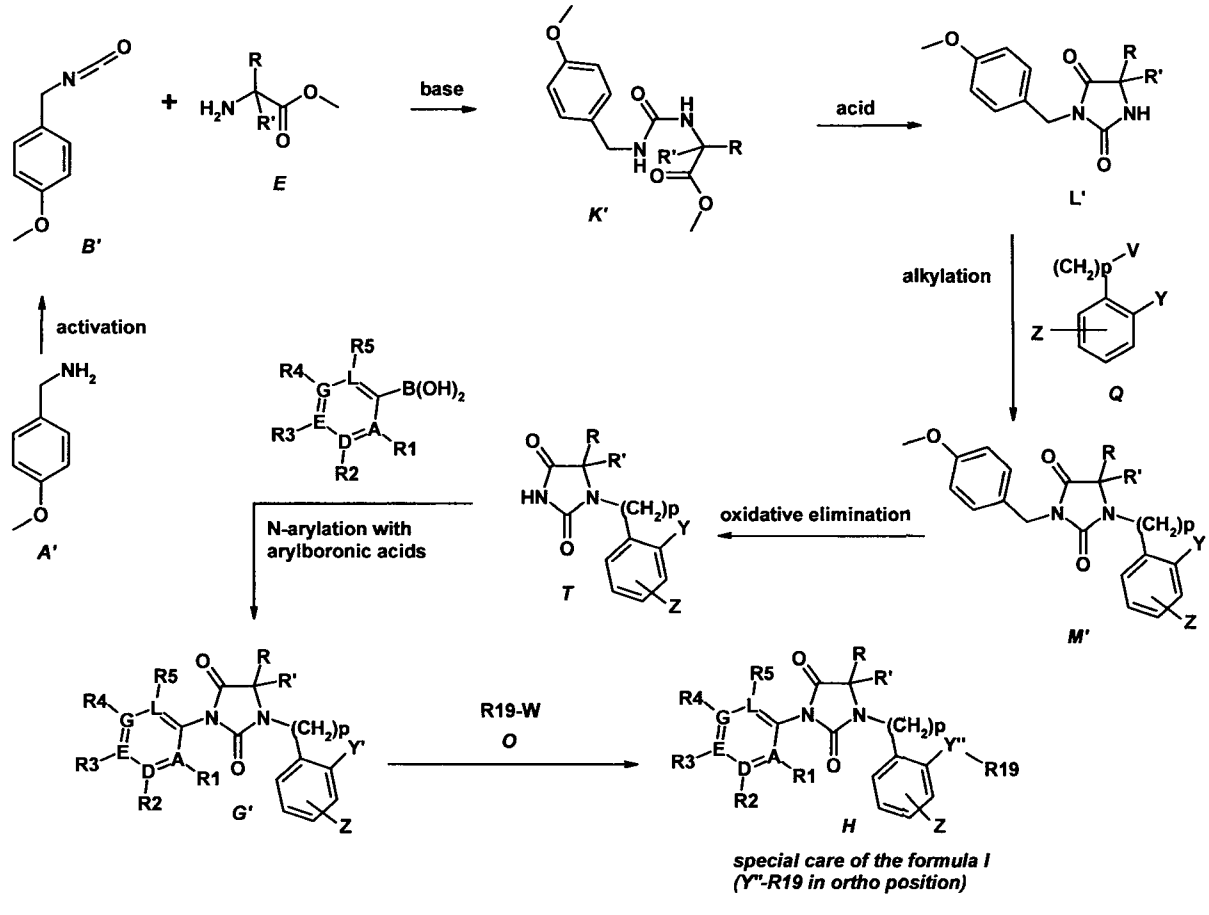
the isocyanate ***B*** is reacted with a suitably substituted amino acid ester derivative ***C*** in which the particular substituents are optionally provided with protecting groups, and where the methyl ester shown in the scheme is a nonlimiting example of an ester, and where Y is bromine or a protected amino function (e.g. N-CO-CH_3 or N=CH-$N(CH_3)_2$), with addition of a base (e.g. triethylamine) to give a urea of the formula ***F***. The amino acid ester derivative ***C*** may be prepared from the compound ***D*** in which Z may be one or more substituents as described above in formula I, and where Y is bromine or a protected amino function and X is a $(CH_2)_p$-U moiety, in which U is defined as Cl, Br, I, O-SO_2-C_6H_4-4-CH_3, O-SO_2-CH_3 or O-SO_2-CF_3, with an amino acid ester of the formula ***E*** in which R and R' are each as defined in formula I under alkylating conditions. Alternatively, the compound of the formula ***C*** can be obtained by reductively aminating the aldehyde ***D*** (Z and Y as described above and X = $(CH_2)_p$-CHO) with the amino acid derivative ***E***. The urea ***F*** can be ring-closed under basic or acidic conditions, preferably acidic conditions, to give the imidazolidine-2,4-dione of the

formula ***G***. Depending on whether Y in the compound of the formula ***G*** is bromine or NH_2, reaction with compounds of the formula ***O*** in which W is either NH_2 or bromine under Buchwald-Hartwig conditions prepares compounds of the formula ***H***.

Any protecting groups present in the compound ***H*** may be removed at the end and the Y'' radical can, if required, be reacted further by means of standard reactions of NH according to NR17.

The formula ***H*** shown here constitutes a special case of the formula I in which the Y''-R19 radical in formula I is in the ortho position; this radical may, mutatis mudandis, also be in the meta or para position.

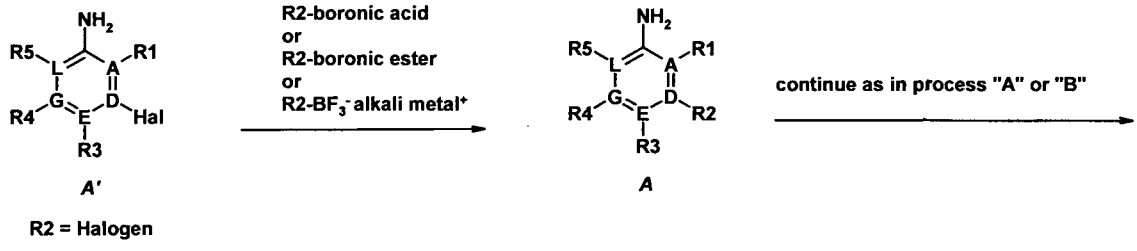
In a further process (Process "C")

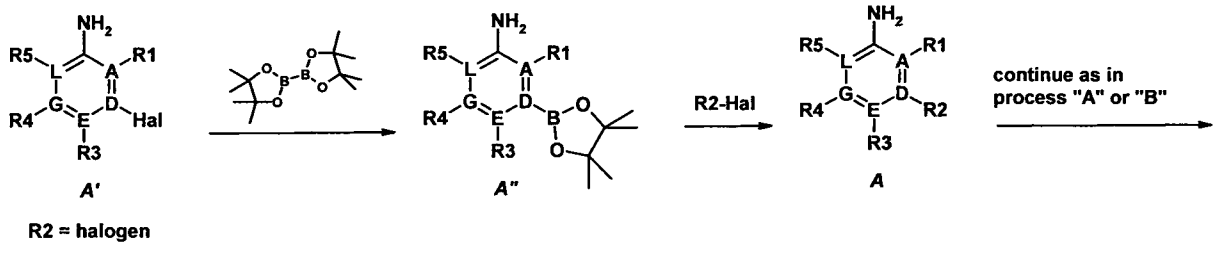


Process "C"

p-methoxybenzyl isocyanate ***B'*** is reacted with an amino acid ester, for example ***E***, in which R and R' are each defined as specified in formula I under basic conditions to give the urea ***K'***. The urea ***K'*** can be ring-closed under acidic or basic conditions, preferably acid conditions, to give the imidazolidine-2,4-dione of the formula ***L'***. The compounds ***M'*** are obtained by reacting the compounds ***L'*** with the compounds ***Q*** under alkylating conditions. Z, V and Y in the compounds ***Q*** are each defined as specified in process "A". The p-methoxybenzyl group in the compounds ***M'*** can be eliminated oxidatively to obtain the compounds ***T***. The N-arylation of the imide nitrogen atom in compounds of the formula ***T*** using arylboronic acids of the formula ***S***, according to processes as described, for example, in J.-B.Lan et al.: SYNLETT **2004**, 1095-1097 or D.M.T.Chan et al.: Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 2933-2936, affords compounds of the formula ***G'***. Depending on whether Y' in the compound of the formula ***G'*** is bromine or NH_2, reaction with compounds of the formula ***O*** in which W is either NH_2 or bromine under Hartwig-Buchwald conditions can prepare compounds of the formula ***H***. Any protecting groups present in compound ***H*** can be removed at the end and the Y'' radical can, if required, be reacted further by means of standard reactions of NH according to NR17. The formula ***H*** shown here constitutes a special case of the formula I in which the Y''-R19 radical in formula I is present in the ortho position; this radical may, mutatis mudandis, also be present in the meta or para position.

A further process "D" finds use especially in the synthesis of alkyl-, cycloalkyl-, cycloalkenyl, arylalkylene-, heteroarylalkylene-, aryloxy-, heteroaryloxy, alkyloxy-, alkylthio-, cycloalkylthio-, arylthio-, heteroarylthio-, alkylcarbonyl-, cycloalkylcarbonyl-, arylcarbonyl-, heteroarylcarbonyl-, aryl- and heteroaryl-substituted N3-aryl- or N3-heteroaryl-substituted imidazolidine-2,4-diones.





Process "D"

To prepare compounds in which, for example, R2 = alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl or heteroaryl or another of the above-described radicals, the procedure may be to react a compound of the formula *A'* in which the amino function is optionally provided with a protecting group and R2 is halogen, preferably bromine or chlorine, with an alkyl-, cycloalkyl-, cycloalkenyl-, aryl- or heteroarylboronic acid or an ester derivative thereof or an R2 trifluoroborate under conditions as described, for example, in J. Zhou and G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 1340-1341; F. Gonzáles-Bobes and G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 128 (2006) 5360-5361; D. J. Wallace and C.-Y. Chen, Tetrahedron Letters 43 (2002) 6987-6990; T. E. Barder et al., J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 4685-4696; D. W. Old et al., J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 9722; T. E. Barder and St. L. Buchwald, Org. Lett. 6 (2004) 2649-2652. The further reaction of the compound *A* thus substituted by R2 can be effected as described for the process "A" and "B".

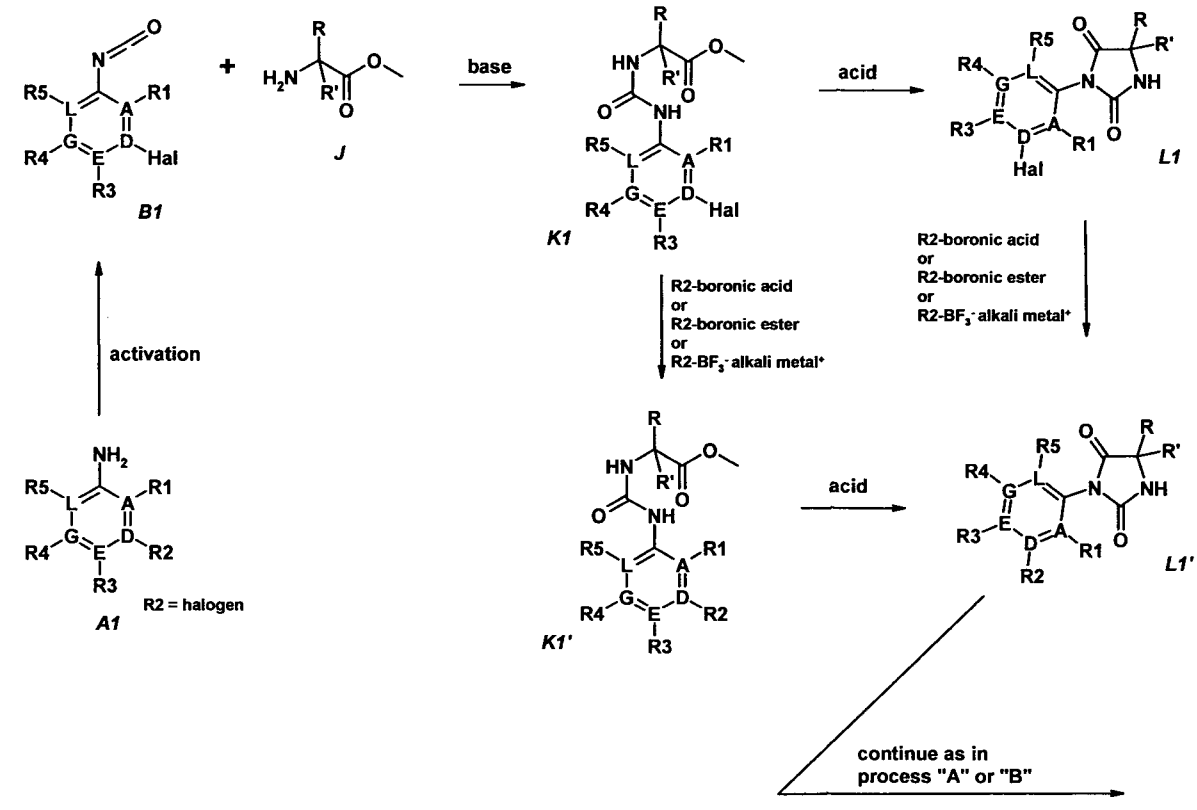
In process "D", the procedure may also be to react the compound *A'* where R2 is halogen, preferably chlorine or bromine, under palladium catalysis, with a diboron compound, e.g.

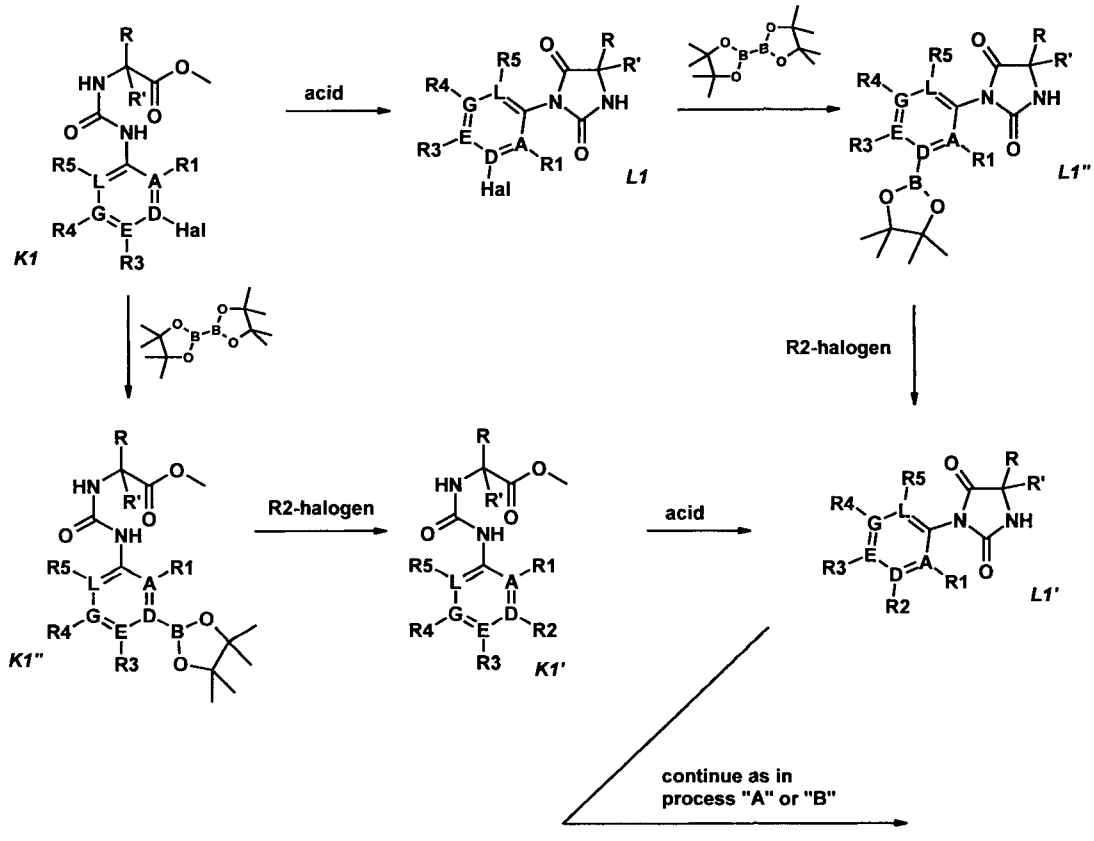
bis(pinacolato)diboron, to give the aryl boronate of the formula ***A''*** where R2 is –B(O-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-O). In a further step, this compound can be reacted with an organohalogen compound R2-Hal to give compounds of the formula ***A*** in which R2 is, for example, cycloalkyl or aryl. The subsequent reactions to obtain the compounds of the formula ***H*** can in turn be effected according to process "A" or "B".

Compounds of the formula ***A*** in which R2 is –O/S-alkyl, -O/S-cycloalkyl, -O/S-CH_2-aryl, -O/S-CH_2-heteroaryl, -O/S-aryl, -O/S-heteroaryl can be prepared from compounds of the formula ***A'*** in which R2 is halogen, preferably bromine or chlorine, by reaction with the corresponding alcohols or phenols or mercaptans or mercaptoaryls and –heteroaryls and cesium carbonate under palladium or copper catalysis (see also R. Frlan and D. Kikelj; Synthesis 14 (2006) 2271-2285; A. V. Vorogushin et al., J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 8146-8149; F. Y. Kwong and St. L. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 3517-3520).

Compounds of the formula ***A*** in which R2 is -CH_2-aryl or –CH_2-heteroaryl may be obtained, for example, from compounds of the formula ***A''*** by reaction with halomethylaryls or halomethylheteroaryls where halogen is preferably bromine or chlorine under basic conditions and palladium catalysis (see also S. M. Nobre and A. L. Monteiro, Tetrahedron Letters 45 (2004) 8225-8228; S. Langle et al., Tetrahedron Letters 44 (2003) 9255-9258).

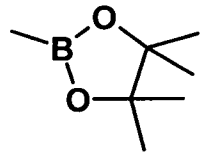
Compounds as obtainable via process "D" can also be obtained in a further process "E":


B1
J
base
K1
acid
L1
activation
A1
R2 = halogen
R2-boronic acid
or
R2-boronic ester
or
R2-BF3- alkali metal+
K1'
L1'
continue as in
process "A" or "B"


K1
acid
L1
L1"
R2-halogen
K1"
K1'
L1'
continue as in
process "A" or "B"

Process "E"

To prepare compounds in which, for example, R2 = alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl or heteroaryl or another of the above-described radicals, the procedure may be to react a compound of the formula ***K1*** or ***L1***, which are obtained, for example, as described in process "A", and in which R2 is halogen, preferably bromine or chlorine, with an alkyl-, cycloalkyl-, cycloalkenyl-, aryl- or heteroarylboronic acid or an ester derivative thereof or an R2 trifluoroborate under conditions as described, for example, in J. Zhou and G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 1340-1341; F. Gonzáles-Bobes and G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 128 (2006) 5360-5361; D. J. Wallace and C.-Y. Chen, Tetrahedron Letters 43 (2002) 6987-6990; T. E. Barder et al., J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 4685-4696; D. W. Old et al., J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 9722; T. E. Barder and St. L. Buchwald, Org. Lett. 6 (2004) 2649-2652. The further conversion of the compounds ***K1'*** and ***L1'*** thus substituted by R2 can be effected as described for process "A" and "B".

As described for process "D", the procedure in process "E" may also be to react the compounds ***K1*** or ***L1*** with a diboron compound, for example bis(pinacolato)diboron, to give the aryl boronate of the formula ***K1''*** or ***L1''*** where R2 is  . In a further step, these compounds can be reacted with an organohalogen compound R2-Hal to give compounds of the formula ***K1'*** or ***L1'*** in which R2 is, for example, cycloalkyl or aryl. The subsequent reaction to obtain the inventive compounds can be effected as described above for process "A" or "B".

The compounds with the further definitions of R2, which can be prepared by process "D", can also be prepared by process "E" by conversion of stages ***K1*** or ***L1***.

The examples which follow serve to further illustrate the invention without restricting it to the products and embodiments described in the examples.

General experimental methods:

^{1}H NMR:

The ^{1}H NMR spectra were measured in deuterated dimethyl sulfoxide on a 500 MHz instrument (Bruker DRX 500) at 300 K. Data: δ in ppm, multiplicity (s for singlet, d for doublet, t for triplet, q for quartet, m for multiplet), x H (number of hydrogen atoms)

HPLC/MS:

The HPLC-MS measurements were performed on a Waters LCT instrument.

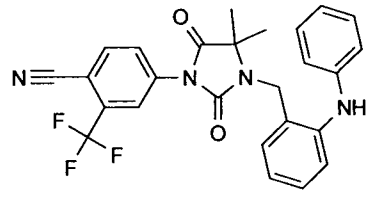
Column: YMC Jsphere 33x2 4 µm; gradient [A]: (acetonitrile+ 0.05% trifluoroacetic acid) : (water + 0.05% trifluoroacetic acid) 5:95 (0 minutes) to 95:5 (3 minutes); gradient [B]: (acetonitrile+ 0.05% trifluoroacetic acid) : (water + 0.05% trifluoroacetic acid) 5:95 (0 minutes) to 95:5 (2.5 minutes) to 95:5 (3.0 minutes); gradient [C]: (acetonitrile+ 0.05% trifluoroacetic acid) : (water + 0.05% trifluoroacetic acid) 5:95 (0 minutes) to 95:5 (3.4 minutes) to 95:5 (4.4 minutes); gradient [D]: (acetonitrile+ 0.05% trifluoroacetic acid) : (water + 0.05% trifluoroacetic acid) 2:98 (1 minute) to 95:5 (5 minutes) to 95:5 (6.25 minutes); gradient [E]: (acetonitrile+ 0.05% trifluoroacetic acid) : (water + 0.05% trifluoroacetic acid) 5:95 (0 minutes) to 5:95 (0.5 minutes) to 95:5 (3.5 minutes) to 95:5 (4.0 minutes); gradient [F]: column: YMC Jsphere ODS H80 20x2 mm , 4 µm; (water + 0.05% trifluoroacetic acid) : (acetonitrile + 0.05% trifluoroacetic acid) 96:4 (0 minutes) to 5:95 (2 minutes) to 96:4 (2.4 minutes); detector: Tecan-LCT.

Chromatographic purification methods:

[RP1]: Flow rate: 30 ml/min; gradient: acetonitrile/water + 0.1% trifluoroacetic acid; 30 min. column: XTerra C18 5 µm 30x100 mm; detection: MS (ESI), UV (DAD).

[RP2]: Flow rate: 150 ml/min; gradient: acetonitrile/water + 0.1% trifluoroacetic acid; 20 min. column: XTerra C18 10 µm 50x250 mm; detection: MS (ESI), UV (DAD).

Example **1**: 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-phenylaminobenzyl)imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile



1) Preparation of 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (**1.1**):

Compound **1.1** can be prepared by process "A". To this end, 14.74 g (79.21 mmol) of 4-amino-2-trifluoromethylbenzonitrile were dissolved in 200 ml of dry acetonitrile. This solution was added dropwise with stirring to a 20% solution, heated to 70°C, of phosgene in toluene and then stirred for 1 h. The cooled reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was taken up with toluene and concentrated again under reduced pressure. Finally, the residue was dissolved in 150 ml of dry acetonitrile and the solution was admixed with 15.5 g (79.21 mmol) of tert-butyl 2-amino-2-methylpropionate hydrochloride with stirring. 12.02 g (118.8 mmol) of triethylamine were slowly added dropwise to the reaction mixture which was then stirred at room temperature for 45 min. Thereafter, the mixture was admixed cautiously with 50 ml of concentrated hydrochloric acid and stirred at 70°C for 1 h. The cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was admixed with ethyl acetate and water. The organic phase was removed, washed with saturated sodium carbonate solution and then with water, dried over

sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 2:1 heptane/ethyl acetate. 21.2 g (90% yield) of 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethylbenzonitrile **1.1** with the melting point of 208-211°C were obtained.

2) Preparation of 4-[3-(2-bromobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile (**1.2**):

Compound **1.2** can be prepared by process "A". To this end, 21.2 g (71.32 mmol) of compound **1.1** and 17.83 g (71.32 mmol) of 2-bromobenzyl bromide were dissolved in 200 ml of dry acetonitrile, admixed with 12.32 g of potassium carbonate and stirred at room temperature for 5 h. For workup, the reaction mixture was admixed with water, the mixture was extracted by shaking with ethyl acetate, and the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 3:1 heptane/ethyl acetate. 28.5 g (86% yield) of 4-[3-(2-bromobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile (**1.2**) with the melting point 56-58°C were obtained.

3) Preparation of 4-[4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-phenylaminobenzyl)imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile (**1**):

To prepare the compound of example **1**, the procedure may be according to process "A". To this end, under an argon atmosphere, 49.98 mg (0.107 mmol) of compound **1.2**, 14.98 mg (0.161 mmol) of aniline, 104.8 mg of cesium carbonate, 2.4 mg of palladium(II) acetate and 12.4 mg of 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)-xanthene were added successively to 20 ml of dry dioxane and the mixture was stirred at 80°C for 8 h. The cooled reaction mixture was admixed with water and ethyl

acetate, and the organic phase was removed, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (method [RP1]). 45 mg (88% yield) of the compound of example **1** with molecular weight 478.16 ($C_{26}H_{21}F_3N_4O_2$) were obtained; retention time R_t = 2.33 min. [B]; MS (ESI): 479.43 (MH^+).

The compounds of example **2**, 4-{3-[2-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 496.15 ($C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$); retention time R_t = 2.25 min. [B]; MS (ESI): 497.28 (MH^+),

and of examples **3**, 4-{3-[2-(4-cyano-3-trifluoromethylphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 571.14 ($C_{28}H_{19}F_6N_5O_2$); retention time R_t = 2.17 min. [B]; MS (ESI): 572.38 (MH^+),

4, 4-{3-[2-(4-chlorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 512.12 ($C_{26}H_{20}ClF_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.35 min. [B]; MS (ESI): 513.01 (MH^+),

5, 4-{3-[2-(4-trifluoromethylphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 546.14 ($C_{27}H_{20}F_6N_4O_2$); retention time R_t = 2.34 min. [B]; MS (ESI): 547.09 (MH^+),

11, 4-{3-[2-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 514.14 ($C_{26}H_{19}F_5N_4O_2$); retention time R_t = 2.32 min. [B]; MS (ESI): 515.17 (MH^+),

12, 4-{3-[2-(4-trifluoromethoxy-phenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 562.14 ($C_{27}H_{20}F_6N_4O_3$); Retention time R_t = 2.46 min. [B]; MS (ESI): 563.15 (MH^+),

13, 4-{3-[2-(2,4-dichlorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 546.08 ($C_{26}H_{19}Cl_2F_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.52 min. [B]; MS (ESI): 547.14 (MH^+),

14, 4-{3-[2-(2-chloro-4-methylsulfonylphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 590.10 ($C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_4S$); retention time R_t = 2.01 min. [B]; MS (ESI): 591.17 (MH^+),

20, 4-{3-[2-(3,4-dichlorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 546.08 ($C_{26}H_{19}Cl_2F_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.50 min. [B]; MS (ESI): 547.11 (MH^+),

21, 4-{3-[2-(2-chlorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 512.12 ($C_{26}H_{20}ClF_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.37 min. [B]; MS (ESI): 513.11 (MH^+),

22, 4-{3-[2-(3-chlorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 512.12 ($C_{26}H_{20}ClF_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.39 min. [B]; MS (ESI): 513.13 (MH^+),

26, 4-{3-[2-(4-pentafluorosulfanylphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 604.11 ($C_{26}H_{20}F_8N_4O_2S$); retention time R_t = 2.42 min. [B]; MS (ESI): 605.21 (MH^+),

27, 4-{3-[2-(4-methylsulfonylphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 556.13 ($C_{27}H_{23}F_3N_4O_4S$); retention time R_t = 1.92 min. [B]; MS (ESI): 557.23 (MH^+),

31, 4-{3-[2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 558.13 ($C_{27}H_{19}F_5N_4O_4$); retention time R_t = 2.38 min. [B]; MS (ESI): 559.22 (MH^+),

32, 4-{3-[2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-

dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 558.13 ($C_{27}H_{19}F_5N_4O_4$); retention time R_t = 2.42 min. [B]; MS (ESI): 559.20 (MH^+),

33, 4-{3-[2-(4-cyanophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 503.15 ($C_{27}H_{20}F_3N_5O_2$); retention time R_t = 2.09 min. [B]; MS (ESI): 545.28 ($MH^+ + CH_3CN$),

34, 4-{3-[2-(3-trifluoromethylphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 546.14 ($C_{27}H_{20}F_6N_4O_2$); retention time R_t = 2.39 min. [B]; MS (ESI): 547.18 (MH^+),

44, 4-{3-[2-(2-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 496.15 ($C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$); retention time R_t = 2.28 min. [B]; MS (ESI): 497.18 (MH^+),

45, 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{2-[4-(piperidin-1-sulfonyl)phenylamino]benzyl}-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 625.19 ($C_{31}H_{30}F_3N_5O_4S$); retention time R_t = 2.23 min. [B]; MS (ESI): 626.25 (MH^+),

46, 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N,N-dimethylbenzenesulfonamide (molecular weight 585.16 ($C_{28}H_{26}F_3N_5O_4S$); retention time R_t = 2.05 min. [B]; MS (ESI): 586.19 (MH^+),

47, 4-(4,4-dimethyl-3-{2-[4-(morpholin-4-sulfonyl)phenylamino]benzyl}-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 627.17 ($C_{30}H_{28}F_3N_5O_5S$); retention time R_t = 2.02 min. [B]; MS (ESI): 628.23 (MH^+),

53, 4-{3-[2-(2-cyano-4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 521.14 ($C_{27}H_{19}F_4N_5O_2$); retention time R_t = 2.18 min. [B]; MS (ESI): 522.19 (MH^+),

60, methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate (molecular weight 536.16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.16 min. [B]; MS (ESI): 537.14 (MH^+),

67, 4-{3-[2-(4-methoxyphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 508.17 ($C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$); retention time R_t = 2.29 min. [B]; MS (ESI): 509.22 (MH^+),

72, methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-3-fluorobenzoate (molecular weight 554.15 ($C_{28}H_{22}F_4N_4O_4$); retention time R_t = 2.20 min. [B]; MS (ESI): 555.12 (MH^+),

73, 4-{3-[2-(2-fluoro-4-cyanophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 521.14 ($C_{27}H_{19}F_4N_5O_2$); retention time R_t = 2.11 min. [B]; MS (ESI): 522.13 (MH^+),

74, 4-{3-[2-(2-fluoro-4-methoxyphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 526.16 ($C_{27}H_{22}F_4N_4O_3$); retention time R_t = 2.28 min. [B]; MS (ESI): 527.10 (MH^+),

75, 4-{3-[2-(3,4-dimethoxyphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 538.18 ($C_{28}H_{25}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.12 min. [B]; MS (ESI): 539.10 (MH^+),

76, 4-{3-[2-(4-benzyloxy-2-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 602.19 ($C_{33}H_{26}F_4N_4O_3$); retention time R_t = 2.52 min. [B]; MS (ESI): 603.14 (MH^+),

77, 4-{3-[2-(4-benzyloxyphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 584.20 ($C_{33}H_{27}F_3N_4O_3$); retention time R_t = 2.50 min. [B]; MS (ESI): 585.14 (MH^+),

78, 4-{3-[2-(4-cyanomethylphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 517.17 ($C_{28}H_{22}F_3N_5O_2$); retention time R_t = 2.10 min. [B]; MS (ESI): 518.15 (MH^+),

79, diethyl (4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)phosphonate (molecular weight 614.19 ($C_{30}H_{30}F_3N_4O_5P$); retention time R_t = 2.00 min. [B]; MS (ESI): 615.10 (MH^+),

82, methyl (4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)acetate (molecular weight 550.18 ($C_{29}H_{25}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.18 min. [B]; MS (ESI): 551.14 (MH^+),

120, 4-{3-[2-(4-formylphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 506.49 ($C_{27}H_{21}F_3N_4O3$); retention time R_t = 2.02 min. [B]; MS (ESI): 507.11 (MH^+),

127, 4-{3-[2-(4-isopropoxyphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 536.20 ($C_{29}H_{27}F_3N_4O_3$); retention time R_t = 2.36 min. [B]; MS (ESI): 537.16 (MH^+),

145, methyl (4R,5S,6S)-6-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenoxy)-4,5-dihydroxy-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylate (^1H NMR: 8.34, d, 1H; 8.25, s, 1H; 8.09, d, 1H; 7.42, m, 2H; 7.2, m,1H; 7.12, m, 1H; 7.02, d, 2H; 6.92, m, 3H; 5.98, s, 1H; 5.65, s, 1H; 5.47, d, 1H; 4.6, s, 2H; 4.12, m, 1H; 3.71, s, 3H; 3.69, m, 1H; 1.4, s, 6H; molecular weight 566.19 ($C_{33}H_{29}F_3N_4O_8$); MS (ESI): 667.21 (MH^+),

197, methyl (4R,5S,6S)-4,5-diacetoxy-6-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenoxy)-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylate (^1H NMR: 8.34, d, 1H; 8.23, s, 1H; 8.07, d, 1H; 7.49, s, 1H; 7.45, d,1H; 7.21, t,

1H; 7.14, d, 1H; 6.99, d, 2H; 6.96, t, 1H; 6.91, d, 2H; 6.14, d, 1H; 5.91, d, 1H; 5.34, t, 1H; 5.21, t, 1H; 4.58, s, 2H; 3.74, s, 3H; 2.1, s, 6H; 1.38, s, 6H),

were prepared like the compound of example **1** with the difference that, in the third stage of the synthesis, instead of aniline,

4-fluoroaniline (for **2**),

4-cyano-3-trifluoromethylaniline (for **3**),

4-chloroaniline (for **4**),

4-trifluoromethylaniline (for **5**),

2,4-difluoroaniline (for **11**),

4-trifluoromethoxyaniline (for **12**),

2,4-dichloroaniline (for **13**),

2-chloro-4-methylsulfonylaniline (for **14**),

3,4-dichloroaniline (for **20**),

2-chloroaniline (for **21**),

3-chloroaniline (for **22**),

4-pentafluorosulfanylaniline (for **26**; this compound has been prepared from 4-nitropenta-fluorosulfanylbenzene (CAS# 2613-27-6) by catalytic reduction with hydrogen and palladium on carbon (10%) in ethanol; analogous to the preparation of the isomeric compound **51.3**),

4-methylsulfonylaniline (for **27**),

2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ylamine (for **31**),

2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ylamine (for **32**),

4-cyanoaniline (for **33**),

3-trifluoromethylaniline (for **34**),

2-fluoroaniline (for **44**),

4-(piperidine-1-sulfonyl)phenylamine (for **45**),

4-amino-N,N-dimethylbenzenesulfonamide (for **46**),

4-(morpholine-4-sulfonyl)phenylamine (for **47**),

2-cyano-4-fluoroaniline (for **53**),

methyl 4-aminobenzoate (for **60**),

4-methoxyaniline (for **67**),

methyl 3-fluoro-4-aminobenzoate (for **72**),

4-cyano-2-fluoroaniline (for **73**),

2-fluoro-4-methoxyaniline (for **74**),

3,4-dimethoxyaniline (for **75**),

2-fluoro-4-benzyloxyaniline (for **76**),

4-benzyloxyaniline (for (**77**),

(4-aminophenyl)acetonitrile (for **78**),

diethyl (4-aminophenyl)phosphonate (for **79**),

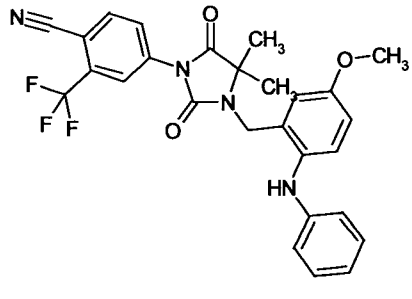
methyl (4-aminophenyl)acetate (for **82**),

4-aminobenzaldehyde (for **120**),

4-isopropoxyaniline (for **127**),

methyl (2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-aminophenoxy)tetrahydropyran-2-carboxylate (for **145** and **197**).

Example **6**: 4-[3-(5-Methoxy-2-phenylaminobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile



1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-5-methoxybenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **6.2**:

1.5 g (5.05 mmol) of compound **1.1** were reacted with 1.695 g (6.06 mmol) of 2-bromo-5-methoxybenzyl bromide and 2.06 g of cesium carbonate in 10 ml of acetonitrile, and worked up, as described in example **1**, stage 2. 2.45 g (98% yield) of 4-[3-(2-bromo-5-methoxybenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile (**6.2**) were obtained. ^{1}H NMR: 8.35, d, 1H; 8.25, s, 1H; 8.1, d, 1H; 7.55, d, 1H; 7.1, s,1H; 6.88, d, 1H; 4.6, s, 2H; 3.76, s, 3H; 1.42, s, 6H.

2) Preparation of 4-[3-(5-methoxy-2-phenylaminobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **6**:

The further reaction with aniline to give the compound of example **6** was effected as described for example **1**, stage 3. 4-[3-(5-Methoxy-2-phenylaminobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **6** was obtained (molecular weight 508.17 ($C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$); retention time R_t = 2.19 min. [B]; MS (ESI): 509.14 (MH^+).

The compounds of example **7**, 4-{3-[2-(4-fluorophenylamino)-5-methoxybenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 526.16 ($C_{27}H_{22}F_4N_4O_3$); retention time R_t = 2.19 min. [B]; MS (ESI): 527.13 (MH^+), and of examples **8**, 4-{3-[5-methoxy-2-(4-trifluoromethylphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 576.15 ($C_{28}H_{22}F_6N_4O_3$); retention time R_t = 2.30 min. [B]; MS (ESI): 577.15 (MH^+),

9, 4-{3-[2-(4-chlorophenylamino)-5-methoxybenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 542.13 ($C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_3$); retention time R_t = 2.29 min. [B]; MS (ESI): 543.12 (MH^+),

10, 4-{3-[2-(4-cyano-3-trifluoromethylphenylamino)-5-methoxybenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 601.15 ($C_{29}H_{21}F_6N_5O_3$); retention time R_t = 2.12 min. [B]; MS ESI): 602.19 (MH^+)

were prepared like the compound of example **6** with the difference that, in the second stage of the synthesis, instead of aniline,

4-fluoroaniline (for **7**),

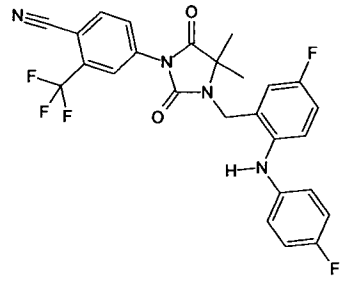
4-trifluoromethylaniline (for **8**),

4-chloroaniline (for **9**),

4-cyano-3-trifluoromethylaniline (for **10**)

was used.

Example **15**: 4-{3-[5-Fluoro-2-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile



1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-5-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **15.2**:

Compound **15.2** was prepared as described for example **6.2** by reacting compound **1.1** with 2-bromo-5-fluorobenzyl bromide. 4-[3-(2-Bromo-5-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-

2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile was obtained in a yield of 95% (molecular weight 483.02 ($C_{20}H_{14}BrF_4N_3O_2$); retention time R_t = 2.10 min. [B]; MS (ESI): 484.26 (MH^+)

2) Preparation of 4-{3-[5-fluoro-2-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **15**:

The further reaction with 4-fluoroaniline to give the compound of example **15** was effected as described for example **1**, stage 3. 4-{3-[5-Fluoro-2-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **15** was obtained (molecular weight 514.14 ($C_{26}H_{19}F_5N_4O_2$); retention time R_t = 2.28 min. [B]; MS (ESI): 515.21 (MH^+).

The compounds of example **16**, 4-{3-[2-(4-chlorophenylamino)-5-fluorobenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 530.11 ($C_{26}H_{19}ClF_4N_4O_2$); retention time R_t = 2.38 min. [B]; MS (ESI): 531.21 (MH^+), and of example **18**, 4-[3-(5-fluoro-2-phenylaminobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 496.15 ($C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$); retention time R_t = 2.28 min. [B]; MS (ESI): 497.20 (MH^+)

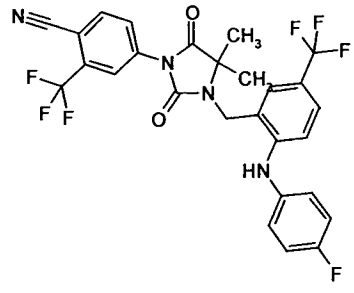
were prepared like the compound of example **15** with the difference that, in the second stage of the synthesis, instead of 4-fluoroaniline,

4-chloroaniline (for **16**),

aniline (for **18**)

was used.

Example **17**: 4-{3-[2-(4-Fluorophenylamino)-5-trifluoromethylbenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile



1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-5-trifluoromethylbenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **17.2**:

Compound **17.2** was prepared as described for example **6.2**, by reacting compound **1.1** with 2-bromo-5-trifluoromethylbenzyl bromide. 4-[3-(2-Bromo-5-trifluoromethyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile was obtained in a yield of 96%. (Molecular weight 533.01 ($C_{21}H_{14}BrF_6N_3O_2$); retention time R_t = 2.21 min. [B]; MS (ESI): 534.14 (MH^+)

2) Preparation of 4-{3-[2-(4-fluorophenylamino)-5-trifluoromethylbenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **17**:

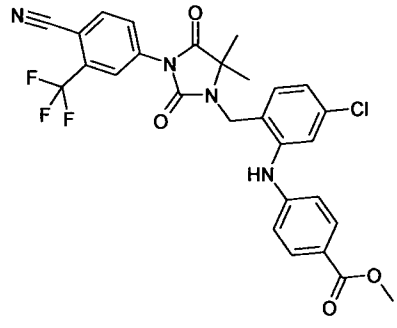
The further reaction with 4-fluoroaniline to give the compound of example **17** was effected as described for example **1**, stage 3. 4-{3-[2-(4-Fluorophenylamino)-5-trifluoromethylbenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **17** was obtained. (Molecular weight 564.13 ($C_{27}H_{19}F_7N_4O_2$); retention time R_t = 3.13 min. [C]; MS (ESI): 565.17 (MH^+).

The compound of example **19**, 4-{3-[2-(4-chlorophenylamino)-5-trifluoromethylbenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 580.11 ($C_{27}H_{19}ClF_6N_4O_2$); retention time R_t = 3.21 min. [C]; MS (ESI): 581.18 (MH^+) was prepared like the compound of example **17** with the difference that, in the second stage of the synthesis, instead of 4-fluoroaniline,

4-chloroaniline (for **19**)

was used.

Example **109**: Methyl 4-{5-chloro-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate



1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-4-chlorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **109.2**:

Compound **109.2** was prepared as described for example **1.2**, by reacting compound **1.1**, instead of 2-bromobenzyl bromide, with 2-bromo-1-bromomethyl-4-chlorobenzene (prepared by N-bromosuccinimide bromination from 2-bromo-4-chloro-1-methylbenzene; ^{1}H NMR: 7.82, d, 1H; 7.65, s, 1H; 7.5, d, 1H; 4.72, s, 2H). 4-[3-(2-Bromo-4-chlorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile was obtained. (Molecular weight 498.99 ($C_{20}H_{14}BrClF_3N_3O_2$); retention time R_t = 2.30 min. [B]; MS (ESI): 541.04 (MH^+ + CH_3CN).

2) Methyl 4-{5-chloro-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate **109**:

The further reaction with methyl 4-aminobenzoate to give the compound of example **109** was effected as described for example **1**, stage 3. Methyl 4-{5-chloro-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-

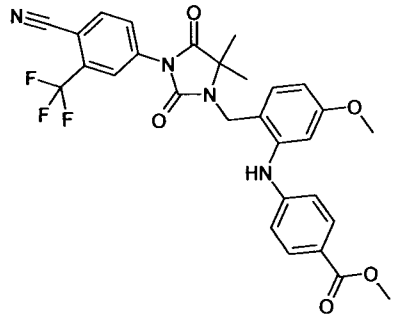
ylmethyl]phenylamino}benzoate **109** was obtained. (Molecular weight 570.12 ($C_{28}H_{22}ClF_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.30 min. [B]; MS (ESI): 571.21 (MH^+).

The compound of example **123**, tert-butyl 4-{5-chloro-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate [(molecular weight 612.17 ($C_{31}H_{28}ClF_3N_4O_4$); ^{1}H NMR: 8.38, s, 1H; 8.35, d, 1H; 8.2, s, 1H; 8.07, d, 1H; 7.8, d, 2H; 7.57, d, 1H; 7.3, s, 1H; 7.18, d, 1H; 6.9, d, 2H; 4.56, s, 2H; 1.52, s, 9H; 1.39, s, 6H)]

was prepared like the compound of example **109** with the difference that, in the second stage of the synthesis, instead of methyl 4-aminobenzoate,

tert-butyl 4-aminobenzoate was used.

Example **110**: Methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-methoxyphenylamino}benzoate



1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-4-methoxybenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **110.2**:

Compound **110.2** was prepared as described for example **1.2**, by reacting compound **1.1**, instead of with 2-bromobenzyl bromide, with 2-bromo-1-bromomethyl-4-methoxybenzene (prepared by N-bromosuccinimide bromination from 2-bromo-4-methoxy-1-methylbenzene; ^{1}H NMR: 7.56, d, 1H; 7.23, s, 1H; 7.0, d, 1H; 4.74, s, 2H;

3.8, s, 3H). 4-[3-(2-Bromo-4-methoxybenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile was obtained. (Molecular weight 495.04 ($C_{21}H_{17}BrF_3N_3O_3$); ^{1}H NMR: 8.38, d, 1H; 8.25, s, 1H; 8.1, d, 1H; 7.5, d, 1H; 7.22, s, 1H; 6.95, d, 1H; 4.6, s, 2H; 3.79, s, 3H; 1.4, s, 6H.

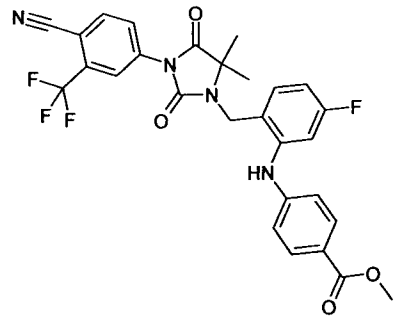
2) Methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-methoxyphenylamino}benzoate **110**:

The further reaction with methyl 4-aminobenzoate to give the compound of example **110** was effected as described for example **1**, stage 3. Methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-methoxyphenylamino}benzoate **110** was obtained. (Molecular weight 566.17 ($C_{29}H_{25}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 2.17 min. [B]; MS (ESI): 567.22 (MH^+).

The compound of example **124**, tert-butyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-methoxyphenylamino}benzoate [(molecular weight 608.22 ($C_{32}H_{31}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 2.37 min. [B]; MS (ESI): 553.14 (MH^+ - C_4H_6)]

was prepared like the compound of example **110** with the difference that, in the second stage of the synthesis, instead of methyl 4-aminobenzoate, tert-butyl 4-aminobenzoate was used.

Example **111**: Methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate



1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **111.2**:

Compound **111.2** was prepared as described for example **1.2**, by reacting compound **1.1**, instead of with 2-bromobenzyl bromide, with 2-bromo-1-bromomethyl-4-chlorobenzene (prepared by free-radical bromination from 2-bromo-4-fluoro-1-methylbenzene with N-bromosuccinimide in tetrachloromethane; ^{1}H NMR: 7.7, m, 1H; 7.65, d, 1H; 7.3, m, 1H; 4.75, s, 2H). (Molecular weight 483.02 ($C_{20}H_{14}BrF_4N_3O_3$); ^{1}H NMR: 8.37, d, 1H; 8.25, s, 1H; 8.1, d, 1H; 7.65, m, 2H; 7.27, m, 1H; 4.62, s, 2H; 1.41, s, 6H).

2) Methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate **111**:

The further reaction with methyl 4-aminobenzoate to give the compound of example **111** was effected as described for example **1**, stage 3. Methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate **111** was obtained. (Molecular weight 554.15 ($C_{28}H_{22}F_4N_4O_4$); retention time R_t = 2.21 min. [B]; MS (ESI): 555.22 (MH^+)).

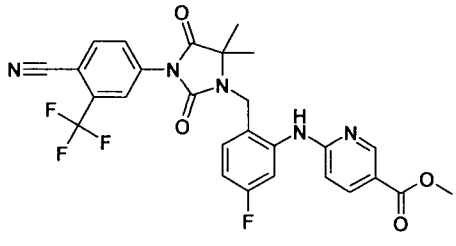
The compound of example **125**, tert-butyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate [(molecular

weight 596.20 ($C_{31}H_{28}F_4N_4O_4$); retention time R_t = 2.42 min. [B]; MS (ESI): 541.14 (MH^+ - C_4H_6)]

was prepared like the compound of example **111** with the difference that, in the second stage of the synthesis, instead of methyl 4-aminobenzoate,

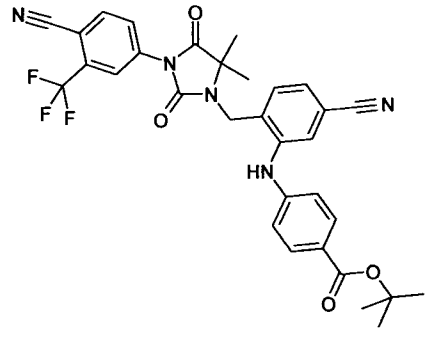
tert-butyl 4-aminobenzoate was used.

In an analogous manner, by reaction of **111.2** with methyl 6-aminonicotinate, the compound of example **265** (methyl 6-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}nicotinate (as the salt with trifluoroacetic acid)) was obtained.



Molecular weight 555.15 ($C_{27}H_{21}F_4N_4O_4$); retention time R_t = 2.81 min. [E]; MS (ESI): 556.03 (MH^+).

Example **126**: tert-Butyl 4-{5-cyano-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate



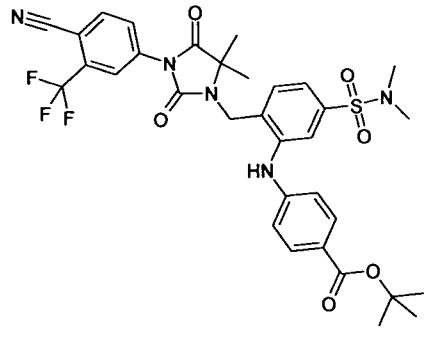
1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-4-cyanobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **126.2**:

Compound **126.2** was prepared as described for example **1.2** by reacting compound **1.1**, instead of with 2-bromobenzyl bromide, with 2-bromo-1-bromomethyl-4-cyanobenzene (prepared by N-bromosuccinimide bromination from 3-bromo-4-benzonitrile; ^{1}H NMR: 8.25, s, 1H; 7.9, d, 1H; 7.81, d, 1H; 4.78, s, 3H). (Molecular weight 490.02 ($C_{21}H_{14}BrF_3N_4O_2$); ^{1}H NMR: 8.35, d, 1H; 8.25, m, 2H; 8.1, d, 1H; 7.88, d, 1H; 7.78, d, 1H; 4.68, s, 2H; 1.49, s, 6H.

2) tert-Butyl 4-{5-cyano-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate **126**:

The further reaction with tert-butyl 4-aminobenzoate to give the compound of example **126** was effected as described for example **1**, stage 3. tert-Butyl 4-{5-cyano-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate **126** was obtained. (Molecular weight 603.20 ($C_{32}H_{28}F_3N_5O_4$); retention time R_t = 2.28 min. [B]; MS (ESI): 548.16 (MH^+ - C_4H_8)).

Example **146**: tert-Butyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-dimethylsulfamoylphenylamino}benzoate

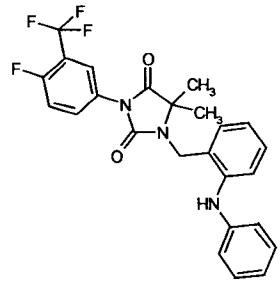


1) Preparation of 3-bromo-4-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-N,N-dimethylbenzenesulfonamide **146.2**:

Compound **146.2** was prepared as described for example **1.2**, by reacting compound **1.1**, instead of with 2-bromobenzyl bromide, with 3-bromo-4-bromomethyl-N,N-dimethylbenzenesulfonamide (**146.3**, prepared by reacting 3-bromo-4,N,N-trimethyl-benzenesulfonamide with N-bromosuccinimide and N,N'-azobis(2-methyl-propionitrile) in tetrachloromethane). 3-Bromo-4-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-N,N-dimethylbenzene-sulfonamide was obtained. (Molecular weight 572.03 ($C_{22}H_{20}BrF_3N_4O_4S$); retention time R_t = 2.38 min. [B]; MS (ESI): 573.25 (MH^+).

2) tert-Butyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-dimethylsulfamoylphenylamino}benzoate **146**: The further reaction with tert-butyl 4-aminobenzoate to give the compound of example **146** was effected analogously to the manner described for example **1**, stage 3. tert-Butyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-dimethylsulfamoylphenylamino}benzoate **146** was obtained. (Molecular weight 685.21 ($C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$); retention time R_t = 2.85 min. [C]; MS (ESI): 630.18 ($MH^+ - C_4H_8$)).

Example **23**: 3-(4-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-1-(2-phenylamino-benzyl)imidazolidin-2,4-dione



1) Preparation of 3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dione (**23.1**):

Compound **23.1** can be prepared by process "A". To this end, 1.5 g (9.76 mmol) of methyl 2-amino-2-methylpropionate hydrochloride were suspended in 20 ml of dry tetrahydrofuran, and admixed with 1.38 ml (9.76 mmol) of triethylamine and 2 g (9.76 mmol) of 1-fluoro-4-isocyanato-2-trifluoromethylbenzene. The mixture was stirred at 70°C for 1 h, then allowed to cool somewhat, 10 ml of concentrated hydrochloric acid were added and the mixture was stirred at 70°C for 2 h. The cooled reaction mixture was admixed with ethyl acetate and water; the organic phase was removed, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (method [RP2]) and, after dissolving in ethyl acetate, drying the solution, concentrating under reduced pressure and redissolving in dichloromethane, was crystallized with n-heptane. 2.8 g of 3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**23.1**) with the melting point of 111-114°C were obtained.

Molecular weight 290.06 ($C_{12}H_{10}F_4N_2O_2$); retention time R_t = 1.55 min. [B]; MS (ESI): 291.27 (MH^+).

2) Preparation of 1-(2-bromobenzyl)-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione (**23.2**):

Compounds **23.2** can be prepared by process "A". To this end, compound **23.1**, analogously to the method as described for the preparation of **1.2**, was reacted with 2-bromobenzyl bromide. 1-(2-Bromobenzyl)-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione was obtained in a yield of 93%. Molecular weight 458.02 ($C_{19}H_{15}BrF_4N_2O_2$); retention time R_t = 2.80 min. [C]; MS (ESI): 459.04 (MH^+).

3) Preparation of 3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-1-(2-phenylamino-benzyl)imidazolidine-2,4-dione **23**:

To prepare the compound of example **23**, the procedure may be according to process "A". Analogously to the method for example **1**, stage 3, compound **23.2** was reacted with aniline. Compounds **23** was obtained in a yield of 81%. Molecular weight 471.14 ($C_{25}H_{21}F_4N_3O_2$); retention time R_t = 2.34 min. [B]; MS (ESI): 472.11 (MH^+).

The compounds of example **24**, 1-[2-(4-fluorophenylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione, (molecular weight 489.14 ($C_{25}H_{20}F_5N_3O_2$); retention time R_t = 2.34 min. [B]; MS (ESI): 490.11 (MH^+);

and of examples **25**, 1-[2-(4-chlorophenylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (molecular weight 505.11 ($C_{25}H_{20}ClF_4N_3O_2$); retention time R_t = 2.45 min. [B]; MS (ESI): 506.11 (MH^+);

52, 1-[2-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione, (molecular weight 507.13 ($C_{25}H_{19}F_6N_3O_2$); retention time R_t = 2.34 min. [B]; MS (ESI): 507.98 (MH^+),

134, 4-{2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzonitrile, (molecular weight 496.15 ($C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$); retention time R_t = 2.14 min. [B]; MS (ESI): 497.18 (MH^+)

were prepared like the compound of example **23** with the difference that, in the third stage of the synthesis, instead of aniline,

4-fluoroaniline (for **24**),

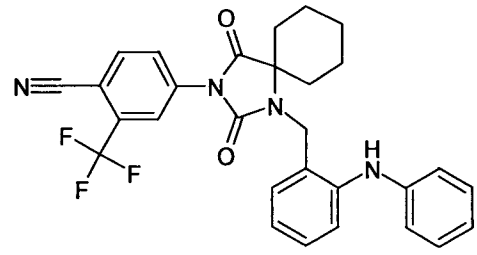
4-chloroaniline (for **25**),

2,4-difluoroaniline (for **52**),

4-aminobenzonitrile (for **134**)

was used.

Example **28**: 4-[2,4-Dioxo-1-(2-phenylaminobenzyl)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile



1) Preparation of 4-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-yl)-2-trifluoromethylbenzonitrile (**28.1**):

Compound **28.1** can be prepared by process "A". To this end, 5.3 ml of phosgene solution (20% in toluene) were initially charged under argon atmosphere. At 75°C, a solution of 4-cyano-3-trifluoromethylaniline in 15 ml of dry acetonitrile was slowly added dropwise. After the addition had ended, the mixture was stirred at 75°C for another 90 min. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was then taken up repeatedly in toluene and concentrated again under reduced pressure. Finally, the residue was dissolved in 15 ml of dry tetrahydrofuran, admixed with 0.72 g of 1-amino-1-cyclohexanecarboxylic acid and dropwise with 1.05 ml of triethylamine, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. After standing overnight at room temperature, the reaction mixture was admixed with 5 ml of concentrated hydrochloric acid and stirred under reflux for 2 h. The cooled reaction mixture was admixed with saturated sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. 0.62 g of 4-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-

yl)-2-trifluoromethylbenzonitrile (**28.1**) was obtained. ^{1}H NMR: 9.21, s, 1H; 8.30, d, 1H; 8.19, s, 1H; 8.02, d, 1H; 1.8-1.5, m, 9H; 1.4-1.25, m, 1H.

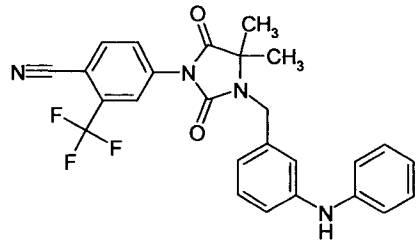
2) Preparation of 4-[1-(2-bromobenzyl)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile (**28.2**):

Compound **28.2** can be prepared by process "A". To this end, compound **28.1** was reacted with 2-bromobenzyl bromide as described in example **1.2**. Compound **28.2** was obtained in a yield of 98%. ^{1}H NMR: 8.45, d, 1H; 8.26, s, 1H; 8.10, d, 1H; 7.7-7.25, m, 4H; 4.6, s, 2H; 2.1-1.55, m, 9H; 1.2, m, 1H.

3) Preparation of 4-[2,4-dioxo-1-(2-phenylaminobenzyl)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile (**28**):

To prepare the compound of example **28**, the procedure may be according to process "A". Analogously to the process described in example **1.2**, **28.2** and aniline were reacted. **28**: Molecular weight 518.19 ($C_{29}H_{25}F_3N_4O_2$); retention time R_t = 3.19 min. [C]; MS (ESI): 519.24 (MH^+).

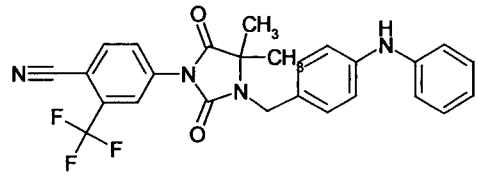
Example **29**: 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(3-phenylaminobenzyl)imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile



The compound of example **29** was obtained analogously to the procedure for the compound of example **1**, by reacting compound **1.1**, instead of with 2-bromobenzyl

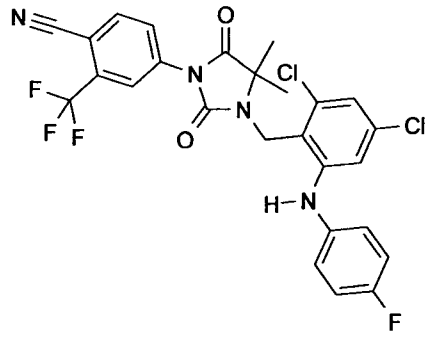
bromide, with 3-bromobenzyl bromide to give compounds **29.2** (^{1}H NMR: 8.35, d, 1H; 8.25, s, 1H; 8.10, d, 1H; 7.7, s, 1H; 7.5, m, 2H; 7.3, t, 1H; 4.6, s, 2H; 1.4, s, 6H). **29.2** was reacted in a further step as described in example **1**, stage 3 with aniline to give the compound of example **29**. Molecular weight 478.16 ($C_{26}H_{21}F_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.53 min. [B]; MS (ESI): 479.48 (MH^+).

Example **30**: 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(4-phenylaminobenzyl)imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile

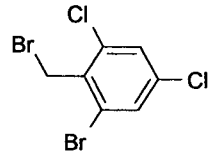


The compound of example **30** was obtained analogously to the procedure for the compound of example **1**, by reacting compound **1.1**, instead of with 2-bromobenzyl bromide, with 4-bromobenzyl bromide to give compound **30.2** (^{1}H NMR: 8.35, d, 1H; 8.25, s, 1H; 8.10, d, 1H; 7.55, d, 2H; 7.4, d, 2H; 4.6, s, 2H; 1.4, s, 6H). **30.2** was, in a further step as described in example **1**, stage 3, reacted with aniline to give the compound of example **30**. Molecular weight 478.16 ($C_{26}H_{21}F_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.54 min. [B]; MS (ESI): 479.41 (MH^+).

Example **35**: 4-{3-[2,4-Dichloro-6-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile



Preparation of 2-bromo-4,6-dichlorobenzyl bromide **35.3**:



a) 2-Bromo-4,6-dichlorobenzoic acid **35.5**:

4.85 ml of tert-butyl nitrite were added dropwise at 0°C to a suspension of 6.5 g of copper(II) bromide in 100 ml of dry acetonitrile. Within 5 minutes, 5 g of 2-amino-4,6-dichlorobenzoic acid were added in portions to this dark green solution. The mixture was stirred at 0°C for 2 h, then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure to about half the volume; 70 ml of 1 N hydrochloric acid were added and the mixture was extracted with 60 ml of diisopropyl ether. The organic phase was admixed with 70 ml of 2 N sodium hydroxide solution. The water phase was removed and adjusted to a pH of 2 with hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted by shaking with diisopropyl ether, and the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. 2-Bromo-4,6-dichlorobenzoic acid **35.5** was obtained. ^{1}H NMR: 14.2, s, 1H; 7.9, d, 1H; 7.8, d, 1H.

b) (2-Bromo-4,6-dichlorophenyl)methanol **35.4**:

2.5 g of the acid **35.5** were dissolved in 25 ml of dry tetrahydrofuran and admixed dropwise at 0°C with 9.26 ml of a 1 molar solution of lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran with stirring. The reaction mixture was stirred at 0°C for another 30 min and at room temperature for 2 h. For workup, the mixture was adjusted to pH 2 with 2.5 N sulfuric acid with cooling and admixed with ethyl acetate and water. The organic phase was removed, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. (2-Bromo-4,6-dichlorophenyl)methanol **35.4** was obtained and was used in the next stage without further purification.

c) 2-Bromo-4,6-dichlorobenzyl bromide **35.3**:

3.1 g of the benzyl alcohol **35.4** were dissolved in 40 ml of dry dichloromethane and admixed dropwise at 5°C with a solution of 0.455 ml of phosphorus tribromide in 10 ml of dichloromethane. The reaction mixture was stirred overnight and then neutralized with 5 ml of a saturated aqueous sodium carbonate solution. The organic phase was removed, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel with n-heptane as the eluent. 2-Bromo-4,6-dichlorobenzyl bromide **35.3** was obtained. ^{1}H NMR: 7.9, s, 1H; 7.8, s, 1H; 4.75, s, 2H.

1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-4,6-dichlorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **35.2**:

Compound **35.2** was prepared as described for example **6.2**, by reacting compound **1.1** with 2-bromo-4,6-dichlorobenzyl bromide **35.3**. 4-[3-(2-Bromo-4,6-dichlorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile was obtained

in a yield of 83%. ^{1}H NMR: 8.35, d, 1H; 8.2, s, 1H; 8.05, d, 1H; 7.9, s, 1H; 7.8, s, 1H; 4.9, s, 2H; 1.35, s, 6H.

2) Preparation of 4-{3-[2,4-dichloro-6-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **35**:

The further reaction with 4-fluoroaniline to give the compound of example **35** was effected as described for example **1**, stage 3. 4-{3-[2,4-Dichloro-6-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **35** was obtained. (Molecular weight 564.07 ($C_{26}H_{18}Cl_2F_4N_4O_2$); retention time R_t = 2.98 min. [B]; MS (ESI): 606.23 (MH^+ + CH_3CN).

The compound of example **36**, 4-{3-[2,4-dichloro-6-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 582.06 ($C_{26}H_{17}Cl_2F_5N_4O_2$); retention time R_t = 2.98 min. [B]; MS (ESI): 583.32 (MH^+), and of example **37**, 4-{3-[2,4-dichloro-6-(4-chlorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 580.04 ($C_{26}H_{18}Cl_3F_3N_4O_2$); retention time R_t = 3.09 min. [B]; MS (ESI): 581.32 (MH^+), and of example **104**, methyl 4-{3,5-dichloro-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate (molecular weight 604.08 ($C_{28}H_{21}Cl_2F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.52 min. [B]; MS (ESI): 605.17 (MH^+),

was prepared like the compound of example **35** with the difference that, in the second stage of the synthesis, instead of 4-fluoroaniline,

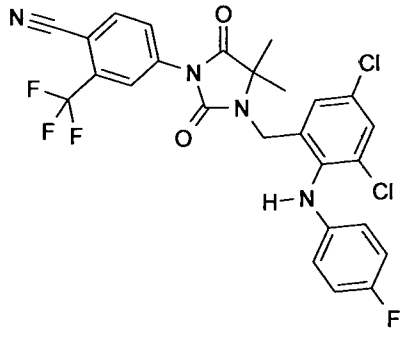
2,4-difluoroaniline (for **36**),

4-chloroaniline (for **37**),

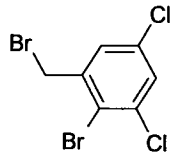
methyl 4-aminobenzoate (for **104**)

was used.

Example **38**: 4-{3-[3,5-Dichloro-2-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile



Preparation of 2-bromo-3,5-dichlorobenzyl bromide **38.3**:



2-Bromo-3,5-dichlorobenzyl bromide **38.3** was prepared in the same way as 2-bromo-4,6-dichlorobenzyl bromide **35.3**, but starting from 3,5-dichloroanthranilic acid via 2-bromo-3,5-dichlorobenzoic acid **38.5** and (2-bromo-3,5-dichlorophenyl)methanol **38.4**. 2-Bromo-3,5-dichlorobenzyl bromide **38.3**: ^{1}H NMR: 7.8, s, 1H; 7.55, s, 1H; 4.75, s, 2H.

1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-3,5-dichlorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **38.2**:

Compound **38.2** was prepared as described for example **6.2**, by reacting compound **1.1** with 2-bromo-3,5-dichlorobenzyl bromide. 4-[3-(2-Bromo-3,5-dichlorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile was obtained in a

yield of 55%. ^{1}H NMR: 8.35, d, 1H; 8.25, s, 1H; 8.1, d, 1H; 7.7, s, 1H; 7.65, s, 1H; 4.65, s, 2H; 1.45, s, 6H.

2) Preparation of 4-{3-[3,5-dichloro-2-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **38**:

The further reaction with 4-fluoroaniline to give the compound of example **38** was effected as described for example **1**, stage 3. 4-{3-[3,5-Dichloro-2-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **38** was obtained. (Molecular weight 564.07 ($C_{26}H_{18}Cl_2F_4N_4O_2$); retention time R_t = 2.37 min. [B]; MS (ESI): 565.17 (MH^+)).

The compound of example **39**, 4-{3-[3,5-dichloro-6-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 582.06 ($C_{26}H_{17}Cl_2F_5N_4O_2$); retention time R_t = 2.42 min. [B]; MS (ESI): 583.16 (MH^+)), and of example **40**, 4-{3-[3,5-dichloro-6-(4-chlorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 580.04 ($C_{26}H_{18}Cl_3F_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.47 min. [B]; MS (ESI): 581.14 (MH^+)),

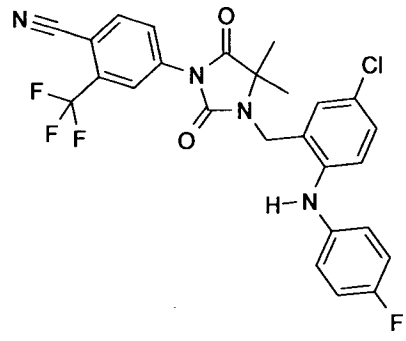
were prepared like the compound of example **38** with the difference that, in the second stage of the synthesis, instead of 4-fluoroaniline,

2,4-difluoroaniline (for **39**),

4-chloroaniline (for **40**)

was used.

Example **41**: 4-{3-[5-Chloro-2-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile



1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-5-chlorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **41.2**:

Compound **41.2** was prepared as described for example **6.2**, by reacting compound **1.1** with 2-bromo-5-chlorobenzyl bromide (prepared from 2-bromo-5-chlorobenzoic acid by reaction with lithium aluminum hydride and reaction of the benzyl alcohol thus obtained with phosphorus tribromide). 4-[3-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile was obtained in a yield of 64%. ^{1}H NMR: 8.35, d, 1H; 8.25, s, 1H; 8.1, d, 1H; 7.65, m, 2H; 7.33, d, 1H; 4.6, s, 2H; 1.45, s, 6H.

2) Preparation of 4-{3-[5-chloro-2-(4-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **41**:

The further reaction with 4-fluoroaniline to give the compound of example **41** was effected as described for example **1**, stage 3. 4-{3-[5-Chloro-2-(4-fluorophenyl-amino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitrile **41** was obtained. (Molecular weight 530.11 ($C_{26}H_{19}ClF_4N_4O_2$); retention time R_t = 2.37 min. [B]; MS (ESI): 531.17 (MH^+)).

The compound of example **42**, 4-{3-[5-chloro-6-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 548.10 ($C_{26}H_{18}ClF_5N_4O_2$); retention time R_t = 2.38 min. [B]; MS (ESI): 549.17 (MH^+)), and of example **43**, 4-{3-[5-chloro-6-(4-chlorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 546.08 ($C_{26}H_{19}Cl_2F_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.48 min. [B]; MS (ESI): 547.15 (MH^+)),

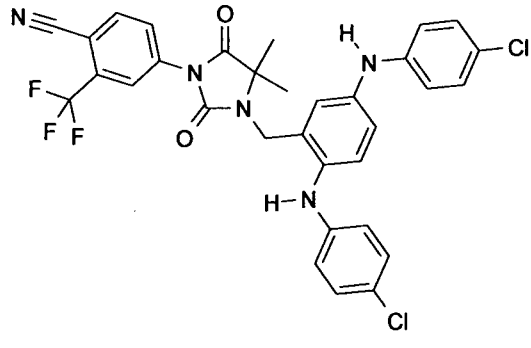
were prepared like the compound of example **41** with the difference that, in the second stage of the synthesis, instead of 4-fluoroaniline,

2,4-difluoroaniline (for **42**),

4-chloroaniline (for **43**)

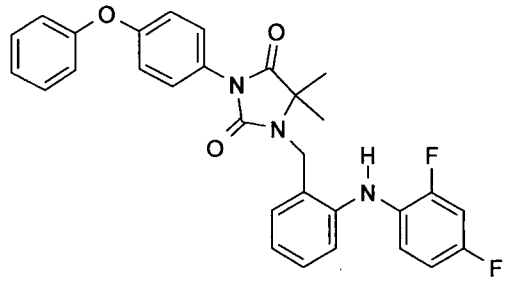
was used.

Example **48**: 4-{3-[2,5-Bis(4-chlorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile



In the preparation of the compound of example **43** (40% yield), the compound of example **48** was obtained as a further product in 23% yield. Molecular weight 637.12 ($C_{32}H_{24}Cl_2F_3N_5O_2$); retention time R_t = 2.58 min. [B]; MS (ESI): 638.20 (MH^+).

Example **49**: 1-[2-(2,4-Difluorophenylamino)benzyl]-5,5-dimethyl-3-(4-phenoxy-phenyl)imidazolidine-2,4-dione



1) Preparation of 5,5-dimethyl-3-(4-phenoxyphenyl)imidazolidine-2,4-dione (**49.1**):

Compound **49.1** can be prepared by process "A". To this end, 7.8 g of tert-butyl 2-amino-2-methylpropionate hydrochloride were suspended at room temperature in 100 ml of dry tetrahydrofuran, and admixed with 8.9 g of 4-phenoxyphenyl isocyanate and 8.4 ml of triethylamine, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. Thereafter, 20 ml of concentrated hydrochloric acid were added and the mixture was stirred under reflux for a further 2 h. The cooled reaction mixture was admixed with water and ethyl acetate; the organic phase was washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution and then with concentrated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was stirred with diisopropyl ether, filtered off with suction, washed with more diisopropyl ether and dried. **49.1** was obtained with the melting point of 165°C in a yield of 97%. Molecular weight 296.11 ($C_{17}H_{16}N_2O_3$); retention time R_t = 1.95 min.; MS (ESI): 297.42 (MH^+).

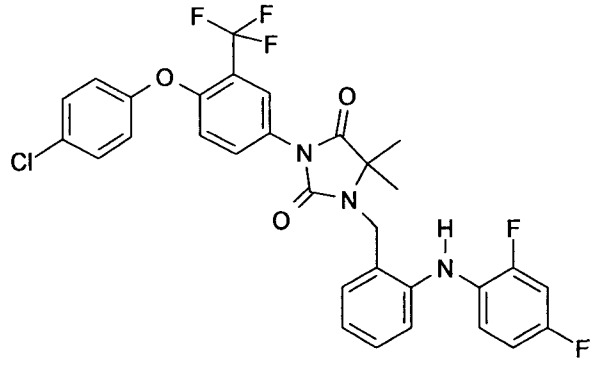
2) Preparation of 1-(2-bromobenzyl)-5,5-dimethyl-3-(4-phenoxyphenyl)imidazolidine-2,4-dione (**49.2**):

Compound **49.2** can be prepared by process "A". To this end, compound **49.1** was reacted with 2-bromobenzyl bromide as described in example **1.2**. Compound **49.2** was obtained in a yield of 98%. Molecular weight 464.07 ($C_{24}H_{21}BrN_2O_3$); retention time R_t = 2.58 min. [B]; MS (ESI): 465.33 (MH^+).

3) Preparation of 1-[2-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-5,5-dimethyl-3-(4-phenoxy-phenyl)imidazolidine-2,4-dione (**49**):

To prepare the compound of example **49**, the procedure may be according to process "A". Analogously to the process described in example **1.2**, **49.2** and 2,4-difluoro-aniline were reacted. **49**: Molecular weight 513.18 ($C_{30}H_{25}F_2N_3O_3$); retention time R_t = 2.41 min. [B]; MS (ESI): 514.23 (MH^+).

Example **50**: 3-[4-(4-Chlorophenoxy)-3-trifluoromethylphenyl]-1-[2-(2,4-difluorophenyl-amino)benzyl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione



1) Preparation of 3-[4-(4-chlorophenoxy)-3-trifluoromethylphenyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione (**50.1**):

Compound **50.1** can be prepared by process "A". To this end, 0.51 g of di(N-succinimidyl) carbonate was initially charged at room temperature in 15 ml of dry acetonitrile and admixed slowly (1 h) with a solution of 0.29 g of 4-(4-chloro-phenoxy)-3-trifluoromethylphenylamine in 10 ml of dry acetonitrile. The reaction

mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure; the residue was stirred with ethyl acetate and cooled in an ice bath, and the precipitate was filtered off. The filtrate was washed with 1 N hydrochloric acid and then with saturated sodium hydrogencarbonate solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. For further processing, the crude product (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl [4-(4-chlorophenoxy)-3-trifluoromethylphenyl]carbamate) was dissolved in 10 ml of dry acetonitrile at room temperature and admixed successively with 0.15 g of methyl 2-amino-2-methyl-propionate hydrochloride and 0.14 ml of triethylamine, and stirred under reflux for 2 h. Thereafter, 2 ml of concentrated hydrochloric acid were slowly added dropwise and the reaction mixture was subsequently stirred under reflux for 2 h. The cooled reaction mixture was admixed cautiously with saturated sodium hydrogencarbonate solution with stirring and extracted by shaking with ethyl acetate, and the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel; 98/2 dichloromethane/methanol) to obtain 3-[4-(4-chlorophenoxy)-3-trifluoromethyl-phenyl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione in a 53% yield. ^{1}H NMR: 8.62, s, 1H; 7.9, d, 1H; 7.7, dd, 1H; 7.5, m, 2H; 7.15, m, 3H; 1.4, s, 6H.

2) Preparation of 1-(2-bromobenzyl)-3-[4-(4-chlorophenoxy)-3-trifluoromethylphenyl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**50.2**):

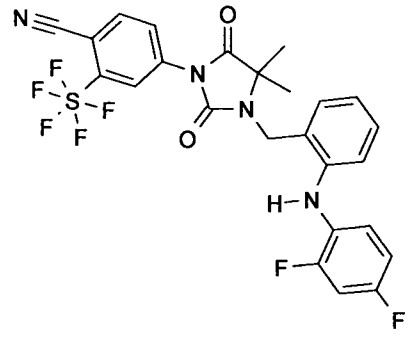
Compound **50.2** can be prepared by process "A". To this end, compound **50.1** was reacted with 2-bromobenzyl bromide as described in example **1.2**. Compound **50.2** was obtained in a yield of 97%.

Molecular weight 566.02 ($C_{25}H_{19}BrClF_3N_2O_3$); retention time R_t = 2.86 min. [B]; MS (ESI): 608.16 ($MH^+ + CH_3CN$).

3) Preparation of 3-[4-(4-chlorophenoxy)-3-trifluoromethylphenyl]-1-[2-(2,4-difluoro-phenylamino)benzyl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**50**):

To prepare the compound of example **50**, the procedure may be according to process "A". Analogously to the process described in example **1.2**, **50.2** and 2,4-difluoroaniline were reacted. **50**: Molecular weight 615.13 ($C_{31}H_{23}ClF_5N_3O_3$); retention time R_t = 2.99 min. [B]; MS (ESI): 616.26 (MH^+).

Example **51**: 4-{3-[2-(2,4-Difluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile



A) Preparation of 4-amino-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51.9**:

1) 3-Pentafluorosulfanylphenylamine **51.3**

2 g (8 mmol) of 3-nitropentafluorosulfanylbenzene (CAS # 2613-26-5) were dissolved in 20 ml of ethanol, admixed with 0.1 g of palladium on carbon (10%) and hydrogenated at 5.5 bar until the hydrogen uptake had ended. Subsequently, the reaction mixture was filtered and concentrated under

reduced pressure. Molecular weight 219.01 ($C_6H_6F_5NS$); retention time R_t = 1.74 min. [C]; MS (ESI): 261.07 ($MH^+ + CH_3CN$).

2) 2-(3-Pentafluorosulfanylphenyl)isoindole-1,3-dione **51.4**

1.5 g (6.84 mmol) of 3-pentafluorosulfanylphenylamine **51.3** were suspended with 1.01 g (6.84 mmol) of phthalic anhydride in 4 ml of acetic acid and boiled under reflux for 2 h. The cooled reaction mixture was admixed with 40 ml of water, treated in an ultrasound bath for 30 min and filtered. The residue was washed with water and then with a little ethanol, and dried under reduced pressure. 2-(3-Pentafluorosulfanylphenyl)isoindole-1,3-dione **51.4** with the melting point of 188-190°C was obtained.

3) 2-(4-Nitro-3-pentafluorosulfanylphenyl)isoindole-1,3-dione **51.5**
and 2-(2-nitro-5-pentafluorosulfanylphenyl)isoindole-1,3-dione **51.6**

1 g (2.863 mmol) of 2-(3-pentafluorosulfanylphenyl)isoindole-1,3-dione **51.4** was dissolved at 0°C in 3.29 ml of concentrated nitric acid, and the mixture was stirred at 0°C for 2 h. Thereafter, the mixture was left to stand overnight at room temperature. The reaction solution was added to 50 g of ice-water and the mixture was stirred for 1 h; thereafter, the precipitate was filtered off with suction, washed with water, dried and purified by chromatography on silica gel with toluene as the eluent. 2-(4-Nitro-3-pentafluorosulfanylphenyl)isoindole-1,3-dione **51.5** with the melting point of 200-203°C and 2-(2-nitro-5-pentafluorosulfanylphenyl)isoindole-1,3-dione **51.6** with the melting point of 175-177°C were obtained in a ratio of 1:2.

4) 2-(4-Amino-3-pentafluorosulfanylphenyl)isoindole-1,3-dione **51.7**

1.94 g (4.92 mmol) of 2-(4-nitro-3-pentafluorosulfanylphenyl)isoindole-1,3-dione **51.5** were dissolved in 20 ml of methanol, admixed with 53 mg of 10% palladium on activated carbon and hydrogenated at room temperature at a hydrogen pressure of 5 bar. After the reaction had ended, the mixture was filtered from the catalyst and the filtrate was concentrated. The residue was stirred in a mixture of dichloromethane and n-heptane, filtered with suction and dried under reduced pressure. 2-(4-Amino-3-pentafluorosulfanyl-phenyl)isoindole-1,3-dione **51.7** with the melting point of 176-178°C was obtained.

5) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51.8**

0.46 ml (8.24 mmol) of semiconcentrated sulfuric acid was slowly added dropwise at 0°C to a solution of 1 g (2.74 mmol) of 2-(4-amino-3-penta-fluorosulfanylphenyl)isoindole-1,3-dione **51.7** in acetic acid. The mixture was stirred at 0°C for 10 min; thereafter, a solution of 189.4 mg of sodium nitrite in 2 ml of water was slowly added dropwise with stirring, and the resulting solution was stirred at 0°C for 30 min. This solution was finally added dropwise to a solution, cooled to 0°C, of 246 mg (2.74 mmol) of copper(I) cyanide and 536 mg (8.23 mmol) of potassium cyanide in 5 ml of water. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min and then at room temperature for another 3 h. After the reaction had ended, the mixture was added to water and the aqueous phase was extracted by shaking twice with ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulfate and filtered, the filtrate was concentrated and the residue was purified by chromatography on silica gel first with toluene and then with 20/1 toluene/ethyl acetate. 4-(1,3-Dioxo-1,3-

dihydroisoindol-2-yl)-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51.8** was obtained. ^{1}H NMR: 8.4, m, 2H; 8.1-7.95, m, 5H.

6) 4-Amino-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51.9**

and

N-(4-cyano-3-pentafluorosulfanylphenyl)phthalamide ethyl ester **51.10**

610 mg (1.63 mmol) of 4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51.8** were dissolved in 30 ml of ethanol and admixed with 100 mg (1.956 mmol) of hydrazine hydrate (100%). The mixture was stirred at room temperature overnight. Thereafter, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (preparative HPLC; Purospher STAR RP-18e (10 µm); eluent: acetonitrile/water (0.5% trifluoroacetic acid) 5/95 → 95/5 [45 min.]). 4-Amino-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51.9** (^{1}H NMR: 7.65, s, 1H; 7.2 , s, 1H; 6.8, m, 3H) and N-(4-cyano-3-pentafluorosulfanylphenyl)phthalamide ethyl ester **51.10** (^{1}H NMR: 11.3, s, 1H; 8.6, s, 1H; 8.2, d, 1H; 8.1, d, 1H; 7.95, d, 1H; 7.75, m, 1H; 7.7, m, 2H; 4.2, q, 2H; 1.15, t, 3H) were obtained.

B) Preparation of 4-{3-[2-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51**:

1) 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51.1**:

To prepare compound **51.1**, the procedure may be according to process "A".

505 mg of amine **51.9** and 227.1 mg of triphosgene were dissolved in 15 ml of

dry tetrahydrofuran. At 0°C, over 30 minutes, 0.864 ml of triethylamine in 2.5 ml of tetrahydrofuran was added dropwise and then the mixture was stirred at 5°C for a further 10 minutes. 404.7 mg of the hydrochloride of tert-butyl 2-amino-2-methylpropionate were added, and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature for a further 2 h. The reaction mixture was admixed with 2.5 ml of concentrated hydrochloric acid and stirred at room temperature for a further 2 h. For workup, the mixture was admixed with water and ethyl acetate, and the organic phase was removed, washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The chromatographic purification was effected according to method [RP1]. The product-containing fractions were concentrated under reduced pressure, the residue was extracted by repeated shaking with dichloromethane, and the organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. **51.1** was obtained in 41% yield. ^{1}H NMR: 8.85, s, 1H; 8.4, s, 1H; 8.3, d, 1H; 8.02, d, 1H; 1.4, s, 6H.

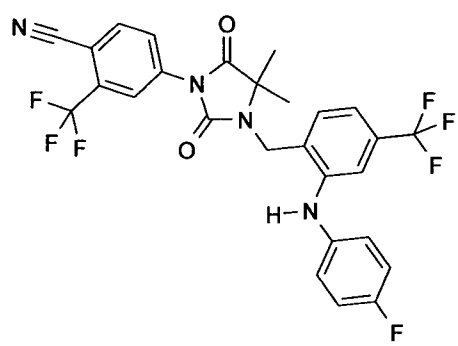
2) Preparation of 4-[3-(2-Bromobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51.2**:

Compound **51.2** was prepared as described for example **6.2**, by reacting compound **51.1** with 2-bromobenzyl bromide. 4-[3-(2-Bromobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile was obtained in a yield of 71%. ^{1}H NMR: 8.45, s, 1H; 8.35, d, 1H; 8.1, d, 1H; 7.65, d, 1H; 7.58, d, 1H; 7.4, t, 1H; 7.25, t, 1H; 4.65, s, 2H; 1.45, s, 6H.

3) Preparation of 4-{3-[2-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51**:

The further reaction with 2,4-difluoroaniline to give the compound of example **51** was effected as described for example **1**, stage 3. 4-{3-[2-(2,4-Difluoro-phenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-pentafluorosulfanylbenzonitrile **51** was obtained. Molecular weight 572.11 ($C_{25}H_{19}F_7N_4O_2S$); retention time R_t = 2.36 min. [B]; MS (ESI): 573.13 (MH^+); ^{1}H NMR: 8.42, s, 1H; 8.35, d, 1H; 8.08, d, 1H; 7.45, d, 1H; 7.41, s, 1H; 7.26, t, 1H; 7.2, t, 1H; 6.9, m, 3H; 4.6, s, 2H; 1.4, s, 6H.

Example **55**: 4-{3-[2-(4-Fluorophenylamino)-4-trifluoromethylbenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile



1) Preparation of 4-[3-(2-bromo-4-trifluoromethylbenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **55.2**:

Compound **55.2** was prepared as described for example **6.2**, by reacting compound **1.1** with 2-bromo-4-trifluoromethylbenzyl bromide. 4-[3-(2-Bromo-4-trifluoromethyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile was obtained in a yield of 78%. ^{1}H NMR: 8.36, d, 1H; 8.25, s, 1H; 8.1, d, 1H; 8.05, s, 1H; 7.85, d, 1H; 7.73, d, 1H; 4.7, s, 2H; 1.48, s, 6H.

2) Preparation of 4-{3-[2-(4-Fluorophenylamino)-4-trifluoromethylbenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **55**:

The further reaction with 4-fluoroaniline to give the compound of example **55** was effected as described for example **1**, stage 3. 4-{3-[2-(4-Fluorophenylamino)-4-trifluoromethylbenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **55** was obtained. Molecular weight 564.13 ($C_{27}H_{19}F_7N_4O_2$); retention time R_t = 2.40 min. [B]; MS (ESI): 565.09 (MH^+).

The compound of example **56**, 4-{3-[2-(2,4-difluorophenylamino)-4-trifluoromethylbenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 582.13 ($C_{27}H_{18}F_8N_4O_2$); retention time R_t = 2.40 min. [B]; MS (ESI): 583.07 (MH^+)), of example **57**, 4-{3-[2-(4-chlorophenylamino)-4-trifluoromethylbenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 580.11 ($C_{27}H_{19}ClF_6N_4O_2$); retention time R_t = 2.51 min. [B]; MS (ESI): 581.06 (MH^+)), of example **106**, methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-trifluoromethylphenylamino}benzoate (molecular weight 604.15 ($C_{29}H_{22}F_6N_4O_4$); retention time R_t = 2.31 min. [B]; MS (ESI): 605.21 (MH^+)), of example **122**, tert-butyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-trifluoromethylphenylamino}benzoate (molecular weight 646.20 ($C_{32}H_{28}F_6N_4O_4$); retention time R_t = 2.50 min. [B]; MS (ESI): 591.14 ($MH^+ - C_4H_8$)), and of example **165**, ethyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-trifluoromethylphenylamino}benzoate (molecular weight 618.17 ($C_{30}H_{24}F_6N_4O_4$); retention time R_t = 2.38 min. [B]; MS (ESI): 619.15 (MH^+)) were prepared like the compound of example **55** with the difference that, in the second stage of the synthesis, instead of 4-fluoroaniline,

2,4-difluoroaniline (for **56**),

4-chloroaniline (for **57**),

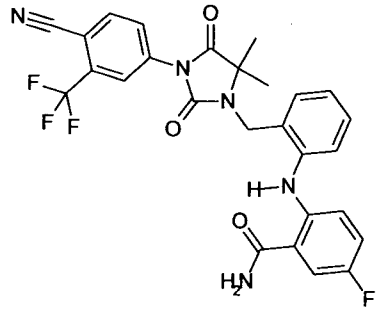
methyl 4-aminobenzoate (for **106**),

tert-butyl 4-aminobenzoate (for **122**),

ethyl 4-aminobenzoate (for **165**)

was used.

Example **58**: 2-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-5-fluorobenzamide

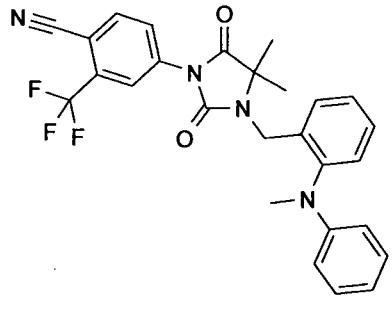


150 mg (0.288 mmol) of the compound of example **53** were dissolved in 1.5 ml of dichloromethane. At 5°C, 19.5 mg of tetrabutylammonium hydrogensulfate, 180 mg of sodium hydroxide in 0.133 ml of water and 0.148 ml of hydrogen peroxide (30%) were added. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 h. Thereafter, another 148 µl of hydrogen peroxide were added and the mixture was stirred for a further 2 hours. Thereafter, another 148 µl of hydrogen peroxide were added and the mixture was stirred for 2 further hours. For workup, a little water and dichloromethane were added to the reaction mixture, and the organic phase was removed and purified by chromatography (method [RP1]). 2-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-5-fluorobenzamide **58** was obtained in a yield of 52%. Molecular weight

539.15 ($C_{27}H_{21}F_4N_5O_3$); retention time R_t = 2.04 min. [B]; MS (ESI): 540.06 (MH^+).

The compound of example **54** 4-{3-[2-(4-cyanophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzamide was prepared analogously using compound **33**. Molecular weight 521.16 ($C_{27}H_{22}F_3N_5O_3$); retention time R_t = 1.72 min. [B]; MS (ESI): 522.10 (MH^+).

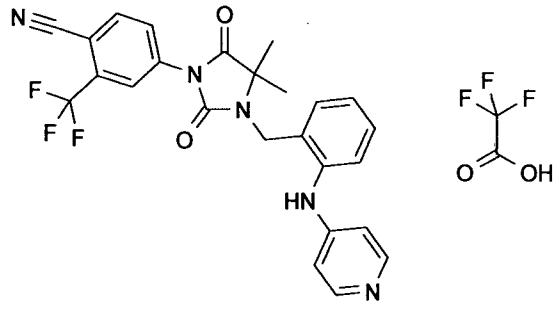
Example **59**: 4-{4,4-Dimethyl-3-[2-(methylphenylamino)benzyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile



53 mg of the compound of example **1** were dissolved in 1.1 ml of acetonitrile. 10.4 mg of sodium cyanoborohydride were added to this solution. Subsequently, 0.18 ml of a 37% formalin solution and 0.05 ml of glacial acetic acid were added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 2 h; thereafter and another 2 h later, the same amounts of sodium cyanoborohydride and formalin solution were once again added dropwise. For workup, the mixture was filtered through a silica gel cartridge and the filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography (method [RP1]). 4-{4,4-Dimethyl-3-[2-(methylphenylamino)benzyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **59** was obtained in a

yield of 60%. Molecular weight 492.17 ($C_{27}H_{23}F_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.33 min. [B]; MS (ESI): 493.05 (MH^+).

Example **61**: 4-{4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-[2-(pyridin-4-ylamino)benzyl]imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile; trifluoroacetic acid salt



1) Preparation of 4-[3-(2-aminobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **61.2**:

The compound of example **61.2** can be prepared by process "A". 370 mg (0.794 mmol) of the compound of example **1.2** were admixed under an argon atmosphere with 2.8 ml of dry dioxane with 216 mg of benzophenone imine, 776 mg of cesium carbonate, 9 mg of palladium(II) acetate and 46 mg of 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene. The mixture was stirred at 95°C for 6 h; 7.5 ml of 1 N hydrochloric acid were added to the cooled reaction mixture. The mixture was stirred at room temperature for 10 min and neutralized with aqueous sodium hydroxide solution. For workup, the reaction mixture was extracted by shaking 3 x with dichloromethane, and the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (method [RP2]). 4-[3-(2-Aminobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **61.2** was obtained in 78% yield. Molecular weight 402.13 ($C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$); retention time R_t = 1.61 min. [B]; MS (ESI): 403.06 (MH^+).

2) Preparation of 4-{4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-[2-(pyridin-4-ylamino)benzyl]-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile; trifluoroacetic acid salt **61**:

The compound of example **61** can be prepared by process "A". 50 mg (0.124 mmol) of the compound of example **61.2** were admixed with 1 ml of dry toluene under an argon atmosphere with 30 mg of 4-bromopyridine, 30 mg of sodium tert-butoxide, 5.7 mg of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 7.7 mg of (R)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl. The mixture was stirred at 90°C for 8 h. For workup, the reaction mixture was filtered through a silica gel cartridge and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (method [RP1]). The trifluoroacetic acid salt of 4-{4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-[2-(pyridin-4-ylamino)benzyl]imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitrile **61** was obtained. Molecular weight 479.15 (free base) ($C_{25}H_{20}F_3N_5O_2$); retention time R_t = 1.41 min. [B]; MS (ESI): 480.13 (MH^+).

The compound of example **83**, 4-{3-[2-(6-methoxypyridin-3-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 509.16 ($C_{26}H_{22}F_3N_5O_3$); retention time R_t = 1.97 min. [B]; MS (ESI): 510.08 (MH^+)),

of example **84**, 4-(4,4-dimethyl-3-{2-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-3-trifluoromethylphenyl-amino]benzyl}-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 695.16 ($C_{31}H_{27}F_6N_5O_5S$); retention time R_t = 2.51 min. [B]; MS (ESI): 696.15 (MH^+)),

of example **85**, 4-{3-[2-(2-fluoro-4-trifluoromethoxyphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 580.13 ($C_{27}H_{19}F_7N_4O_3$); retention time R_t = 2.45 min. [B]; MS (ESI): 581.07 (MH^+)),

of example **86**, 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-(2-hydroxyethyl)benzenesulfonamide (molecular weight 601.16 ($C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$); retention time R_t = 2.17 min. [C]; MS (ESI): 602.24 (MH^+)),

of example **87**, methyl 2-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate (molecular weight 536.16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.44 min. [B]; MS (ESI): 527.10 (MH^+)),

of example **88**, methyl 3-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate (molecular weight 536.16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.25 min. [B]; MS (ESI): 537.11 (MH^+)),

of example **89**, dimethyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}isophthalate (molecular weight 594.17 ($C_{30}H_{25}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 2.33 min. [B]; MS (ESI): 595.13 (MH^+)),

of example **90**, methyl 5-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}pyridine-2-carboxylate (molecular weight 537.16 ($C_{27}H_{22}F_3N_5O_4$); retention time R_t = 1.76 min. [B]; MS (ESI): 538.08 (MH^+)),

of example **91**, 4-{4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-[2-(6-trifluoromethylpyridin-3-ylamino)benzyl]-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile trifluoroacetic acid salt (molecular weight 547.14 (free base) ($C_{26}H_{19}F_6N_5O_2$); retention time R_t = 2.18 min. [B]; MS (ESI): 548.06 (MH^+),

of example **96**, methyl 2-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-5-fluorobenzoate (molecular weight 554.15 ($C_{28}H_{22}F_4N_4O_4$); retention time R_t = 2.42 min. [B]; MS (ESI): 555.22 (MH^+),

of example **112**, 4-{4,4-dimethyl-3-[2-(4-nitrophenylamino)benzyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 523.14 ($C_{26}H_{20}F_3N_5O_4$); retention time R_t = 2.66 min. [C]; MS (ESI): 524.33 (MH^+),

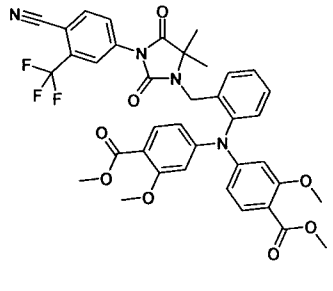
of example **113**, after acidic hydrolysis of the Schiff base, 4-{3-[2-(4-aminophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 493.17 ($C_{26}H_{22}F_3N_5O_2$); retention time R_t = 1.48 min. [B]; MS (ESI): 494.14 (MH^+),

of example **128**, 4-{4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-[2-(4-phenoxyphenylamino)benzyl]-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 570.18 ($C_{32}H_{25}F_3N_4O_3$); retention time R_t = 2.44 min. [B]; MS (ESI): 571.17 (MH^+),

of example **129**, methyl 5-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-methoxybenzoate (molecular weight 566.17 ($C_{29}H_{25}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 2.08 min. [B]; MS (ESI): 567.17 (MH^+),

of example **138**, ethyl (4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenoxy)acetate (molecular weight 580.19 ($C_{30}H_{27}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 2.19 min. [B]; MS (ESI): 581.14 (MH^+),

of example **140**, methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-methoxybenzoate (molecular weight 566.17 ($C_{29}H_{25}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 2.03 min. [B]; MS (ESI): 567.15 (MH^+),

of example **141**,  , (molecular weight 730.22 ($C_{38}H_{33}F_3N_4O_8$); retention time R_t = 2.19 min. [B]; MS (ESI): 731.19 (MH^+),

of example **142**, 4-{4,4-dimethyl-3-[2-(2-methyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-6-ylamino)benzyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 564.16 ($C_{29}H_{23}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 2.15 min. [B]; MS (ESI): 565.15 (MH^+),

of example **150**, dimethyl 2-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}terephthalate (molecular weight 594.17 ($C_{30}H_{25}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 2.29min. [B]; MS (ESI): 595.23 (MH^+),

of example **151**, 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-ethylbenzenesulfonamide (molecular weight 585.16 ($C_{28}H_{26}F_3N_5O_4S$); retention time R_t = 2.03min. [B]; MS (ESI): 586.25 (MH^+),

of example **152**, 3-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-[1-dimethylaminomethylidene]benzene-sulfonamide (molecular weight 612.17 ($C_{29}H_{27}F_3N_6O_4S$); retention time R_t = 1.97 min. [B]; MS (ESI): 613.27 (MH^+),

of example **179**, 4-{3-[2-(6-methoxypyridazin-3-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile salt with trifluoroacetic acid (free base: molecular weight 510.16 ($C_{25}H_{21}F_3N_6O_3$); retention time R_t = 1.45 min. [B]; MS (ESI): 511.30 (MH^+)),

of example **180**, 4-{3-[2-(2-methoxypyrimidin-5-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile salt with trifluoroacetic acid (free base: molecular weight 510.16 ($C_{25}H_{21}F_3N_6O_3$); retention time R_t = 1.94 min. [B]; MS (ESI): 511.31 (MH^+)),

of example **181**, 4-{4,4-dimethyl-3-[2-(3-methylpyridin-4-ylamino)benzyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile salt with trifluoroacetic acid (free base: molecular weight 493.17 ($C_{26}H_{22}F_3N_6O_2$); retention time R_t = 1.44 min. [B]; MS (ESI): 494.31 (MH^+)),

of example **199,** 4-{3-[2-(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-7-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 578.17 ($C_{30}H_{25}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 2.11 min. [B]; MS (ESI): 579.19 (MH^+)),

of example **200**, 4-{4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-[2-(3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-ylamino)benzyl]imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 534.15 ($C_{28}H_{21}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.47 min. [C]; MS (ESI): 535.26 (MH^+)),

of example **201**, 4-{4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-[2-(1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-ylamino)benzyl]imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 534.15 ($C_{28}H_{21}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.33 min. [B]; MS (ESI): 535.19 (MH^+)),

of example **202**, tert-butyl 6-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}naphthalene-2-carboxylate (molecular weight 628.22 ($C_{35}H_{31}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 3.27 min. [C]; MS (ESI): 629.50 (MH^+)),

of example **208**, 4-{3-[2-(2,4-di-tert-butoxypyrimidin-5-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 624.26 ($C_{32}H_{35}F_3N_6O_4$); retention time R_t = 1.92 min. [B]; MS (ESI): 625.39 (MH^+)),

of example **211**, tert-butyl 5-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-methoxybenzoate (molecular weight 608.22 ($C_{32}H_{31}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 2.37 min. [B]; MS (ESI): 553.22 (MH^+ - C_4H_8))

were obtained like the compound of example **61** by reacting compound **61.2** with

5-bromo-2-methoxypyridine (for **83**),

4-(4-bromo-2-trifluoromethylbenzenesulfonyl)morpholine (for **84**; prepared by reacting 4-bromo-2-trifluoromethylbenzenesulfonyl chloride with morpholine and potassium carbonate in acetonitrile at room temperature: ^{1}H NMR: 8.22, s, 1H; 8.15, d, 1H; 8.0, d, 1H; 3.65, m, 4H; 3.15, m, 4H),

1-bromo-2-fluoro-4-(trifluoromethoxy)benzene (for **85**),

4-bromo-N-(2-hydroxyethyl)benzenesulfonamide (for **86**),

methyl 2-bromobenzoate (for **87**),

methyl 3-bromobenzoate (for **88**),

dimethyl 4-bromoisophthalate (for **89**),

methyl 5-bromopyridine-2-carboxylate (for **90**),

5-bromo-2-trifluoromethylpyridine (for **91**),

methyl 2-bromo-5-fluorobenzoate (for **96**; the methyl ester was obtained by reacting 2-bromo-5-fluorobenzoic acid with methanol under catalysis with sulfuric acid: ^{1}H NMR: 7.8, m, 1H; 7.65, m, 1H; 7.4, m, 1H; 3.85, s, 3H),

1-bromo-4-nitrobenzene (for **112**),

(4-bromophenyl)[1-phenylmethylidene]amine (for **113**; the Schiff base was obtained by reacting 4-bromophenylamine with benzaldehyde: ^{1}H NMR: 8.65, s, 1H; 7.95, d, 2H; 7.61 – 7.5, m, 5H; 7.25, d, 2H),

1-bromo-4-phenoxybenzene (for **128**),

methyl 5-bromo-2-methoxybenzoate (for **129**),

ethyl (4-bromophenoxy)acetate (for **138**),

methyl 4-bromo-2-methoxybenzoate (for **140** and **141**),

6-bromo-2-methylbenzo[1,3]dioxin-4-one (for **142**),

dimethyl 2-bromoterephthalate (for **150**),

4-bromo-N-ethylbenzenesulfonamide (for **151**),

3-bromo-N-[1-dimethylaminomethylidene]benzenesulfonamide (prepared from 3-bromo-benzenesulfonamide with dimethylformamide dimethyl acetal (molecular weight 289.97 ($C_9H_{11}BrN_2O_2S$); retention time R_t = 1.64min. [B]; MS (ESI): 291.03/293.05 (MH^+)) analogously to the process as described below for the 4-bromo isomer **68.3**) for **152**),

3-chloro-6-methoxypyridazine (for **179**),

5-bromo-2-methoxypyrimidine (for **180**),

4-bromo-3-methylpyridine (for **181**),

7-bromo-2,2-dimethylbenzo[1,3]dioxin-4-one (for **199**),

6-bromo-3H-isobenzofuran-1-one (for **200**),

5-bromo-3H-isobenzofuran-1-one (for **201**),

tert-butyl 6-bromonaphthalene-2-carboxylate (prepared from the corresponding carboxylic acid by reacting thionyl chloride and the lithium salt of tert-butanol) (for **202**),

5-bromo-2,4-di-tert-butoxypyrimidine (for **208**),

tert-butyl 5-bromo-2-methoxybenzoate (for **211**; prepared from 5-bromo-2-methoxybenzoic acid by reacting thionyl chloride and the lithium salt of tert-butanol).

In analogous manner, the compounds of examples **260** (4-{3-[4-fluoro-2-(6-methoxypyridin-3-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile; molecular weight 527.15 ($C_{26}H_{21}F_4N_5O_3$); retention time R_t = 2.80 min. [D]; MS (ESI): 528.21 (MH^+)),

261 (4-{3-[4-fluoro-2-(2-methoxypyrimidin-5-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile; molecular weight 528.15 ($C_{25}H_{20}F_4N_6O_3$); retention time R_t = 2.66 min. [D]; MS (ESI): 529.23 (MH^+)),

263 (4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzenesulfonamide, molecular weight 575.12 ($C_{26}H_{21}F_4N_5O_4S$); retention time R_t = 2.54 min. [D]; MS (ESI): 576.20 (MH^+), by acidic hydrolysis of 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}-N-[1-dimethylaminomethylidene]benzenesulfonamide (**262**),

271 (4-{3-[2-(1H-benzimidazol-5-ylamino)-4-fluorobenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile (^{1}H NMR: 14.2, s, broad, 1H; 9.22, s, 1H; 8.35, d, 1H; 8.21, s, 1H; 8.13, s, 1H; 8.07, d, 1H; 7.71, d, 1H; 7.58, t, 1H; 7.23, m, 2H; 7.05, d, 1H; 6.85, t, 1H; 4.6, s, 2H; 1.4, s, 6H),

were obtained from the compound 4-[3-(2-amino-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile (**260.1**; see below for preparation) by reaction with

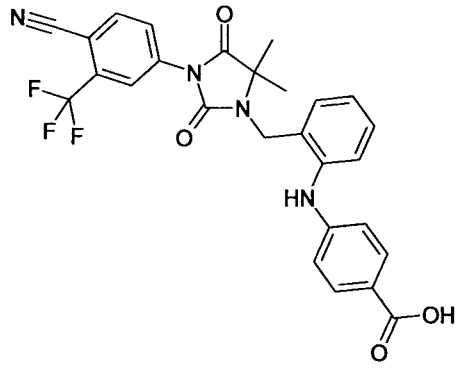
5-bromo-2-methoxypyridine (for **260**),

5-bromo-2-methoxypyrimidine (for **261**),

4-bromo-N-[1-dimethylaminomethylidene]benzenesulfonamide **68.3** (for **262** and **263**),

tert-butyl 5/6-bromobenzimidazole-1-carboxylate (for **271**; tert-butyl 5/6-bromobenzimidazole-1-carboxylate (**271.1**) was prepared by 4-dimethylaminopyridine-catalyzed reaction of 5-bromo-1H-benzimidazole with di-tert-butyl pyrocarbonate in acetonitrile, molecular weight 296.01 ($C_{12}H_{13}BrN_2O_2$); retention time R_t = 2.65 min. [E]; MS (ESI): 297.08 (MH^+)).

Example **62**: 4-{4,4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid



64 mg of the compound of example **60** were dissolved in 0.32 ml of dioxane (warm), admixed with 0.36 ml of concentrated hydrochloric acid and stirred at 75°C for 1 h. For workup, the reaction mixture was admixed with a little acetonitrile and purified by chromatography (method [RP1]). After freeze-drying, 4-{4,4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid **62** was obtained. Molecular weight 522.15 ($C_{27}H_{21}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 1.88 min. [B]; MS (ESI): 523.16 (MH^+).

In the same way, compounds **80, 92, 118, 119, 130, 131, 132, 133, 156, 159, 166 168 169 227 228 209, 210, 212** were obtained from their esters **72 82 115 117 124 123 126 125 192 194, 195, 193, 196, 225, 226, 202, 203, 211**:

80: 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-3-fluorobenzoic acid; ^{1}H NMR: 12.6, s, 1H; 8.32, d, 1H; 8.2, s (broad), 2H; 8.03, d, 1H; 7.6, m, 3H; 7.35, t, 1H; 7.25, m, 2H; 6.7, t, 1H; 4.58, s, 2H; 1.35, s, 6H.

92: (4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)acetic acid; molecular weight 536.16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 1.95 min. [B]; MS (ESI): 537.26 (MH^+).

118: 4-{2-[5,5-dimethyl-3-(4-methylsulfanyl-3-trifluoromethylphenyl)-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid; molecular weight 543.14 ($C_{27}H_{24}F_3N_3O_4S$); retention time R_t = 2.38 min. [C]; MS (ESI): 544,30 (MH^+).

119: 4-{2-[3-(4-methanesulfonyl-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid; molecular weight 575.13 ($C_{27}H_{24}F_3N_3O_6S$); retention time R_t = 2.17 min. [C]; MS (ESI): 576.13 (MH^+).

130: 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-methoxyphenylamino}benzoic acid; molecular weight 552.16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 1.91 min. [B]; MS (ESI): 553.15 (MH^+).

131: 4-{5-chloro-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid; molecular weight 556.11 ($C_{27}H_{20}ClF_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.00 min. [B]; MS (ESI): 556.11 (MH^+).

132: 4-{5-cyano-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid; molecular weight 547.14 ($C_{28}H_{20}F_3N_5O_4$); retention time R_t = 1.86 min. [B]; MS (ESI): 548.14 (MH^+).

133: 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoic acid; molecular weight 540.14 ($C_{27}H_{20}F_4N_4O_4$); retention time R_t = 1.96 min. [B]; MS (ESI): 541.14 (MH^+).

156: 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid; molecular weight 533.13 ($C_{26}H_{20}F_5N_3O_4$); retention time R_t = 2.00 min. [B]; MS (ESI): 534.25 (MH^+).

159: 4-{2-[3-(4-cyano-3-cyclopropylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoic acid; molecular weight 512.18 ($C_{29}H_{25}FN_4O_4$); retention time R_t = 1.94 min. [B]; MS (ESI): 513.24 (MH^+).

166: 4-{2-[3-(4-cyano-3-methylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoic acid; molecular weight 486.17 ($C_{27}H_{23}FN_4O_4$); retention time R_t = 1.85 min. [B]; MS (ESI): 487.31 (MH^+).

168: 4-{2-[3-(2-tert-butylpyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoic acid x HCl; molecular weight (free acid) 504.21 ($C_{28}H_{29}FN_4O_4$); retention time R_t = 1.50 min. [B]; MS (ESI): 505.18 (MH^+).

169: 4-{2-[3-(3-tert-butyl-4-cyanophenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoic acid; molecular weight 528.21 ($C_{30}H_{29}FN_4O_4$); retention time R_t = 2.06 min. [B]; MS (ESI): 529.16 (MH^+).

227: 4-{2-[3-(6-cyanobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoic acid; molecular weight 548.18 ($C_{32}H_{25}FN_4O_4$); retention time R_t = 1.96 min. [B]; MS (ESI): 549.23 (MH^+).

228: 4-{2-[3-(4'-chloro-6-cyanobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoic acid; molecular weight 582.14 ($C_{32}H_{24}ClFN_4O_4$); retention time R_t = 2.06 min. [B]; MS (ESI): 583.19 (MH^+).

209: 6-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}naphthalene-2-carboxylic acid; molecular weight 572.16 ($C_{31}H_{23}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.54 min. [C]; MS (ESI): 573.41 (MH^+).

210: 4'-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}biphenyl-4-carboxylic acid; molecular weight 598.18 ($C_{33}H_{25}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.52 min. [B]; MS (ES^-): 597.10 ($M-H^+$).

212: 5-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-methoxybenzoic acid; molecular weight 552.16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 1.94 min. [B]; MS (ESI): 553.23 (MH^+).

In the same way, except using hydrobromic acid in glacial acetic acid, the compounds **99**, **100**, **101**, **108** were obtained from their esters **87**, **88**, **89**, **96**:

99: 2-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid; molecular weight 522.15 ($C_{27}H_{21}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.12 min. [B]; MS (ESI): 523.11 (MH^+).

100: 3-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid; molecular weight 522.15 ($C_{27}H_{21}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 1.94 min. [B]; MS (ESI): 523.11 (MH^+).

101: 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}isophthalic acid; molecular weight 566.14 ($C_{28}H_{21}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 1.79 min. [B]; MS (ESI): 567.12 (MH^+).

108: 2-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-5-fluorobenzoic acid; molecular weight 540.14 ($C_{27}H_{20}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.12 min. [B]; MS (ESI): 541.22 (MH^+).

In the same way, compounds **102** and **103** were also obtained from the ester **90**, and compounds **105** and **107** from esters **104** and **106**:

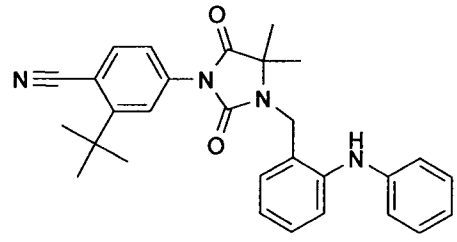
102: 5-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}pyridine-2-carboxylic acid; molecular weight 523.14 ($C_{26}H_{20}F_3N_5O_4$); retention time R_t = 1.52 min. [B]; MS (ESI): 524.09 (MH^+).

103: 5-{4-bromo-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}pyridine-2-carboxylic acid; molecular weight 601.05 ($C_{26}H_{19}BrF_3N_5O_4$); retention time R_t = 1.68 min. [B]; MS (ESI): 602.01 (MH^+).

105: 4-{3,5-dichloro-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid; molecular weight 590.07 ($C_{27}H_{19}Cl_2F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.18 min. [B]; MS (ESI): 591.12 (MH^+).

107: 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-trifluoromethylphenylamino}benzoic acid; molecular weight 590.13 ($C_{28}H_{20}F_6N_4O_4$); retention time R_t = 2.00 min. [B]; MS (ESI): 591.20 (MH^+).

Example **63**: 2-tert-Butyl-4-[4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-phenylaminobenzyl)imidazolidin-1-yl]benzonitrile



1) 2-tert-Butyl-4-nitrobenzonitrile **63.3**:

1.1 g of 2-tert-butyl-4-nitrophenylamine were dissolved in 5 ml of glacial acetic acid and admixed with 2 ml of 30% sulfuric acid with ice cooling. Within 30 minutes, 460 mg of sodium nitrite were added slowly at 0°C and the mixture was then stirred at 0°C for 5 h. The solution was filtered and added dropwise to a solution at 75°C of 1.9 g of potassium cyanide and 1.3 g of copper cyanide in 20 ml of water. The mixture was stirred at 75°C for another 1 h. The cooled reaction mixture was filtered off with suction and washed with water. The residue was stirred in methanol and filtered, and the filtrate was concentratred under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 80/20 n-heptane/ethyl acetate. **63.3** was obtained in 61% yield. ^{1}H NMR: 8.25-8.15, m, 3H; 1.51, s, 9H.

2) Preparation of 4-amino-2-tert-butylbenzonitrile **63.4**:

0.6 g of the compound of example **63.3** was suspended at room temperature in 19.4 ml of hydriodic acid (57%) and stirrred at 80°C for 4 h. The cooled reaction mixture was taken up in ethyl acetate and washed successively and cautiously with saturated sodium thiosulfate solution, saturated sodium hydrogencarbonate solution and saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 70/30 n-heptane/ethyl acetate. **63.4** was obtained in 88% yield.

Molecular weight 174.11 ($C_{11}H_{14}N_2$); retention time R_t = 1.89 min. [B]; MS (ESI): 175.22 (MH^+).

3) Preparation of 2-tert-butyl-4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)benzonitrile **63.1**:

To prepare compound **63.1**, the procedure may be according to process "A". To this end, a flask was initially charged with 2.5 ml of a 20% solution of phosgene in toluene under an argon atmosphere. 0.45 g of the compound of example **63.4** dissolved in 10 ml of acetonitrile was slowly added dropwise to this solution and then the mixture was stirred at 75°C for 90 minutes. The cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure, admixed with toluene and concentrated again. The residue was dissolved in 10 ml of dry tetrahydrofuran and the solution was admixed with 0.36 g of methyl 2-amino-2-methylpropionate hydrochloride. 0.5 ml of triethylamine was slowly added to this mixture which was then stirred at room temperature for 2 h. After adding 2.4 ml of concentrated hydrochloric acid, the mixture was stirred under reflux for 2 h. For workup, the cooled reaction mixture was admixed cautiously with saturated sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 70/30 n-heptane/ethyl acetate. Compound **63.1** was obtained in 76% yield. Molecular weight 285.14 ($C_{16}H_{19}N_3O_2$); retention time R_t = 1.88 min. [B]; MS (ES^-): 284.50 ($(M-H)^+$).

4) Preparation of 4-[3-(2-bromobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-tert-butylbenzonitrile **63.2**:

Compound **63.2** was prepared as described for example **6.2**, by reacting compound **63.1** with 2-bromobenzyl bromide. 4-[3-(2-Bromobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-tert-butylbenzonitrile was obtained in a yield of 98%. Molecular weight 453.10 ($C_{23}H_{24}Br_3N_3O_2$); retention time R_t = 2.65 min. [B]; MS (ESI): 454.38 (MH^+).

5) Preparation of 2-tert-butyl-4-[4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-phenylaminobenzyl)-imidazolidin-1-yl]benzonitrile **63**:

The further reaction with aniline to give the compound of example **63** was effected as described for example **1**, stage 3. 2-tert-Butyl-4-[4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-phenyl-aminobenzyl)imidazolidin-1-yl]benzonitrile **63** was obtained. Molecular weight 466.23 ($C_{29}H_{30}N_4O_2$); retention time R_t = 3.09 min. [C]; MS (ESI): 467.29 (MH^+).

The compound of example **64**, 2-tert-butyl-4-{3-[2-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}benzonitrile (molecular weight 502.21 ($C_{29}H_{28}F_2N_4O_2$); retention time R_t = 2.81 min. [B]; MS (ESI): 503.45 (MH^+)),
was obtained analogously to the compound of example **63** by reacting the compound **63.2** with 2,4-difluoroaniline.

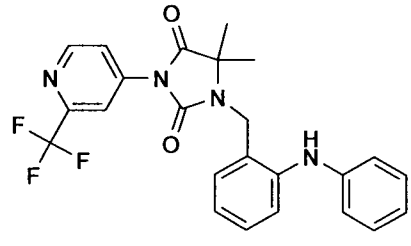
The compound of example **157**, methyl 4-{2-[3-(3-tert-butyl-4-cyanophenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate was obtained in an analogous manner. To this end, **63.1** was reacted with 2-bromo-1-bromomethyl-4-fluorobenzene to give 4-[3-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-tert-butylbenzonitrile (**157.2**; molecular weight 471.09 ($C_{23}H_{23}BrFN_3O_2$); retention time R_t = 2.31 min. [B]; MS (ESI): 472.24 (MH^+)). The reaction of methyl 4-aminobenzoate with

157.2 under conditions as described above gave rise to the compound of example **157**; molecular weight 542.23 ($C_{31}H_{31}FN_4O_4$); retention time R_t = 2.31 min. [B]; MS (ESI): 543.31 (MH^+).

In an analogous manner, reaction of **157.2** with tert-butyl 4-aminobenzoate afforded compound **196** (tert-butyl 4-{2-[3-(3-tert-butyl-4-cyanophenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate; molecular weight 584.27 ($C_{34}H_{37}FN_4O_4$); retention time R_t = 2.60 min. [B]; MS (ESI): 529.18 (MH^+ - C_4H_8)).

In an analogous manner, reaction of **157.2** with 2,4-difluoroaniline afforded compounds **221** (2-tert-butyl-4-{3-[2-(2,4-difluorophenylamino)-4-fluorobenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}benzonitrile; molecular weight 520.20 ($C_{29}H_{27}F_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.80 min. [B]; MS (ESI): 521.23 (MH^+)).

Example **65**: 5,5-Dimethyl-1-(2-phenylaminobenzyl)-3-(2-trifluoromethylpyridin-4-yl)imidazolidine-2,4-dione



1) 2-(Trifluoromethyl)pyridine N-oxide **65.3**:

5.1 g (35 mmol) of trifluoromethylpyridine were dissolved at room temperature in 100 ml of dry dichloromethane, admixed with 17.3 g of m-chloroperbenzoic acid and stirred at room temperature for 72 h. Thereafter, the mixture was admixed with 1 N sodium hydroxide solution and extracted four times with dichloromethane; the combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and

concentrated under reduced pressure. The crude product was taken up in water, stirred and filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. **65.3** was obtained in 47% yield. ^{1}H NMR: 8.46, d, 1H; 7.96, d, 1H; 7.7, m, 1H; 7.5, m, 1H.

2) 4-Nitro-2-trifluoromethylpyridine N-oxide **65.4**:

2.66 g of the compound of example **65.3** were initially charged in 8.5 ml of concentrated sulfuric acid at 0°C; subsequently, at 0°C, the nitrating acid (13.3 ml of fuming nitric acid and 8.5 ml of concentrated sulfuric acid) was slowly added dropwise. Subsequently, the reaction mixture was stirred at 120°C for 4 h. The reaction mixture was cooled and poured onto ice-water and neutralized cautiously with potassium carbonate. The mixture was extracted with dichloromethane, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 70/30 n-heptane/ethyl acetate. Compound **65.4** was obtained in 26% yield. ^{1}H NMR: 8.69, d, 1H; 8.59, d, 1H; 8.5, m, 1H.

3) 2-Trifluoromethylpyridin-4-ylamine **65.5**:

0.86 g of the compound of example 65.4 was dissolved at room temperature in 50 ml of dry ethanol and admixed under argon with 88 mg of palladium/carbon (10%) catalyst, and hydrogenated at room temperature and 5 bar for 3 h. The reaction mixture was filtered with suction through a depth filter and washed with ethanol, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 95/5 dichloromethane/methanol. Compound **65.5** was obtained in 88% yield. ^{1}H NMR: 8.10, d, 1H; 6.9, s, 1H; 6.65, d, 1H; 6.52, s, 2H.

4) Methyl 2-methyl-2-[3-(2-trifluoromethylpyridin-4-yl)ureido]propionate **65.6**:

3.8 ml of a solution of phosgene in toluene (20%) were initially charged under argon. At 75°C, 0.58 g of compound **65.5** dissolved in 20 ml of dry acetonitrile was slowly added dropwise; the mixture was then stirred at 80°C for 4 h. The mixture was repeatedly concentrated with toluene under reduced pressure. The residue was dissolved in 20 ml of dry tetrahydrofuran and admixed with 0.55 g of methyl amino-isobutyrate hydrochloride. 0.76 ml of triethylamine was slowly added dropwise to this mixture which was then stirred at room temperature for 4 h and then left to stand overnight. The reaction mixture was admixed with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 95/5 dichloromethane/methanol. The urea **65.6** was obtained in 59% yield. Molecular weight 305.09 ($C_{12}H_{14}F_3N_3O_3$); retention time R_t = 1.66 min. [B]; MS (ESI): 306.44 (MH^+).

5) 5,5-Dimethyl-3-(2-trifluoromethylpyridin-4-yl)imidazolidine-2,4-dione **65.1**:

0.52 g of compound **65.6** was dissolved at room temperature in 15 ml of dry tetrahydrofuran, admixed with 1.7 ml of concentrated hydrochloric acid and stirred at 80°C for 4 h. The mixture was cooled, taken up in ethyl acetate and washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 95/5 dichloromethane/methanol. Compound **65.1** was obtained in quantitative yield. Molecular weight 273.07 ($C_{11}H_{10}F_3N_3O_2$); retention time R_t = 1.62 min. [B]; MS (ESI): 274.33 (MH^+).

6) 1-(2-Bromobenzyl)-5,5-dimethyl-3-(2-trifluoromethylpyridin-4-yl)imidazolidine-2,4-dione **65.2**:

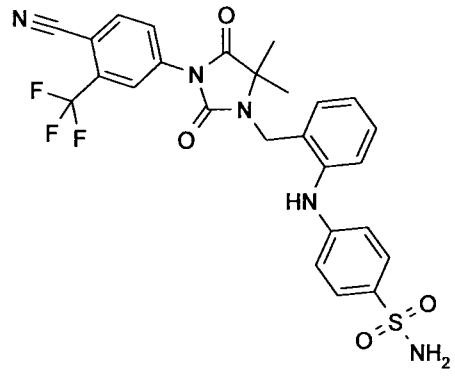
0.18 g of compound **65.1** was dissolved at room temperature in 10 ml of dry acetonitrile, admixed with 0.18 g of 2-bromobenzyl bromide and 0.24 g of cesium carbonate and stirred at room temperature for 4 h and then left to stand overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was taken up in water and extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. **65.2** was obtained in 89% yield. Molecular weight 441.03 ($C_{18}H_{15}BrF_3N_3O_2$); retention time R_t = 2.45 min. [B]; MS (ESI): 442.29 (MH^+).

7) 5,5-Dimethyl-1-(2-phenylaminobenzyl)-3-(2-trifluoromethylpyridin-4-yl)-imidazolidine-2,4-dione **65**:

The further reaction with aniline to give the compound of example **65** was effected as described for example **1**, stage 3. 5,5-Dimethyl-1-(2-phenylaminobenzyl)-3-(2-trifluoromethylpyridin-4-yl)imidazolidine-2,4-dione **65** was obtained. Molecular weight 454.16 ($C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$); retention time R_t = 2.25 min. [B]; MS (ESI): 455.19 (MH^+).

The compound of example **66**, 1-[2-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-5,5-dimethyl-3-(2-trifluoromethylpyridin-4-yl)imidazolidine-2,4-dione (molecular weight 490.14 ($C_{24}H_{19}F_5N_4O_2$); retention time R_t = 2.27 min. [B]; MS (ESI): 491.16 (MH^+)), was obtained analogously to the compound of example **65** by reacting compound **65.2** with 2,4-difluoroaniline.

Example **68**: 5,5-4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzenesulfonamide



1) Alternative synthesis of 4-[3-(2-aminobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile **61.2**:

The compound of example **61.2** can also be prepared by another route according to process "A":

a) tert-Butyl (2-bromomethylphenyl)carbamate **68.1**:

1.3 g of tert-butyl (2-hydroxymethylphenyl)carbamate were dissolved in 20 ml of dichloromethane; at 5°C, a solution of 630 mg of phosphorus tribromide in 5 ml of DCM was then added dropwise. The reaction mixture was subsequently stirred at 5°C for 2 h. For workup, the mixture was admixed cautiously with solid sodium hydrogencarbonate and 1 ml of water, stirred at 5°C for 30 min, filtered through a cartridge and concentrated under reduced pressure. tert-Butyl (2-bromomethylphenyl)carbamate was obtained in a 67% yield. ^{1}H NMR: 8.71, s, 1H; 7.45, d, 1H; 7.42, d, 1H; 7.3, t, 1H; 7.1, t, 1H; 4.78, 2, 2H; 1.45, s, 9H.

b) tert-Butyl {2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenyl}carbamate **68.2**:

1.1 g of 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitrile **1.1** and 1.1 g of compound **68.1** were dissolved in 11 ml of dry acetonitrile, admixed with 1.5 g of cesium carbonate and stirred at room temperature for 5 h. For workup, the reaction mixture was admixed with water and extracted by shaking with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (method [RP2]). The fractions comprising the desired product were freed of acetonitrile by distillation; the aqueous residue was neutralized with saturated sodium hydrogencarbonate solution, extracted by shaking with dichloromethane, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. tert-Butyl {2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenyl}carbamate **68.2** was obtained. ^{1}H NMR: 8.81, s, 1H; 8.25, d, 1H; 8.23, s, 1H; 8.08, d, 1H; 7.41, d, 1H; 7.3, d, 1H; 7.22, t, 1H; 7.12, t, 1H; 4.55, s, 2H; 1.45, s, 9H; 1.35, s, 6H.

c) 4-[3-(2-Aminobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile hydrochloride (salt of **61.2**):

0.369 g of compound **68.2** were dissolved in 3.7 ml of ethyl acetate and admixed with 1.47 ml of a 2 molar solution of HCl in diethyl ether, and stirred at room temperature for 24 h. 4 equivalents in each case of ethereal HCl solution were added twice more and the solution was left to stand for 24 h each time. For workup, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in acetonitrile/water and freeze-dried. 4-[3-(2-Aminobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-

trifluoromethylbenzonitrile hydrochloride was obtained in quantitative yield. Molecular weight (free base) 402.13 ($C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$); retention time R_t = 1.59 min. [B]; MS (ESI): 403.14 (MH^+).

2) Preparation of 4-bromo-N-[1-dimethylaminomethylidene]benzenesulfonamide **68.3**: 0.325 g of 4-bromobenzenesulfonamide was admixed with 0.82 g of dimethylformamide dimethyl acetal in 1.6 ml of dry dimethylformamide and stirred at room temperature for 90 min. For workup, the reaction mixture was admixed with 10 ml of water, and the precipitate was filtered off with suction, filtered and dried under reduced pressure. 4-Bromo-N-[1-dimethylaminomethylidene]benzenesulfonamide was obtained in a yield of 85%. Molecular weight 289.97 ($C_9H_{11}BrN_2O_2S$); retention time R_t = 1.3 min. [B]; MS (ESI): 290.96 (MH^+).

3) Preparation of 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-[1-dimethylaminomethylidene]-benzenesulfonamide **68.4**:

Analogously to the procedure as described for example **61**, the free base from **68.1.c** was reacted with compound **68.3**. 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-[1-dimethylamino-methylidene]benzenesulfonamide was obtained in a yield of 94%. Molecular weight 612.17 ($C_{29}H_{27}F_3N_6O_4S$); retention time R_t = 2.37 min. [C]; MS (ESI): 613.24 (MH^+).

4) 5,5-4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzenesulfonamide **68**:

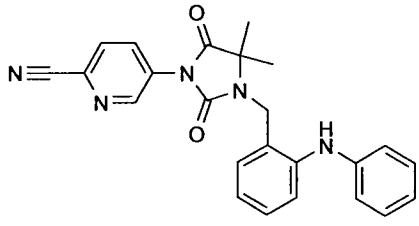
0.143 g of compound 68.4 was dissolved in 2.3 ml of ethanol, admixed with 1.15 ml of concentrated hydrochloric acid and stirred under reflux for 2 h. The cooled reaction mixture was neutralized cautiously with solid sodium hydrogencarbonate and concentrated under reduced pressure. The residue was admixed with water and extracted by shaking three times with ethyl acetate, and the organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (method [RP1]). 5,5-4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenyl-amino}benzenesulfonamide was obtained in 64% yield. Molecular weight 557.13 ($C_{26}H_{22}F_3N_5O_4S$); retention time R_t = 1.85 min. [B]; MS (ESI): 558.28 (MH^+).

Compound **81** (4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-3-fluorobenzenesulfonamide (molecular weight 575.12 ($C_{26}H_{21}F_4N_5O_4S$); retention time R_t = 1.87 min. [B]; MS (ESI): 576.11 (MH^+)) was obtained by the process just described via 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-[1-dimethylaminomethylidene]-3-fluorobenzenesulfonamide **81.1**, molecular weight 630.16 ($C_{29}H_{26}F_4N_6O_4S$); retention time R_t = 1.92 min. [B]; MS (ESI): 631.11 (MH^+), which had been obtained from 4-bromo-N-[1-dimethylaminomethylidene]-3-fluorobenzenesulfonamide **81.2** and the free base from **68.1.c**.

Compound **98** 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2,5-difluorobenzenesulfonamide (molecular weight 593.11 ($C_{26}H_{20}F_5N_5O_4S$); retention time R_t = 1.88 min. [B]; MS (ESI): 594.18 (MH^+)) was obtained by the process just described via 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-[1-dimethylamino-

methylidene]-2,5-difluorobenzenesulfonamide **98.1**, molecular weight 648.15 ($C_{29}H_{25}F_5N_6O_4S$); retention time R_t = 1.95 min. [B]; MS (ESI): 649.08 (MH^+), which had been obtained from 4-bromo-N-[1-dimethylaminomethylidene]-2,5-difluorobenzene-sulfonamide **98.2** and the free base from **68.1.c**.

Example **69**: 5,5-4-{5-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-phenylaminobenzyl)imidazolidin-1-yl]pyridine-2-carbonitrile



1) Preparation of methyl 2-[3-(6-cyanopyridin-3-yl)ureido]-2-methylpropionate **69.3**:

3.8 ml of a solution of phosgene in toluene (20%) was initially charged under argon; at 75°C, 0.43 g of 5-amino-2-cyanopyridine in 20 ml of dry acetonitrile was slowly added dropwise and then the mixture was stirred at 80°C for 4 h. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure, admixed with toluene and concentrated again under reduced pressure. The residue was dissolved in 20 ml of dry tetrahydrofuran and admixed with 0.55 g of 2-amino-2-methylpropionate hydrochloride; with stirring, 0.76 ml of triethylamine were slowly added dropwise and the mixture was then stirred at room temperature for 8 h. For workup, the mixture was admixed with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Methyl 2-[3-(6-cyanopyridin-3-yl)ureido]-2-methylpropionate was obtained in quantitative yield. Molecular weight 262.10 ($C_{12}H_{14}N_4O_3$); retention time R_t = 1.6 min. [B]; MS (ESI): 263.49 (MH^+).

2) Preparation of 5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)pyridine-2-carbonitrile **69.1**:

0.94 g of the urea **69.3** was dissolved at room temperature in 20 ml of dry tetrahydrofuran, admixed with 3.6 ml of concentrated hydrochloric acid and stirred at 80°C for 3 h. The cooled reaction mixture was taken up in ethyl acetate and washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was stirred with methyl tert-butyl ether, filtered off with suction, washed and dried. 5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)pyridine-2-carbonitrile was obtained in a yield of 52%. Molecular weight 230.08 ($C_{11}H_{10}N_4O_2$); retention time R_t = 1.31 min. [B]; MS (ESI): 231.24 (MH^+),

3) Preparation of 5-[3-(2-bromobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-pyridine-2-carbonitrile **69.2**:

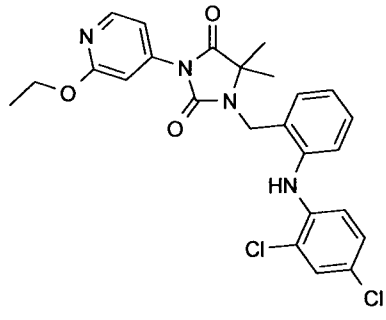
Compound **69.2** was obtained as described for example **1**, stage 2 by reaction of **69.1** with 1-bromo-2-bromomethylbenzene. Molecular weight 398.03 ($C_{18}H_{15}BrN_4O_2$); retention time R_t = 2.24 min. [B]; MS (ESI): 399.32 (MH^+).

4) 5,5-4-{5-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-phenylaminobenzyl)imidazolidin-1-yl]-pyridine-2-carbonitrile **69**:

The compound of example **69**, molecular weight 411.16 ($C_{24}H_{21}N_5O_2$); retention time R_t = 2.04 min. [B]; MS (ESI): 412.37 (MH^+), was obtained analogously to the compound of example **1**, stage 3 by reaction with aniline.

The compound of example **70**, 5-{3-[2-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}pyridine-2-carbonitrile (molecular weight 447.37 ($C_{24}H_{19}F_2N_5O_2$); retention time R_t = 2.07 min. [B]; MS (ESI): 448,40 (MH^+)),
was obtained analogously to the compound of **69** by reacting compound **69.2** with 2,4-difluoroaniline.

Example **71**: 5,5-1-[2-(2,4-Dichlorophenylamino)benzyl]-3-(2-ethoxypyridin-4-yl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione



1) Preparation of tert-butyl 2-[3-(2-ethoxypyridin-4-yl)ureido]-2-methylpropionate **71.3**: When, as described in the preparation of **69.3**, 2-ethoxy-4-aminopyridine was used instead of 5-amino-2-cyanopyridine and the tert-butyl ester instead of the methyl ester of 2-amino-2-methylpropionic acid, tert-butyl 2-[3-(2-ethoxypyridin-4-yl)ureido]-2-methylpropionate was obtained. Molecular weight 323.18 ($C_{16}H_{25}N_3O_4$); retention time R_t = 1.28 min. [B]; MS (ESI): 324.16 (MH^+).

2) Preparation of 3-(2-ethoxypyridin-4-yl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione **71.1**: Under conditions as described for the preparation of **69.1**, compound **71.1** was also obtained. Molecular weight 249.11 ($C_{12}H_{15}N_3O_3$); retention time R_t = 1.06 min. [B]; MS (ESI): 250.08 (MH^+).

3) Preparation of 1-(2-bromobenzyl)-3-(2-ethoxypyridin-4-yl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione **71.2**:

Compound **71.2** was obtained as described for example **1**, stage 2 by reaction of **71.1** with 1-bromo-2-bromomethylbenzene. Molecular weight 417.06 ($C_{19}H_{20}BrN_3O_3$); retention time R_t = 21.97 min. [B]; MS (ESI): 418.10 (MH^+).

4) 5,5-1-[2-(2,4-Dichlorophenylamino)benzyl]-3-(2-ethoxypyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione **71**:

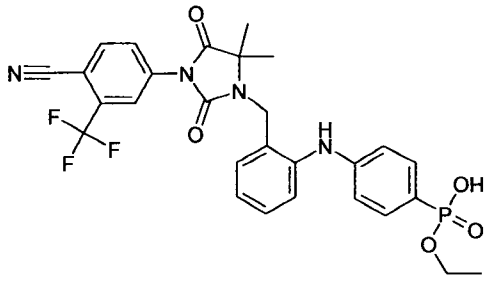
The compound of example **71**, molecular weight 498.12 ($C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_3$); retention time R_t = 2.84 min. [B]; MS (ESI): 499.40 (MH^+), was obtained analogously to the compound of example **1**, stage 3 by reaction with 2,4-dichloroaniline.

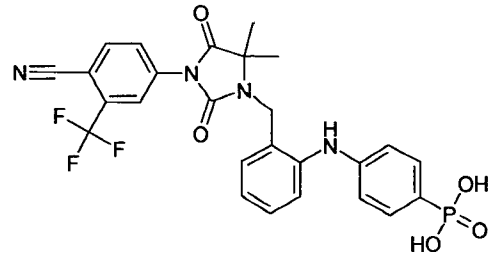
Example **93** and **94**:

Monoethyl (4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)phosphonate **93**

and

(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)phosphonic acid **94**



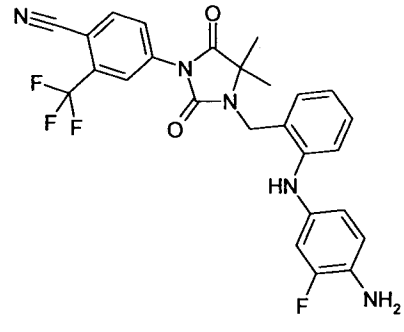


0.17 g of the compound of example **79** was dissolved at room temperature in 3 ml of dry dioxane, admixed with 0.23 ml of concentrated hydrochloric acid and stirred at 80°C for 4 h. Thereafter, another 0.43 ml of concentrated hydrochloric acid was added and the mixture was stirred at 80°C for a further 8 h. The cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (method [RP1]). The monoester **93** and the phosphonic acid **94** were obtained.

93: Molecular weight 586.15 ($C_{28}H_{26}F_3N_4O_5P$); retention time R_t = 1.75 min. [B]; MS (ESI): 587.10 (MH^+).

94: Molecular weight 558.12 ($C_{26}H_{22}F_3N_4O_5P$); retention time R_t = 1.92 min. [C]; MS (ESI): 559.26 (MH^+).

Example **95**: 4-{3-[2-(4-Amino-3-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile



1) Preparation of N'-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine **95.1**:

5 g of 2-fluoro-4-nitroaniline were dissolved in 35 ml of dry dimethylformamide, admixed at room temperature with 19.90 g of dimethylformamide dimethyl acetal and stirred for 90 min. For workup, 250 ml of water were added to the reaction mixture, and the precipitate was filtered off with suction, washed with water and dried. N'-(2-Fluoro-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine was obtained in a yield of 85%.

Molecular weight 211.07 ($C_9H_{10}FN_3O_2$); retention time R_t = 0.49 min. [B]; MS (ESI): 212.03 (MH^+).

2) Preparation of N'-(4-amino-2-fluorophenyl)-N,N-dimethylformamidine **95.2**:

5.37 g of compound **95.1** were dissolved in 110 ml of methanol. 747 mg of Raney nickel were added, and then the mixture was hydrogenated at 5 bar until the hydrogen uptake had ended. For workup, the catalyst was filtered off and the filtrate was largely concentrated under reduced pressure. The product was precipitated by adding water, filtered and washed with a little water. The filtrate was extracted repeatedly with a mixture of 4:1 dichloromethane and isopropanol. The extract was concentrated under reduced pressure and dried. N'-(4-Amino-2-fluorophenyl)-N,N-dimethylformamidine was obtained in 83% yield. Molecular weight 181.10 ($C_9H_{12}FN_3$); retention time R_t = 0.15 min. [B]; MS (ESI): 182.10 (MH^+).

3) Preparation of N'-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-fluorophenyl)-N,N-dimethylformamidine **95.3**:

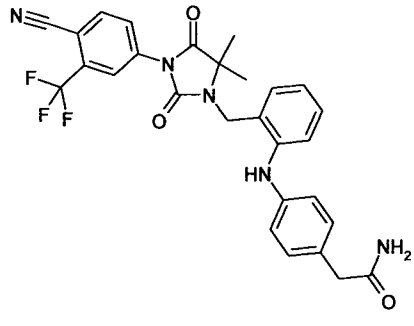
The further reaction of compound **95.2** with compound **1.2** to give the compound of example **95.3** was effected as described for example **1**, stage 3. N'-(4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenyl-amino}-2-fluorophenyl)-N,N-dimethylformamidine was obtained. Molecular weight 566.20 ($C_{29}H_{26}F_4N_6O_2$); retention time R_t = 1.55 min. [B]; MS (ESI): 567.10 (MH^+).

4) 4-{3-[2-(4-Amino-3-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile **95**:

520 mg of compound **95.3** were dissolved in a mixture of tert-butanol/water (10 ml), admixed with 30 mg of palladium hydroxide and hydrogenated at 60°C and 6 bar. 4-{3-[2-(4-Amino-3-fluorophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile was obtained.

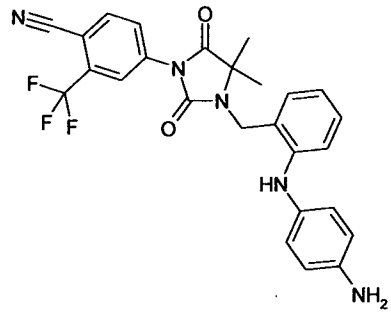
Molecular weight 511.16 ($C_{26}H_{21}F_4N_5O_2$); retention time R_t = 1.58 min. [B]; MS (ESI): 512.26 (MH^+).

Example **97**: 2-(4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)acetamide:



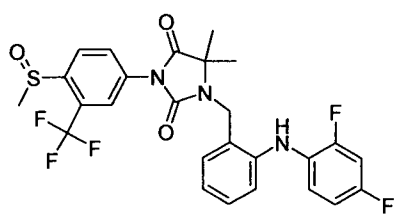
265 mg of compound **78** were dissolved in 0.56 ml of glacial acetic acid and admixed with 0.44 ml of hydrobromic acid (33% in acetic acid). The mixture was stirred at 75°C for 2 h, and the next day at 100°C for a further 8 h. The cooled solution was admixed with water, concentrated under reduced pressure and purified by chromatography (method [RP1]). **97** was obtained in 42% yield. Molecular weight 535.18 ($C_{28}H_{24}F_3N_5O_3$); retention time R_t = 2.18 min. [C]; MS (ESI): 536.21 (MH^+).

Example **113**: 4-{3-[2-(4-Aminophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile

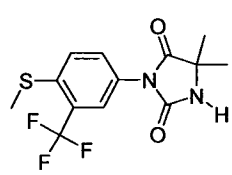


can be obtained not only via the hydrolysis of the corresponding benzylidene compound (as described above), but also by reduction of the nitro compound **112** with Raney nickel and hydrogen in a mixture of methanol and dichloromethane. ^{1}H NMR: 8.35, d, 1H; 8.8.24, s, 1H; 8.07, d, 1H; 7.33, d, 1H; 7.08, t, 1H; 6.96, s, 1H; 6.83, s, 1H; 6.79, d, 2H; 6.72, t, 1H; 6.57, d, 2H; 4.8, s, 2H; 4.59, s, 2H; 1.41, s, 6H.

Example **114**: 1-[2-(2,4-Difluorophenylamino)benzyl]-3-(4-methanesulfinyl-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione



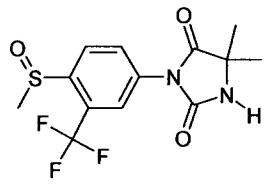
1) Preparation of 5,5-dimethyl-3-(4-methylsulfanyl-3-trifluoromethylphenyl)-imidazolidine-2,4-dione (**114.1**):



Compound **114.1** can be prepared by process "A". To this end, 1.04 g of 4-methylsulfanyl-3-trifluoromethylphenylamine were dissolved in 25 ml of dry acetonitrile. This solution was added dropwise with stirring to a 20% solution, heated to 70°C, of phosgene in toluene, and then stirred at 80°C for 2 h. The cooled reaction

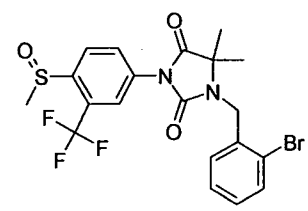
solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was taken up with toluene and concentrated again under reduced pressure. Finally, the residue was dissolved in 25 ml of dry tetrahydrofuran and the solution was admixed with stirring with 0.88 g of tert-butyl 2-amino-2-methylpropionate hydrochloride. 1.05 ml of triethylamine were slowly added dropwise to the reaction mixture which was then stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was admixed with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. tert-Butyl 2-methyl-2-[3-(4-methylsulfanyl-3-trifluoromethylphenyl)ureido]propionate (molecular weight 392.13 ($C_{17}H_{23}F_3N_2O_3S$); retention time R_t = 2.40 min. [B]; MS (ESI): 337.26 (MH^+ - C_4H_8)) was obtained. The urea was dissolved in 20 ml of tetrahydrofuran, admixed with 4.9 ml of concentrated hydrochloric acid and stirred at 80°C for 2 h. The cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was admixed with ethyl acetate and water. The organic phase was removed, washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution and then with water, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 96/4 dichloromethane/methanol. 21.2 g (90% yield) of 5,5-dimethyl-3-(4-methylsulfanyl-3-trifluoromethylphenyl)imidazolidin-2,4-dione **114.1** were obtained. Molecular weight 318.06 ($C_{13}H_{13}F_3N_2O_2S$); retention time R_t = 1.93 min. [B]; MS (ES^-): 317.07 ($M-H^+$).

2) Preparation of 3-(4-methanesulfinyl-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione (**114.1a**):



470 mg of sodium periodate were dissolved in 5 ml of water and admixed slowly with 640 mg of **114.1**, dissolved in 10 ml of tetrahydrofuran, with ice bath cooling. The mixture was stirred at room temperature overnight. Another 210 mg of sodium periodate were added and the mixture was stirred for a further 8 h. Thereafter, the reaction mixture was admixed with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The chromatographic purification (silica gel; 96/4 dichloro-methane/methanol) afforded 3-(4-methanesulfinyl-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**114.1a**). Molecular weight 334.05 ($C_{13}H_{13}F_3N_2O_3S$); retention time R_t = 1.69 min. [B]; MS (ES$^-$): 335.19 ($M\text{-}H^+$).

3) Preparation of 1-(2-bromobenzyl)-3-(4-methanesulfinyl-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**114.2**):

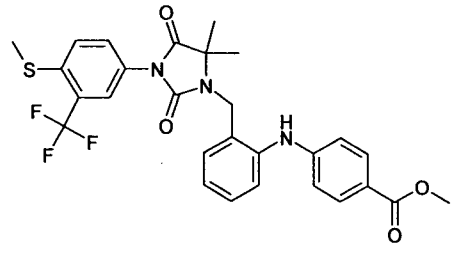


Compound **114.2** was prepared by the method as described for compound **1.2**. To this end, **114.1a** was reacted with 2-bromobenzyl bromide in acetonitrile with potassium carbonate. 1-(2-Bromobenzyl)-3-(4-methanesulfinyl-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione with the molecular weight of 502.01 ($C_{20}H_{18}BrF_3N_2O_3S$); retention time R_t = 2.24 min. [B]; MS (ESI): 503.21 (MH^+) was obtained.

4) Preparation of 1-[2-(2,4-difluorophenylamino)benzyl]-3-(4-methanesulfinyl-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**114**):

The reaction of **114.2** with 2,4-difluoroaniline under conditions as described for the preparation of compound **1** afforded **114**. Molecular weight 551.13 ($C_{26}H_{22}F_5N_3O_3S$); retention time R_t = 2.06 min. [B]; MS (ESI): 552.17 (MH^+).

Example **115**: Methyl 4-{2-[5,5-dimethyl-3-(4-methylsulfanyl-3-trifluoromethylphenyl)-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate



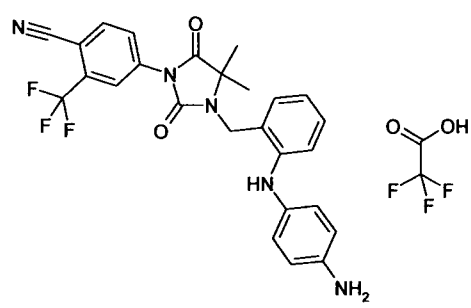
The reaction of **114.1** with 2-bromobenzyl bromide afforded 1-(2-bromobenzyl)-5,5-dimethyl-3-(4-methylsulfanyl-3-trifluoromethylphenyl)imidazolidine-2,4-dione (**115.2**). The further reaction with methyl 4-aminobenzoate under conditions as described for the preparation of compound **1** afforded methyl 4-{2-[5,5-dimethyl-3-(4-methylsulfanyl-3-trifluoromethylphenyl)-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate; molecular weight 557.15 ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_4S$); retention time R_t = 2.22 min. [B]; MS (ESI): 558.21 (MH^+).

In an analogous manner, **116** (methyl 4-{2-[3-(4-methanesulfinyl-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate) was obtained from **114.2** with methyl 4-aminobenzoate; molecular weight 573.15 ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_5S$); retention time R_t = 1.91 min. [B]; MS (ESI): 574.19 (MH^+).

The compound of example **117**, methyl 4-{2-[3-(4-methanesulfonyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate (molecular weight 589.14 ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_6S$); retention time R_t = 2.47 min. [C]; MS (ESI): 590.06 (MH^+)) was obtained by reaction of methyl 4-aminobenzoate ester with 1-(2-bromobenzyl)-3-(4-methanesulfonyl-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**117.2**). **117.2** was obtainable by reaction of 2-bromobenzyl bromide with 3-(4-methanesulfonyl-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**117.1**).

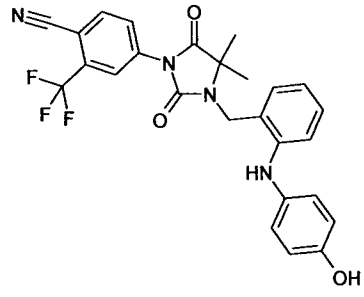
117.1 (^{1}H NMR: 8.8, s, 1H; 8.37, d, 1H; 8.2, s, 1H; 5.1, d, 1H; 3.32, s, 3H; 1.42, s, 6H) was obtained from **114.1** by oxidation with meta-chloroperbenzoic acid.

Example **121**: 4-{3-[2-(4-Aminophenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile · trifluoroacetic acid:



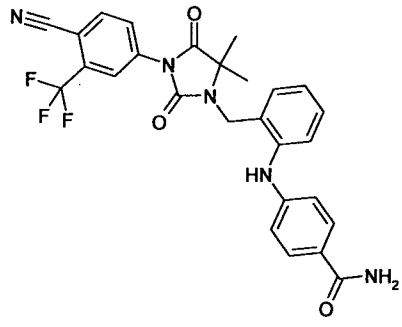
The trifluoroacetic acid salt **121** was obtained by reaction of the free amine **113** with trifluoroacetic acid in acetonitrile. ^{1}H NMR: 9.3, s (broad), 2H; 8.35, d, 1H; 8.21, s, 1H; 8.05, d, 1H; 7.8, s, 1H; 7.5, d, 1H; 7.28, t, 1H; 7.2, d, 1H; 7.12, d, 2H; 7.08, t, 1H; 6.9, d, 2H; 4.56, s, 2H; 1.35, s, 6H.

Example **135**: 4-{3-[2-(4-Hydroxyphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile:

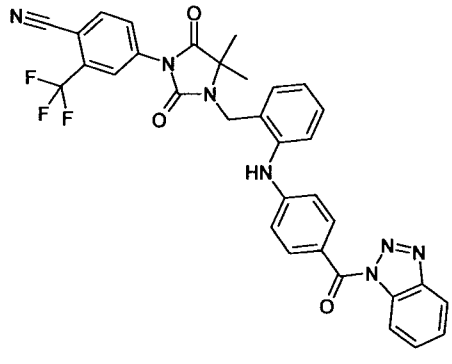


110 mg of compound **127** were dissolved in 3.3 ml of dry dichloromethane and admixed dropwise at -10°C with 1.025 ml of boron trichloride solution (1 molar in xylene) with stirring. The mixture was stirred at -10°C for 2 h, then warmed to 0°C and stirred at 0°C for a further hour. Another 5 equivalents of boron trichloride solution were added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. Finally, another 5 equivalents of boron trifluoride solution were added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for another hour. The reaction mixture was admixed with 1.1 ml of methanol, stirred for 30 min and then concentrated three times with methanol under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (method [RP1]) and afforded 4-{3-[2-(4-hydroxyphenylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile. Molecular weight 494.15 ($C_{26}H_{21}F_3N_4O_3$); retention time R_t = 2.50 min. [C]; MS (ESI): 495.33 (MH^+).

Example **136**: 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzamide:



1) Preparation of 4-(3-{2-[4-(benzotriazole-1-carbonyl)phenylamino]benzyl}-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethylbenzonitrile **136.1**:



550.2 mg of the acid **62**, 207.7 mg of 1-methanesulfonyl-1H-benzotriazole (A. R. Katritzky et al.: J. Org. Chem. **2005**, *70*, 9191-9197) and 0.205 ml of triethylamine were dissolved in 5.5 ml of dry tetrahydrofuran and stirred at reflux temperature for 6 hours. One further equivalent of benzotriazole derivative and triethylamine was added and the mixture was stirred at reflux temperature overnight. The next day, the cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure, taken up with 10 ml of dichloromethane and extracted by shaking twice with water, and the organic phase was removed, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel; 1/9 to 1/2 n-heptane/ethyl acetate). 4-(3-{2-[4-(Benzotriazole-1-carbonyl)phenylamino]benzyl}-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethylbenzonitrile was obtained.

Molecular weight 623.18 ($C_{33}H_{24}F_3N_7O_3$); retention time R_t = 2.75 min. [B]; MS (ES^-): 622.14 ($M-H^+$).

2) Preparation of 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzamide **136**:

430.3 mg of compound **136.1** were dissolved in 2.5 ml of dry tetrahydrofuran and admixed with 0.2 ml of a solution of ammonia in tetrahydrofuran (7 N in methanol). The solution stood at room temperature for 3 days, and was then concentrated under reduced pressure and purified by chromatography (method [RP1]). 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenyl-amino}benzamide **136** was obtained. Molecular weight 521.16 ($C_{27}H_{22}F_3N_5O_3$); retention time R_t = 1.75 min. [B]; MS (ESI): 522.19 (MH^+).

The compounds of examples **137**, 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)benzamide (molecular weight 595.20 ($C_{30}H_{28}F_3N_5O_5$); retention time R_t = 1.64 min. [B]; MS (ESI): 596.22 (MH^+)),

149, 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-(2-hydroxyethyl)benzamide (molecular weight 565.19 ($C_{29}H_{26}F_3N_5O_4$); retention time R_t = 1.74 min. [B]; MS (ESI): 566.27 (MH^+)),

161, N-carbamoylmethyl-4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzamide (molecular weight 578.18 ($C_{29}H_{25}F_3N_6O_4$); retention time R_t = 1.69 min. [B]; MS (ESI): 579.16 (MH^+)),

162, tert-butyl 2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoylamino)-2-methylpropionate (molecular weight 663.26 ($C_{35}H_{36}F_3N_5O_5$); retention time R_t = 2.26 min. [B]; MS (ESI): 664.39 (MH^+)),

163, 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{2-[4-(piperidine-1-carbonyl)phenylamino]benzyl}-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethylbenzonitrile (molecular weight 589.62 ($C_{32}H_{30}F_3N_5O_3$); retention time R_t = 2.14 min. [B]; MS (ESI): 590.18 (MH^+)),

were obtained as described for **136** from **136.1** by reaction with

2-aminopropane-1,3-diol (for **137**),

2-aminoethanol (for **149**),

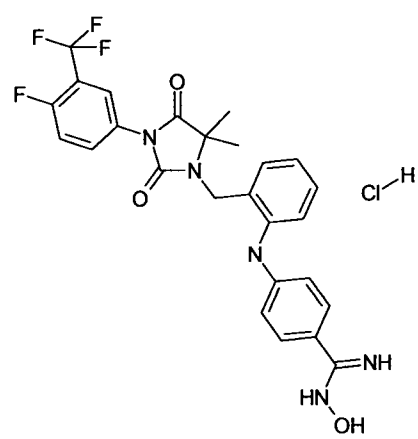
2-aminoacetamide (for **161**),

tert-butyl 2-amino-2-methylpropionate (for **162**),

piperidine (for **163**)

and diisopropylethylamine.

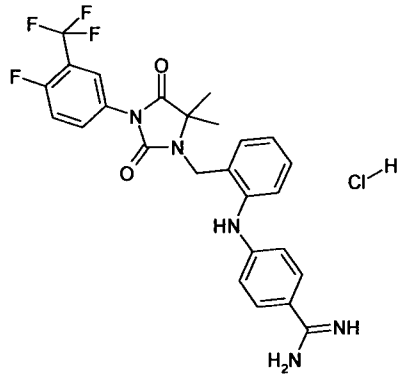
Example **143**: 4-{2-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-hydroxybenzamidine hydrochloride:



250 mg of the compound of example **134** were dissolved in 2.5 ml of ethanol and admixed successively with 70 mg of hydroxylamine hydrochloride and 102 mg of

triethylamine. The mixture was stirred at 65° C for 2 h. For workup, the reaction mixture was admixed with water and extracted by shaking twice with ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulfate and purified by chromatography (method [RP1]). The product-containing fractions were freeze-dried, dissolved in a little ethyl acetate and acidified with 2 N hydrochloric acid in ether. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in a mixture of water and acetonitrile and freeze-dried again. The hydrochloride of 4-{2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-hydroxybenzamidine was obtained, molecular weight 29.17 ($C_{26}H_{23}F_4N_5O_3$); retention time R_t = 1.51 min. [B]; MS (ESI): 530.13 (MH^+).

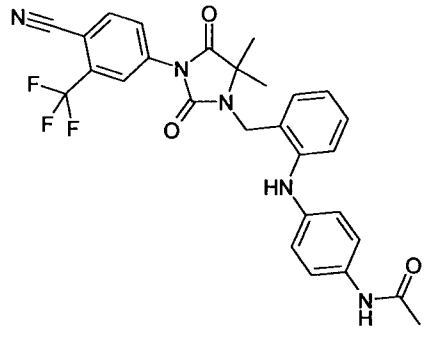
Example **144**: 4-{2-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzamidine hydrochloride:



The compound of example **144** was obtained from **134** after conversion to the imidate and reaction with ammonia and subsequent reaction with hydrochloric acid. Free base: Molecular weight 513.17 ($C_{26}H_{23}F_4N_5O_2$); retention time R_t = 1.52 min. [B]; MS (ESI): 514.24 (MH^+).

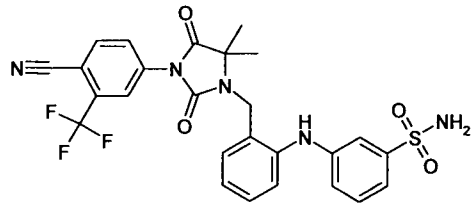
Alternatively, compound **144** can be obtained by hydrogenation of **143** under pressure (5 bar, 10% Pd on activated carbon, methanol, 20 h).

Example **148**: N-(4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)acetamide:



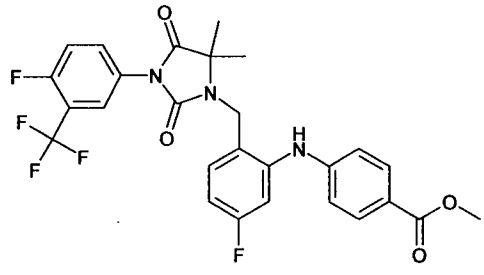
The compound of example **148** was obtained by reaction of **113** with acetyl chloride and sodium hydrogencarbonate in acetonitrile. Molecular weight 535.18 ($C_{28}H_{24}F_3N_5O_3$); retention time R_t = 1.92 min. [B]; MS (ESI): 536.27 (MH^+).

Example **153**: 3-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzenesulfonamide:

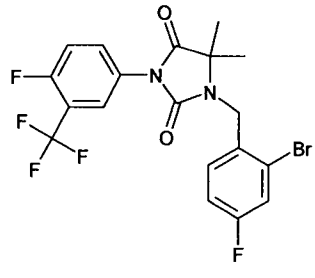


The compound of example **153** was prepared as described for example **68** by eliminating the dimethylaminomethylidene protecting group with hydrochloric acid. 3-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzenesulfonamide was obtained (molecular weight 557.13 ($C_{26}H_{22}F_3N_5O_4S$); retention time R_t = 1.91 min. [B]; MS (ESI): 558.26 (MH^+)).

Example **154**: Methyl 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate:



1) Preparation of 1-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione **154.2**:



The title compound was prepared by reacting **23.1** with 2-bromo-1-bromomethyl-4-fluorobenzene under conditions as described above for **1.2**. ^{1}H NMR: 7.98, m, 1H; 7.9, m, 1H; 7.7 – 7.6, m, 3H; 7.26, m, 1H; 4.6, s, 2H; 1.4, s, 6H.

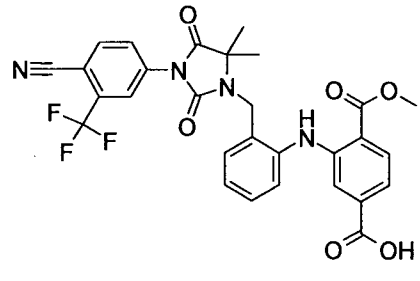
2) Preparation of methyl 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate **154**:

The further reaction of **154.2** with methyl 4-aminobenzoate was effected under conditions as described above for the preparation of example **1**, stage 3. **154** with the molecular weight of 547.15 ($C_{27}H_{22}F_5N_3O_4$) was obtained; retention time R_t = 2.27 min. [B]; MS (ESI): 548.26 (MH^+).

The compound of example **192**, tert-butyl 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate was obtained in an analogous manner using tert-butyl 4-aminobenzoate. Molecular weight 589.20 ($C_{30}H_{28}F_5N_3O_4$); retention time R_t = 2.56 min. [B]; MS (ESI): 534.23 (MH^+ - C_4H_8).

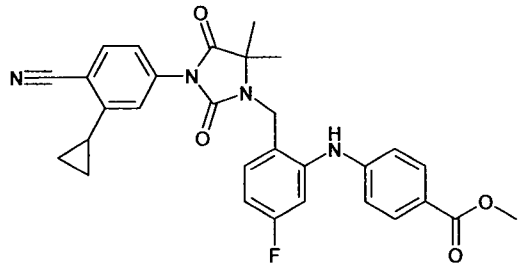
The compound of example **247**, methyl 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-methoxybenzoate was obtained in an analogous manner using methyl 5-bromo-2-methoxybenzoate. Molecular weight 577.16 ($C_{28}H_{24}F_5N_3O_5$); retention time R_t = 2.21 min. [B]; MS (ESI): 578.17 (MH^+).

Example **155**: 1-Methyl 2-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}terephthalate:

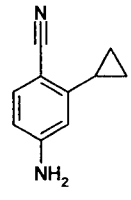


0.2 g of compound **150** was dissolved at room temperature in 5 ml of dry dioxane, admixed with 0.25 ml of hydrobromic acid (62%) and stirred at 80°C for 30 h. The cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography (method [RP1]). The monomethyl ester 1-methyl 2-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenyl-amino}terephthalate was obtained. ^{1}H NMR: 13.15, s, 1H; 9.2, s, 1H; 8.25, d, 1H; 8.17, s, 1H; 8.05, d, 1H; 7.97, d, 1H; 7.62, d, 1H; 7.4, m, 3H; 7.28, m, 2H, 4.6, s, 2H; 3.8, s, 3H; 1.35, s, 6H.

Example **158**: Methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-cyclopropylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate:

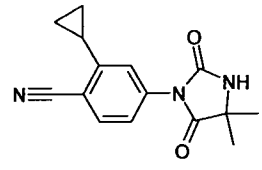


1) Preparation of 4-amino-2-cyclopropylbenzonitrile (**158.3**):



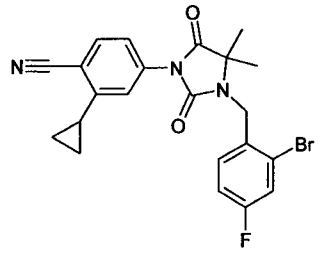
269 mg of palladium acetate were added under an argon atmosphere to a suspension of 916 mg of 2-chloro-4-aminobenzonitrile, 773 mg of cyclopropylboronic acid, 5.094 g of potassium phosphate and 673 mg of tricyclohexylphosphine in a mixture of 10.5 ml of toluene and 1.74 ml of water. The mixture was stirred at 80°C overnight. The cooled reaction mixture was admixed with water and ethyl acetate and filtered, and the filtrate was extracted three times with a mixture of ethyl acetate with toluene. The organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (method [PR1]) and afforded 4-amino-2-cyclopropylbenzonitrile. ^{1}H NMR: 7.3, d, 1H; 6.4, d, 1H; 6.1, d, 1H; 4.0, s (broad), 2H; 2.0, m, 1H; 1.0, m, 2H; 0.65, m, 2H.

2) Preparation of 2-cyclopropyl-4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)benzonitrile (**158.1**):



Compound **158.1** was prepared by the process as described for **1.1** by reaction of **158.3** with tert-butyl 2-amino-2-methylpropionate hydrochloride and phosgene (solution in toluene). Molecular weight 269.11 ($C_{15}H_{15}N_3O_2$); retention time R_t = 1.43 min. [B]; MS (ESI): 270.18 (MH^+).

3) Preparation of 4-[3-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-cyclopropylbenzonitrile (**158.2**):



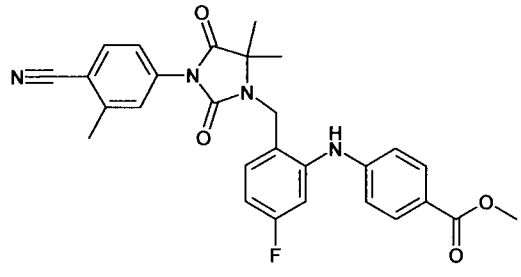
Under conditions as described for the preparation of **1.2**, compound **158.1** was reacted with 2-bromo-1-bromomethyl-4-fluorobenzene and afforded **158.2**. Molecular weight 455.06 ($C_{22}H_{19}BrFN_3O_2$); retention time R_t = 2.15 min. [B]; MS (ESI): 456.02 (MH^+).

4) Preparation of methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-cyclopropylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate (**158**):

The further reaction of **158.2** with methyl 4-aminobenzoate was effected under conditions as described above for the preparation of example **1**, stage 3. **158** with the molecular weight of 526.20 ($C_{30}H_{27}F_4N_4O_4$) was obtained; retention time R_t = 2.19 min. [B]; MS (ESI): 527.28 (MH^+).

The compound of example **194** (tert-butyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-cyclopropylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate was obtained in an analogous manner by reaction of **158.2** with tert-butyl 4-aminobenzoate. Molecular weight 568.24 ($C_{33}H_{33}FN_4O_4$); retention time R_t = 2.49 min. [B]; MS (ESI): 513.26 (MH^+- C_4H_8).

Example **160**: Methyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-methylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate:

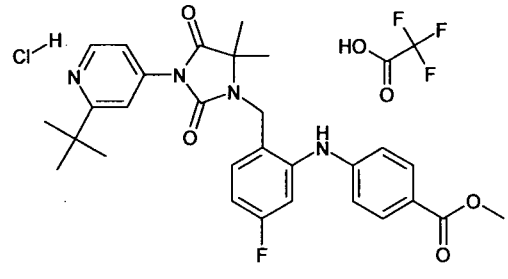


In the synthesis of the compound of example **160**, the procedure was as in the preparation of the compound of example **158**: 2-methyl-4-nitrobenzonitrile was reduced with hydriodic acid (analogously to the procedure for the synthesis of compound **63.4**) to 4-amino-2-methylbenzonitrile (**160.3**; ^{1}H NMR: 7.3, d, 1H; 6.48, s, 1H; 6.42, d, 1H; 6.02, s, 2H; 227, s, 3H). The aniline **160.3** was converted with standard methods using tert-butyl 2-amino-2-methylpropionate hydrochloride and phosgene (solution in toluene) to compound **160.1** (4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-2-methylbenzonitrile; ^{1}H NMR: 8.7, s, 1H; 7.88, d, 1H; 7.55, s, 1H; 7.44, d, 1H; 1.4, s, 3H), which was in turn reacted with 2-bromo-1-bromomethyl-4-fluorobenzene to give **160.2** (4-[3-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-2-methylbenzonitrile; molecular weight 429.04 ($C_{20}H_{17}BrFN_3O_2$); retention time R_t = 2.08 min. [B]; MS (ESI): 430.05 (MH^+)). The reaction of **160.2**

with methyl 4-aminobenzoate gave the title compound **160**. Molecular weight 500.18 ($C_{28}H_{25}FN_4O_4$); retention time R_t = 2.14 min. [B]; MS (ESI): 501.23 (MH^+).

The compound of example **195** (tert-butyl 4-{2-[3-(4-cyano-3-methylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate) was obtained in an analogous manner by reacting **160.2** with tert-butyl 4-aminobenzoate. Molecular weight 542.23 ($C_{31}H_{31}FN_4O_4$); retention time R_t = 2.40 min. [B]; MS (ESI): 487.21 (MH^+- C_4H_8).

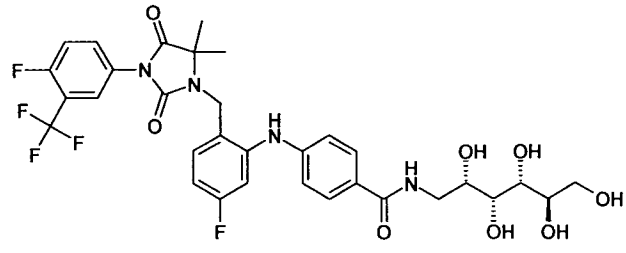
Example **167**: Methyl 4-{2-[3-(2-tert-butylpyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate · HCl · trifluoroacetic acid:



The compound of example **167** was obtained via the sequence of 2-tert-butylpyridin-4-ylamine → 3-(2-tert-butylpyridin-4-yl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione **167.1** (molecular weight 261.14 ($C_{14}H_{19}N_3O_2$); retention time R_t = 0.91 min. [B]; MS (ESI): 262.19 (MH^+)) → 1-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-3-(2-tert-butylpyridin-4-yl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione **167.2** (molecular weight 447.09 ($C_{21}H_{23}BrFN_3O_2$); retention time R_t = 1.59 min. [B]; MS (ESI): 448.07 (MH^+)) → methyl 4-{2-[3-(2-tert-butylpyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate · HCl · trifluoroacetic acid **167** (free base: molecular weight 518.23 ($C_{29}H_{31}FN_4O_4$); retention time R_t = 1.68 min. [B]; MS (ESI): 519.18 (MH^+)).

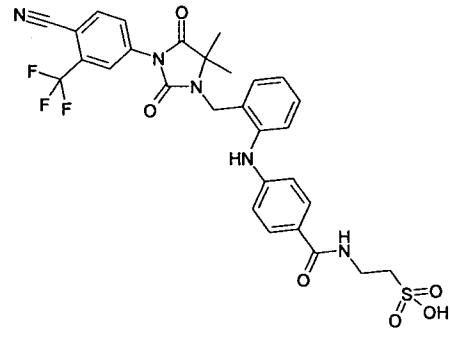
The compound of example **193**, the tert-butyl ester corresponding to compound **167**, was prepared in an analogous manner using tert-butyl 4-aminobenzoate. Molecular weight 560.27 ($C_{32}H_{37}FN_4O_4$); retention time R_t = 1.94 min. [B]; MS (ESI): 561.35 (MH^+).

Example **170**: 4-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)benzamide:



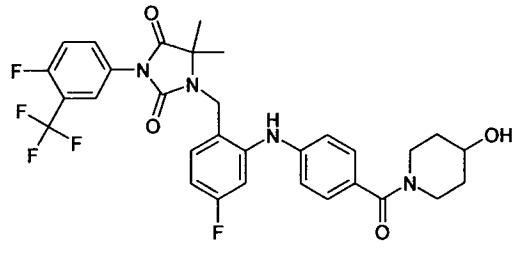
The compound of example **170** was prepared by reacting **156** with N-(3-dimethyl-aminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride, 1-hydroxybenzotriazole, ethyl-diisopropylamine and D-glucamine in dimethylformamide. 4-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl-methyl]phenylamino}-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)benzamide was obtained; molecular weight 696.22 ($C_{32}H_{33}F_5N_4O_8$); retention time R_t = 1.86 min. [C]; MS (ESI): 697.33 (MH^+).

Example **164**: 2-(4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoylamino)ethanesulfonic acid:



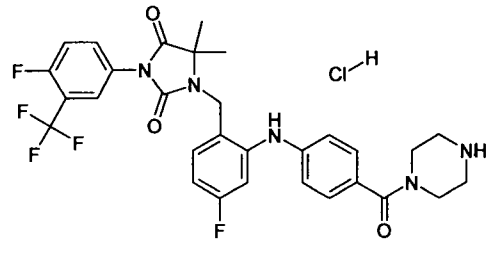
In an analogous manner, except using the compound of example **62** and taurine, the compound of example **164**, 2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoylamino)ethanesulfonic acid (molecular weight 629.15 ($C_{29}H_{26}F_3N_5O_6S$); retention time R_t = 1.63 min. [B]; MS (ESI): 630.25 (MH^+)), was obtained.

Example **171**: 1-{4-Fluoro-2-[4-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)phenylamino]benzyl}-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione:



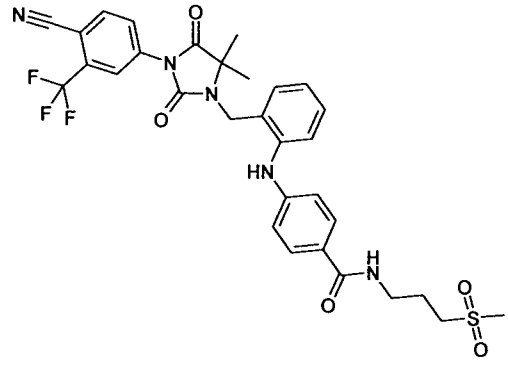
In an analogous manner and using the compound of example **156** with piperidin-4-ol, the compound of example **171**, 1-{4-fluoro-2-[4-(4-hydroxypiperidin-1-carbonyl)phenylamino]benzyl}-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (molecular weight 616.21 ($C_{31}H_{29}F_5N_4O_4$); retention time R_t = 2.18 min. [C]; MS (ESI): 617.24 (MH^+)), was obtained.

Example **172**: 1-{4-Fluoro-2-[4-(piperazine-1-carbonyl)phenylamino]benzyl}-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione, salt with hydrochloric acid:



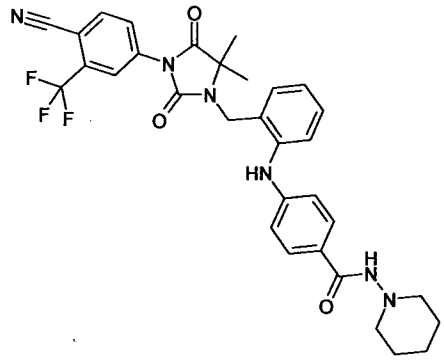
The compound of example **172** was prepared as described for **170**, with the difference that the amine component used, instead of D-glucamine, was piperazine, and the amide was subsequently converted to the hydrochloride with hydrochloric acid in dioxane. Molecular weight (free base) 601.21 ($C_{30}H_{28}F_5N_5O_3$); retention time R_t = 1.71 min. [C]; MS (ESI): 602.25 (MH^+).

Example **173**: 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-(3-methanesulfonyl-propyl)benzamide:



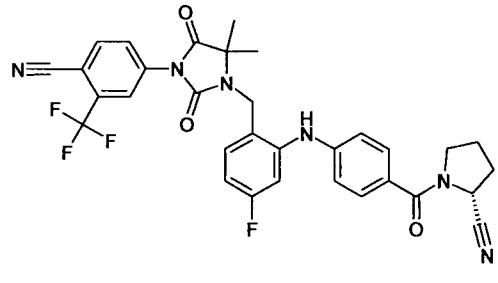
In an analogous manner and using the compound of example **62** and 3-methane-sulfonylpropylamine, the compound of example **173**, 4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoro-methylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-(3-methanesulfonylpropyl)benzamide (molecular weight 641.19 ($C_{31}H_{30}F_3N_5O_5S$); retention time R_t = 1.79 min. [B]; MS (ESI): 642.18 (MH^+)), was prepared.

Example **174**: 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-N-piperidin-1-ylbenzamide:



100 mg of the compound of example **62** were dissolved in 2.5 ml of dimethylformamide and admixed successively with 45.9 mg of N-(3-dimethylamino-propyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride, 36.6 mg of 1-hydroxybenzotriazole and 30.9 mg of ethyldiisopropylamine, and stirred at room temperature for 30 minutes. Thereafter, 0.031 ml of N-aminopiperidine was added and the mixture was stirred for a further 6 h. For workup, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography (method [RP1]). 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenyl-amino}-N-piperidin-1-ylbenzamide was obtained; molecular weight 604.24 ($C_{32}H_{31}F_3N_6O_3$); retention time R_t = 1.60 min. [B]; MS (ESI): 605.24 (MH^+).

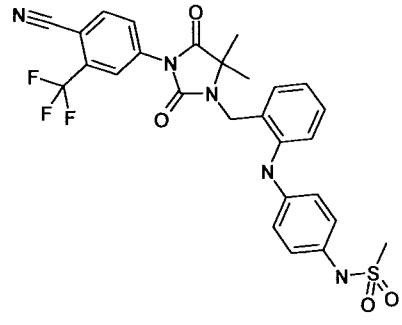
Example **237**: (R)-1-(4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoyl)pyrrolidine-2-carbonitrile:



In an analogous manner, except using the compound of example **133** and (R)-pyrrolidine-2-carbonitrile, the compound of example **237**, (R)-1-(4-{2-[3-(4-

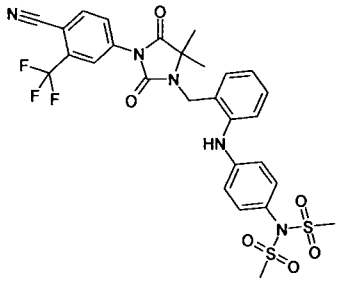
cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoyl)pyrrolidine-2-carbonitrile (molecular weight 618.20 ($C_{32}H_{26}F_4N_6O_3$); retention time R_t = 2.01 min. [B]; MS (ESI): 619.22 (MH^+)), was prepared.

Example **175**: N-(4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)methanesulfonamide:



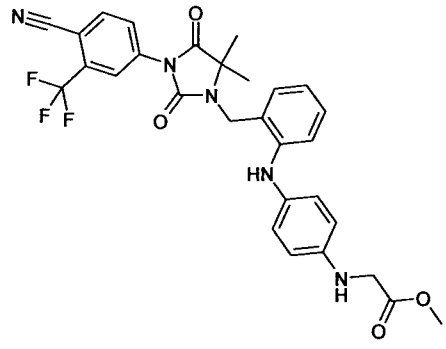
The compound of example **175** was obtained by reacting **113** with methanesulfonyl chloride and sodium hydrogencarbonate in acetonitrile. Molecular weight 571.15 ($C_{27}H_{24}F_3N_5O_4S$); retention time R_t = 1.95 min. [B]; MS (ESI): 572.24 (MH^+).

As a further reaction product, the compound of example **176**,



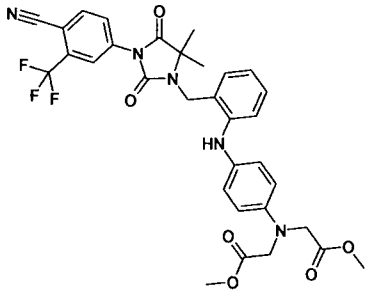
, was obtained. Molecular weight 649.12 ($C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S_2$); retention time R_t = 2.06 min. [B]; MS (ESI): 650.26 (MH^+).

Example **177**: Methyl (4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenylamino)acetate:



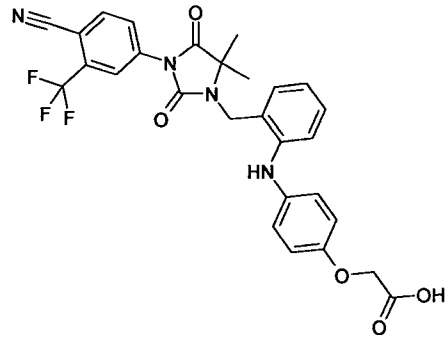
The compound of example **177** was obtained by reacting **113** with methyl bromo-acetate and sodium hydrogencarbonate in acetonitrile. Molecular weight 565.19 ($C_{29}H_{26}F_3N_5O_4$); retention time R_t = 1.96 min. [B]; MS (ESI): 566.29 (MH^+).

As a further reaction product, the compound of example **178**, methyl [(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl-methyl]phenylamino}phenyl)methoxycarbonylmethylamino]acetate



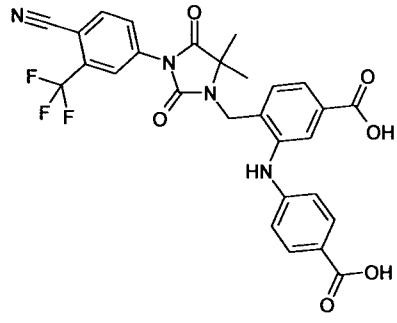
, was obtained. Molecular weight 637.21 ($C_{32}H_{30}F_3N_5O_6$); retention time R_t = 2.14 min. [B]; MS (ESI): 638.31 (MH^+).

Example **182**: (4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenoxy)acetic acid:

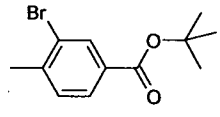


The compound of example **182** was obtained by reacting **191** with 4 N hydrochloric acid in dioxane. Molecular weight 552.16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 1.93 min. [B]; MS (ESI): 553.17 (MH^+).

Example **183**: 3-(4-Carboxyphenylamino)-4-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]benzoic acid:

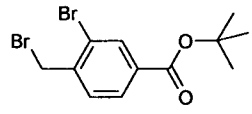


1) Preparation of tert-butyl 3-bromo-4-methylbenzoate (**183.1**):



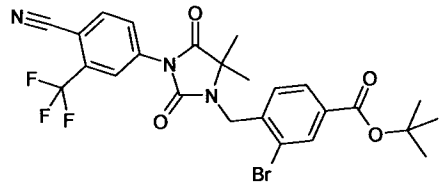
2 g of 3-bromo-4-methylbenzoic acid were suspended in 9.4 g of thionyl chloride and stirred at 60°C for 2 h. The cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure, taken up in 20 ml of acetonitrile, admixed with 887 mg of lithium tert-butoxide and stirred at room temperature for 20 h. For workup, the reaction mixture was admixed with ethyl acetate and water. The organic phase was removed, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel; n-heptane) and afforded tert-butyl 3-bromo-4-methylbenzoate. ^{1}H NMR: 8.0, s, 1H; 7.8, d, 1H; 7.5, d, 1H; 2.4, s, 3H; 1.55, s, 9H.

2) Preparation of tert-butyl 3-bromo-4-bromomethylbenzoate (**183.2**):



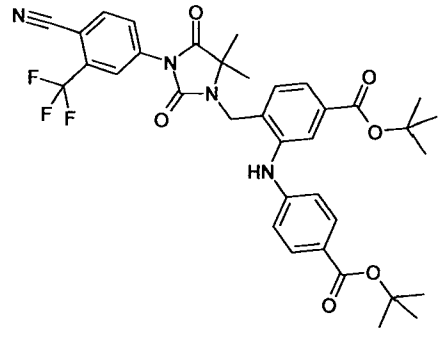
The free-radical bromination of compound **183.1** with N-bromosuccinimide and dibenzoyl peroxide in chlorobenzene at 120°C afforded **183.2**, tert-butyl 3-bromo-4-bromomethylbenzoate. ^{1}H NMR: 8.06, s, 1H; 7.9, d, 1H; 7.75, d, 1H; 4.78, s, 2H; 1.55, s, 9H.

3) Preparation of tert-butyl 3-bromo-4-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]benzoate (**183.3**):



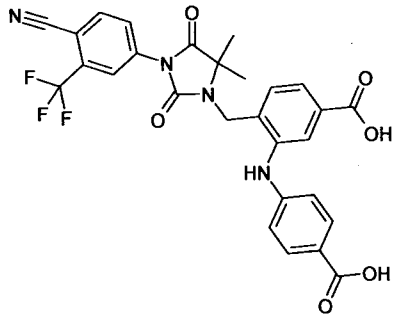
Under conditions as described for the preparation of the compound of Example **6.2,** compound **1.1** was reacted with **183.2** to give **183.3**. ^{1}H NMR: 8.35, d, 1H; 8.25, s, 1H; 8.1, d, 1H; 8.09, s, 1H; 7.88, d, 1H; 7.7, d, 2H; 4.69, s, 2H; 1.55, s, 9H; 1.43, s, 6H.

4) Preparation of tert-butyl 3-(4-tert-butoxycarbonylphenylamino)-4-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]benzoate (**214**):



Under conditions as described above for the preparation of compound **126**, **214** was obtained by reaction of **183.3** with tert-butyl 4-aminobenzoate. Molecular weight 678.26 ($C_{36}H_{37}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 2.62 min. [B]; MS (ESI): 623.20 (MH^+ - C_4H_8).

5) 3-(4-Carboxyphenylamino)-4-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]benzoic acid **183**:



The ester cleavage of **214** to form **183** was undertaken as described above for Example **62**. **183**: molecular weight 566.14 ($C_{28}H_{21}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 1.69 min. [B]; MS (ESI): 567.17 (MH^+).

The compounds of Examples **185**, **220**, **187**, **188** and **189** were prepared in a similar sequence:

185: 4-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-3-(4-trifluoromethylphenylamino)benzoic acid (molecular weight 590.13 ($C_{28}H_{20}F_6N_4O_4$); retention time R_t = 2.04 min. [B]; MS (ESI): 591.15 (MH^+) via the sequence of **183.3** → tert-butyl 4-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-3-(4-trifluoromethylphenylamino)benzoate (**215**, molecular weight 646.20 ($C_{32}H_{28}F_6N_4O_4$); retention time R_t = 2.55 min. [B]; MS (ESI): 647.23 (MH^+)) → **185**;

220: 4-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-3-(4-fluorophenylamino)benzoic acid (molecular weight 540.14 ($C_{27}H_{20}F_4N_4O_4$);

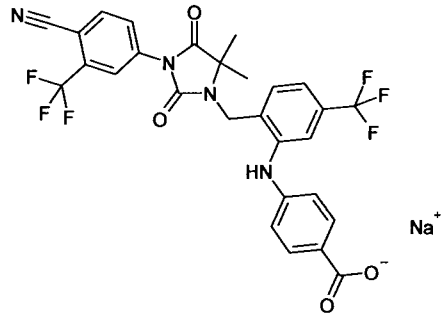
retention time R_t = 1.95 min. [B]; MS (ESI): 541.15 (MH^+) via the sequence of **183.3** → tert-butyl 4-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-3-(4-fluorophenylamino)benzoate (**216**, molecular weight 596.20 ($C_{31}H_{28}F_4N_4O_4$); retention time R_t = 2.46 min. [B]; MS (ESI): 597.19 (MH^+)) → **220**;

187: 4-(4-carboxyphenylamino)-3-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]benzoic acid (molecular weight 566.14 ($C_{28}H_{21}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 1.68 min. [B]; MS (ESI): 567.17 (MH^+) via the sequence of **187.1** (tert-butyl 4-bromo-3-methylbenzoate, ^{1}H NMR: 7.85, s, 1H; 7.72, d, 1H; 7.62, d, 1H; 2.4, s, 3H; 1.53, s, 9H) → **187.2** (tert-butyl 4-bromo-3-bromomethylbenzoate, ^{1}H NMR: 8.12, s, 1H; 7.8, d, 1H; 7.75, d, 1H; 4.8, s, 2H; 1.56, s, 9H) → **187.3** (tert-butyl 4-bromo-3-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]benzoate, molecular weight 565.08 ($C_{25}H_{23}BrF_3N_3O_4$); retention time R_t = 3.03 min. [C]; MS (ESI): 566.14 (MH^+)) → **217** (tert-butyl 4-(4-tert-butoxycarbonylphenylamino)-3-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]benzoate; molecular weight 678.26 ($C_{36}H_{37}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 2.67 min. [B]; MS (ESI): 623.23 (MH^+ - C_4H_8)) → **187** (compounds **187.1**, **187.2**, **187.3** and **217** are isomers of compounds **183.1**, **183.2**, **183.3** and **214** and were prepared by the process described there);

188: 3-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-4-(4-trifluoromethylphenylamino)benzoic acid (molecular weight 590.13 ($C_{28}H_{20}F_6N_4O_4$); retention time R_t = 2.09 min. [B]; MS (ESI): 591.17 (MH^+) via the sequence of **187.3** → tert-butyl 3-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-4-(4-trifluoromethylphenylamino)benzoate (**218**, (molecular weight 646.20 ($C_{32}H_{28}F_6N_4O_4$); retention time R_t = 2.59 min. [B]; MS (ESI): 591.16 (MH^+ - C_4H_8)) → **188**;

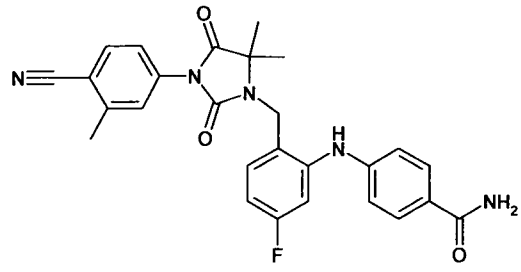
189: 3-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-4-(4-fluorophenylamino)benzoic acid (molecular weight 540.14 ($C_{27}H_{20}F_4N_4O_4$); retention time R_t = 1.98 min. [B]; MS (ESI): 541.16 (MH^+) via the sequence of **187.3** → tert-butyl 3-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-4-(4-fluorophenylamino)benzoate (**219**, (molecular weight 596.20 ($C_{31}H_{28}F_4N_4O_4$); retention time R_t = 2.49 min. [B]; MS (ESI): 541.16 (MH^+ - C_4H_8)) → **189**.

Example **184**: 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-trifluoromethylphenylamino}benzoic acid sodium salt



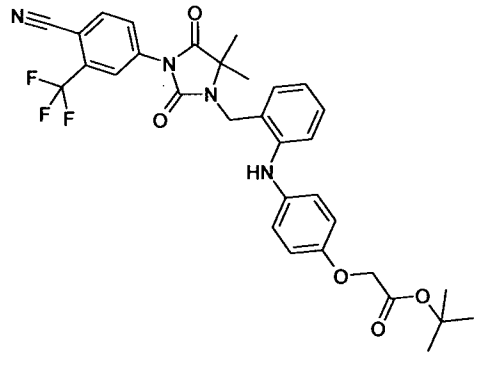
The sodium salt of the acid **107** was obtained by adding solid sodium hydrogencarbonate to a solution of the acid in a mixture of water and acetonitrile, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Excess sodium hydrogencarbonate was removed by adding Amberlit ® IPR-64 H^+ form (weakly acidic). After filtration through a syringe filter and freeze-drying, **184** was obtained; ^{1}H NMR: 8.35, d, 1H; 8.24, s, 1H; 8.1, d, 2H; 8.0, s, 1H; 7.79, d, 2H; 7.7, d, 1H; 7.44, s, 1H; 7.26, 1H; 6.9, d, 2H; 4.62, s, 2H; 1.42, s, 6H.

Example **190**: 4-{2-[3-(4-Cyano-3-methylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzamide:



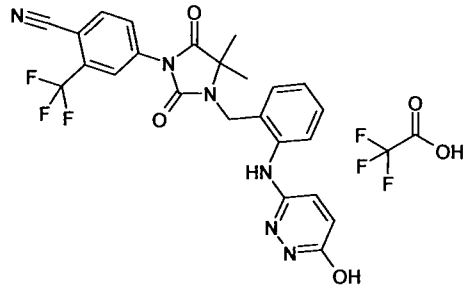
The compound of Example **190** was prepared as described for **170**, with the difference that the acid component used was the compound **166** and the amine component used was ammonia (concentrated aqueous solution). Molecular weight 485.18 ($C_{27}H_{24}FN_5O_3$); retention time R_t = 1.68 min. [B]; MS (ESI): 486.22 (MH^+).

Example **191**: tert-Butyl (4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenoxy)acetate:



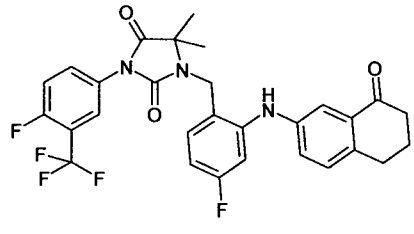
The compound of Example **191** was obtained by reaction of **135** with tert-butyl bromoacetate and cesium carbonate in acetonitrile. Molecular weight 608.22 ($C_{32}H_{31}F_3N_4O_5$); retention time R_t = 3.04 min. [C]; MS (ESI): 609.25 (MH^+).

Example **198**: 4-{3-[2-(6-Hydroxypyridazin-3-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile · trifluoroacetic acid:



275 mg of the compound of Example **179** were dissolved in 10 ml of dry acetonitrile, admixed with 219 mg of potassium iodide and 169 µl of trimethylsilyl chloride and heated to 85°C for 4 h. The cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was admixed with ethyl acetate and water. The organic phase was purified by chromatography (method [RP1]) and afforded 4-{3-[2-(6-hydroxy-pyridazin-3-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile as the salt with trifluoroacetic acid. Molecular weight 496.14 ($C_{24}H_{19}F_3N_6O_3$); retention time R_t = 1.63 min. [C]; MS (ESI): 497.16 (MH^+).

Example **204**: 1-[4-Fluoro-2-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione:



1) Preparation of 1-(2-amino-4-fluorobenzyl)-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**204.2**):

Analogously to the process as described for the preparation of compound **61.2**, **204.2** was obtained by reaction of **154.2** with benzophenone imine. Molecular weight 413.11 ($C_{19}H_{16}F_5N_3O_2$); retention time R_t = 2.45 min. [C]; MS (ESI): 414.23 (MH^+).

2) Preparation of 1-[4-fluoro-2-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ylamino)-benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**204**): The reaction of **204.2** with 7-bromo-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-one under conditions as described for the preparation of the compound of Example **61** afforded 1-[4-fluoro-2-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**204**). Molecular weight 557.17 ($C_{29}H_{24}F_5N_3O_2$); retention time R_t = 2.33 min. [B]; MS (ESI): 558.25 (MH^+).

The compounds of Example **205**, 1-[4-fluoro-2-(3-oxoindan-5-ylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (molecular weight 543.15 ($C_{28}H_{22}F_5N_3O_3$); retention time R_t = 2.09 min. [B]; MS (ESI): 544.24 (MH^+)),
of Example **206**, 1-[4-fluoro-2-(1-oxoindan-5-ylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (molecular weight 543.15 ($C_{28}H_{22}F_5N_3O_3$); retention time R_t = 2.07 min. [B]; MS (ESI): 544.23 (MH^+)),
of Example **207**, 1-[2-(2,2-dimethyl-4-oxochroman-6-ylamino)-4-fluorobenzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (molecular weight 587.18 ($C_{30}H_{26}F_5N_3O_4$); retention time R_t = 2.38 min. [B]; MS (ESI): 588.25 (MH^+)),
of Example **213**, 1-[4-fluoro-2-(4-methanesulfonylphenylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (molecular weight 567.12 ($C_{26}H_{22}F_5N_3O_4S$); retention time R_t = 2.00 min. [B]; MS (ESI): 568.10 (MH^+)),
of Example **222**, 3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-

dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzenesulfonamide HCl salt, molecular weight (free base) 568.12 ($C_{25}H_{21}F_5N_4O_4S$); retention time R_t = 2.39 min. [C]; MS (ESI): 569.41 (MH^+), prepared by hydrochloric acid hydrolysis of N-[1-dimethylaminomethylidene]-3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzenesulfonamide (**222.1**, molecular weight 623.16 ($C_{28}H_{26}F_5N_5O_4S$); retention time R_t = 2.48 min. [C]; MS (ESI): 624.33 (MH^+)),

of Example **230**, 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzenesulfonamide, molecular weight 568.12 ($C_{25}H_{21}F_5N_4O_4S$); retention time R_t = 1.88 min. [B]; MS (ESI): 569.31 (MH^+), prepared by hydrochloric acid hydrolysis of N-[1-dimethylaminomethylidene]-4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-benzenesulfonamide (**230.1**, molecular weight 623.16 ($C_{28}H_{26}F_5N_5O_4S$); retention time R_t = 1.95 min. [B]; MS (ESI): 624.05 (MH^+)),

of Example **239**, 1-[4-fluoro-2-(4-oxochroman-6-ylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione, molecular weight 559.15 ($C_{28}H_{22}F_5N_3O_4$); retention time R_t = 2.19 min. [B]; MS (ESI): 560.22 (MH^+)

were obtained under conditions as described for the preparation of the compound of Example **204** by reaction of compound **204.2** with

6-bromoindan-1-one (for **205**),

5-bromoindan-1-one (for **206**),

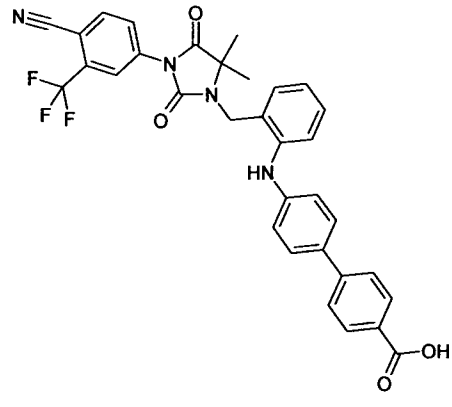
6-bromo-2,2-dimethylchroman-4-one (for **207**),

1-bromo-4-methanesulfonylbenzene (for **213**),

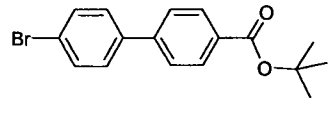
3-bromo-N-[1-dimethylaminomethylidene]benzenesulfonamide (prepared by reaction of 3-bromobenzenesulfonamide with dimethylformamide dimethyl acetal for **222.1** and **222**),

4-bromo-N-[1-dimethylaminomethylidene]benzenesulfonamide (prepared by reaction of 4-bromobenzenesulfonamide with dimethylformamide dimethyl acetal for **230.1** and **230**), 6-bromochroman-4-one (for **239**, using, as a catalyst, [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene](3-chloropyridyl)palladium(II) dichloride and, as a base, cesium carbonate).

Example **210**: 4'-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}biphenyl-4-carboxylic acid:



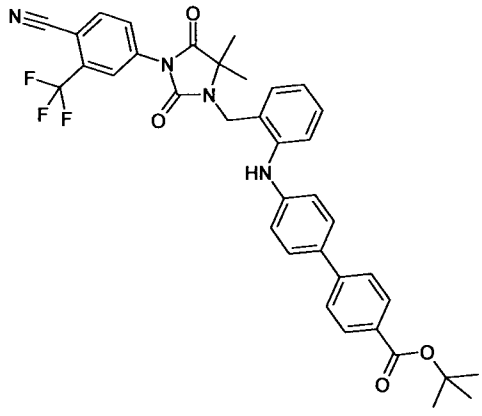
1) Preparation of tert-butyl 4'-bromobiphenyl-4-carboxylate (**210.1**):



Compound **210.1** was prepared as described for the preparation of **183.1** from 4'-bromobiphenyl-4-carboxylic acid, thionyl chloride and lithium tert-butoxide.

^{1}H NMR: 7.99, d, 2H; 7.8, d, 2H; 7.7, s, 4H; 1.57, s, 9H.

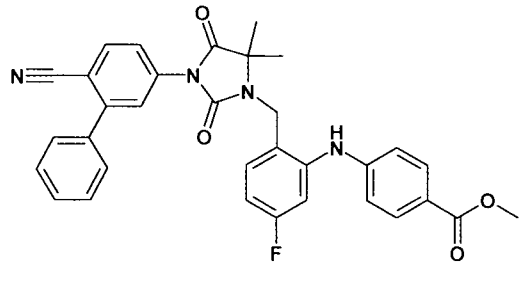
2) Preparation of tert-butyl 4'-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}biphenyl-4-carboxylate (**203**):



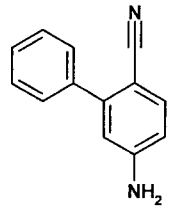
Under conditions as described for the preparation of the compound of Example **61**, compound **61.2** was reacted with **210.1** to give **203**. Molecular weight 654.24 ($C_{37}H_{33}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 3.43 min. [C]; MS (ESI): 655.51 (MH^+).

3) Preparation of 4'-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}biphenyl-4-carboxylic acid (**210**): Compound **210** was obtained by acidic hydrolysis of ester **203** (analogously to the method in the preparation of **62**). Molecular weight 598.18 ($C_{33}H_{25}F_3N_4O_4$); retention time R_t = 2.52 min. [B]; MS (ES^-): 597.10 ($M-H^+$).

Example **223**: Methyl (4-{2-[4-{2-[3-(6-cyanobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate:

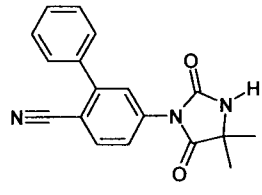


1) Preparation of 5-aminobiphenyl-2-carbonitrile (**223.3**):



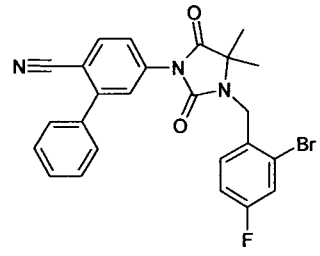
534 mg of phenylboronic acid, 79 mg of palladium(II) acetate, 287 mg of 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl, 1.486 g of potassium phosphate (K_3PO_4) and 305 mg of 2-chloro-4-aminobenzonitrile were suspended in 7 ml of toluene and stirred at 80°C under an argon atmosphere for 12 h. The cooled reaction mixture was admixed with water and ethyl acetate and filtered. The filtrate was extracted three times with a mixture of ethyl acetate and toluene. The organic phases were removed, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. ^{1}H NMR: 7.52 – 7.42, m, 6H; 6.63, m, 2H; 6.25, s (broad), 2H.

2) Preparation of 5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)biphenyl-2-carbonitrile (**223.1**):



Compound **223.1** was prepared by the process as described for **1.1** by reaction of **223.3** with tert-butyl 2-amino-2-methylpropionate hydrochloride and phosgene (solution in toluene). ^{1}H NMR: 8.73, s, 1H; 8.09, d, 1H; 7.75, s, 1H; 7.69, d, 1H; 7.62 – 7.5, m, 5H; 1.42, s, 6H.

3) Preparation of 5-[3-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]biphenyl-2-carbonitrile (**223.2**):



Under conditions as described for the preparation of **1.2**, compound **223.1** was reacted with 2-bromo-1-bromomethyl-4-fluorobenzene and afforded **223.2**. Molecular weight 491.06 ($C_{25}H_{19}BrFN_3O_2$); retention time R_t = 2.68 min. [B]; MS (ESI): 492.31 (MH^+).

4) Preparation of methyl (4-{2-[4-{2-[3-(6-cyanobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate (**223**):

The further reaction of **223.2** with methyl 4-aminobenzoate was effected under conditions as described above for the preparation of Example **1**, stage 3. **223** with the molecular weight of 562.20 ($C_{33}H_{27}FN_4O_4$) was obtained; retention time R_t = 2.87 min. [C]; MS (ESI): 563.29 (MH^+).

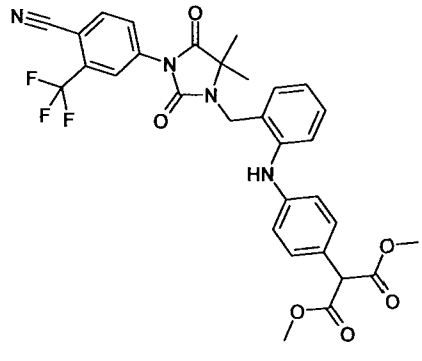
The compound of Example **225** (tert-butyl 4-{2-[3-(6-cyanobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate, molecular weight 604.24 ($C_{36}H_{33}FN_4O_4$); retention time R_t = 3.22 min. [C]; MS (ESI): 605.36 (MH^+)), was obtained in an analogous manner from **223.2** with tert-butyl 4-aminobenzoate.

The compound of Example **224** (methyl 4-{2-[3-(4'-chloro-6-cyanobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate, molecular weight 596.16 ($C_{33}H_{26}ClFN_4O_4$); retention time R_t = 3.03 min. [C]; MS (ESI): 597.16 (MH^+)), was obtained in an analogous manner via the sequence of 5-amino-4'-chlorobiphenyl-2-

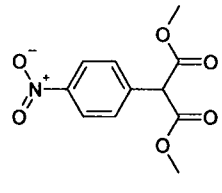
carbonitrile (**224.3**, ^{1}H NMR: 7.59 – 7.49, m, 5H; 6.63, m, 2H; 6.3, s (broad), 2H) → 4'-chloro-5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)biphenyl-2-carbonitrile (**224.1**, ^{1}H NMR: 8.75, s, 1H; 8.09, d, 1H; 7.76, s, 1H; 7.7, d, 1H; 7.62, m, 4H; 1.42, s, 6H) → 5-[3-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-4'-chlorobiphenyl-2-carbonitrile (**224.2**, ^{1}H NMR: 8.12, d, 1H; 7.82, s, 1H; 7.78, d, 1H; 7.69 – 7.6, m, 6H; 7.28, t, 1H; 4.61, s, 2H; 1.4, s, 6H) → **224**.

The compound of Example **226** (tert-butyl 4-{2-[3-(4'-chloro-6-cyanobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate, ^{1}H NMR: 8.39, s, 1H; 8.1, d, 1H; 7.8 – 7.52, m, 9H, 7.1, d, 1H; 6.94, m, 3H; 4.55, s, 2H; 1.51, s, 9H; 1.35, s, 6H) was obtained in an analogous manner from **224.2** with tert-butyl 4-aminobenzoate.

Example **229**: Dimethyl 2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)malonate:

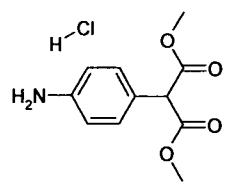


1) Preparation of dimethyl 2-(4-nitrophenyl)malonate (**229.1**):



2.0 g of dimethyl malonate, 3.36 g of 1-bromo-4-nitrobenzene, 9.64 g of potassium phosphate, 85 mg of palladium(II) acetate and 394 mg of 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene were dissolved under an argon atmosphere in 25 ml of dry dioxane and stirred at 90°C for 8 h. For workup, the reaction mixture was filtered through a cartridge and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel; n-heptane/15-35% ethyl acetate). Dimethyl 2-(4-nitrophenyl)malonate (**229.1**) was obtained. Molecular weight 253.05 ($C_{11}H_{11}NO_6$); retention time R_t = 1.88 min. [B]; MS (ESI): 254.03 (MH^+).

2) Preparation of dimethyl 2-(4-aminophenyl)malonate hydrochloride (**229.2**):



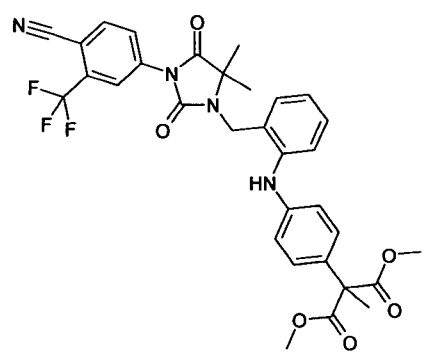
349 mg of compound **229.1** were hydrogenated in methanol with addition of palladium on carbon (10%) until the hydrogen uptake had ended. The filtered crude product was purified by chromatography (method [RP1]). The product-containing fractions were concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate, admixed with hydrochloric acid and concentrated under reduced pressure. The residue thus obtained was dissolved in a mixture of acetonitrile and water and the solution was freeze-dried. The hydrochloride of dimethyl 2-(4-amino-phenyl)malonate **229.2** was obtained. Molecular weight 223.08 ($C_{11}H_{13}NO_4$); retention time R_t = 0.52 min. [B]; MS (ESI): 224.17 (MH^+).

3) Preparation of dimethyl 2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)malonate (**229**):

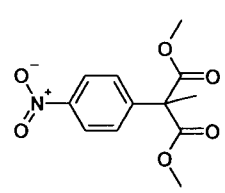
229 was obtained by reacting compound **229.2** with compound **1.2** under conditions as described for the preparation of compound **1**. Molecular weight 608.18 ($C_{31}H_{27}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 2.14 min. [B]; MS (ESI): 609.13 (MH^+).

The corresponding di-tert-butyl ester **235** was obtained via the analogous sequence of **235.1** (di-tert-butyl 2-(4-nitrophenyl)malonate; ^{1}H NMR: 8.24, d, 2H; 7.68, d, 2H; 4.97, s, 1H; 1.41, s, 18H) → **235.2** (di-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)malonate hydrochloride; molecular weight (free base) 307.17 ($C_{17}H_{25}NO_4$); retention time R_t = 1.53 min. [C]; MS (ESI): 252.24 (MH^+ - C_4H_8)) → **.235** (di-tert-butyl 2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)malonate; molecular weight 692.28 ($C_{37}H_{39}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 2.59 min. [B]; MS (ESI): 637.22 (MH^+ - C_4H_8)).

Example **231**: Dimethyl 2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)-2-methylmalonate:

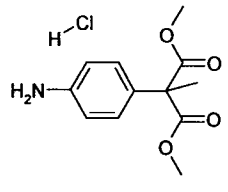


1) Preparation of dimethyl 2-methyl-2-(4-nitrophenyl)malonate (**231.1**):



640 mg of compound **229.1** were dissolved in 12 ml of dry tetrahydrofuran and admixed with 138 mg of sodium hydride (60% in mineral oil). The mixture was stirred at room temperature for one hour, then a solution of 393 µl of methyl iodide in 5 ml of dry tetrahydrofuran was added dropwise and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. For workup, the reaction mixture was admixed cautiously with water and ethyl acetate. The organic phase was removed, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel; n-heptane/0-10% ethyl acetate). Dimethyl 2-methyl-2-(4-nitrophenyl)malonate (**231.1**) was obtained; ^{1}H NMR: 8.22, d, 2H; 7.61, d, 2H; 3.71, s, 6H; 1.82, s, 3H.

2) Preparation of dimethyl 2-(4-aminophenyl)-2-methylmalonate hydrochloride (**231.2**):



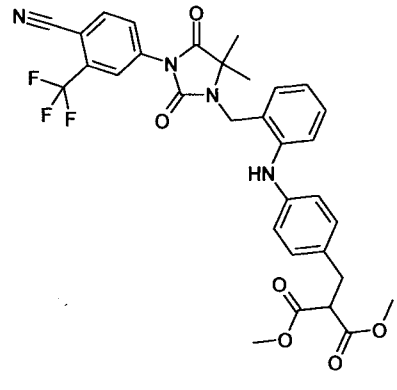
231.2 was obtained as described above for the preparation of **229.1**. Molecular weight 237.10 ($C_{12}H_{15}NO_4$); retention time R_t = 0.80 min. [C]; MS (ESI): 238.21 (MH^+).

3) Preparation of dimethyl 2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)-2-methylmalonate (**231**):

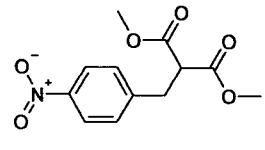
231 was obtained by reacting compound **231.2** with compound **1.2** under conditions as described for the preparation of compound **1**. Molecular weight 622.20 ($C_{32}H_{29}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 2.20 min. [B]; MS (ESI): 623.29 (MH^+).

The corresponding di-tert-butyl ester **236** was obtained via the analogous sequence of **236.1** (di-tert-butyl 2-methyl-2-(4-nitrophenyl)malonate; ^{1}H NMR: 8.22, d, 2H; 7.64, d, 2H; 1.71, s, 3H; 1.41, s, 18H) → **236.2** (di-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)-2-methylmalonate hydrochloride; molecular weight (free base) 321.19 ($C_{18}H_{27}NO_4$); retention time R_t = 1.61 min. [C]; MS (ESI): 322.21 (MH^+)) → **236** (di-tert-butyl 2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-phenyl)-2-methylmalonate; molecular weight 706.29 ($C_{38}H_{41}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 2.66 min. [B]; MS (ESI): 707.38 (MH^+)).

Example **232**: Dimethyl 2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzyl)malonate:

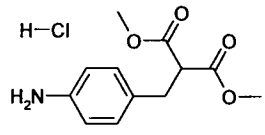


1) Preparation of dimethyl 2-methyl-2-(4-nitrophenyl)malonate (**232.1**):



The alkylation of dimethyl malonate with 4-nitrobenzyl bromide under conditions as described for the preparation of compound **231.1** afforded dimethyl 2-methyl-2-(4-nitrophenyl)malonate. Molecular weight 267.07 ($C_{12}H_{13}NO_6$); retention time R_t = 1.97 min. [B]; MS (ESI): 268.05 (MH^+).

2) Preparation of dimethyl 2-(4-aminobenzyl)malonate hydrochloride (**232.2**):

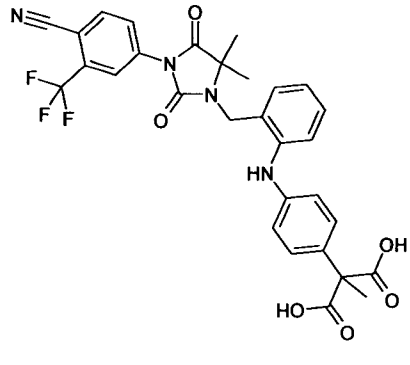


232.2 was obtained as described above for the preparation of **229.1**. Molecular weight 237.10 ($C_{12}H_{15}NO_4$); retention time R_t = 0.70 min. [C]; MS (ESI): 238.22 (MH^+).

3) Preparation of dimethyl 2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzyl)malonate (**232**):

232 was obtained by reacting compound **232.2** with compound **1.2** under conditions as described for the preparation of compound **1**. Molecular weight 622.20 ($C_{32}H_{29}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 2.21 min. [B]; MS (ESI): 623.21 (MH^+).

Example **233**: 2-(4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)-2-methylmalonic acid:

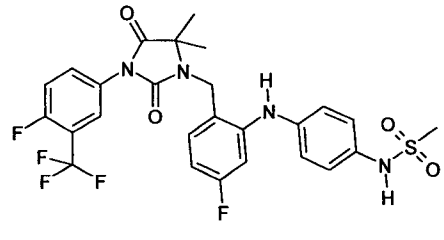


The ester **236** was, as described for the preparation of the compound of Example **62**, admixed with hydrochloric acid in dioxane and afforded the acid **233**. Molecular weight 594.17 ($C_{30}H_{25}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 1.83 min. [B]; MS (ESI): 595.33 (MH^+).

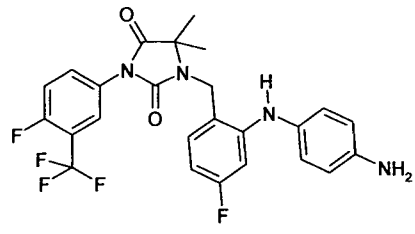
The compound of Example **234** (2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzyl)malonic acid) was obtained in an analogous manner from compound **232**. ^{1}H NMR: ~ 12.85, s (very broad), 2H; 8.32, d, 1H; 8.22, s, 1H; 8.06, d, 1H; 7.55, s, 1H; 7.45, d, 1H; 7.21, m, 2H; 7.08, d, 2H; 6.98, m, 1H; 6.81, d, 2H; 4.59, s, 2H; 3.55 – 3.3, broad water signal, 2.92, s (broad), 2H; 1.38, s, 6H.

The compound of Example **238** (2-(4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)malonic acid) was obtained in an analogous manner from compound **235**. Molecular weight 580.15 ($C_{29}H_{23}F_3N_4O_6$); retention time R_t = 1.78 min. [B]; MS (ESI): 581.17 (MH^+). As a further product, the phenylacetic acid derivative **92** ((4-{2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)acetic acid) was obtained.

Example **240**: N-(4-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)methanesulfonamide:



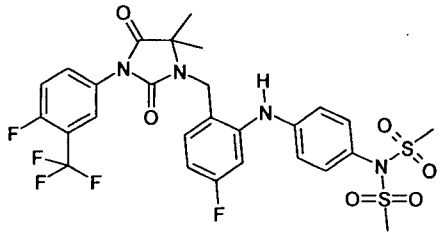
1) Preparation of 1-[2-(4-aminophenylamino)-4-fluorobenzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**240.1**):



Compound **240.1** was prepared like compound **113**, but with the difference that, instead of the aniline **61.2**, the aniline **204.2** was reacted with the Schiff base (4-bromophenyl)[1-phenylmethylidene]amine. The subsequent hydrogenolysis afforded 1-[2-(4-aminophenylamino)-4-fluorobenzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione. Molecular weight 504.15 ($C_{25}H_{21}F_5N_4O_2$); retention time R_t = 1.81 min. [C]; MS (ESI): 505.15 (MH^+).

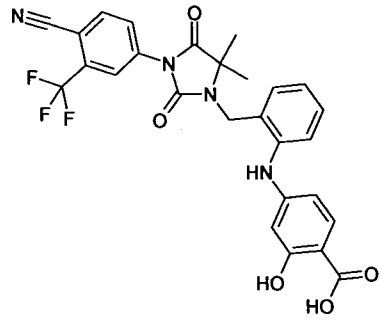
2) Preparation of N-(4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)methanesulfonamide (**240**): 150 mg of compound **240.1** were dissolved in 5 ml of acetonitrile and admixed with 145 mg of cesium carbonate and 41 mg of methanesulfonyl chloride. Subsequently, the mixture was stirred at 60°C for 6 h; the next day, a further 1.2 equivalents of methanesulfonyl chloride were added and the mixture was stirred at 60°C for a further 8 h. For workup, the reaction mixture was filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (method [RP1]). N-(4-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}phenyl)methanesulfonamide was obtained. Molecular weight 582.13 ($C_{26}H_{23}F_5N_4O_4S$); retention time R_t = 3.88 min. [C]; MS (ESI): 583.14 (MH^+).

As a further product,



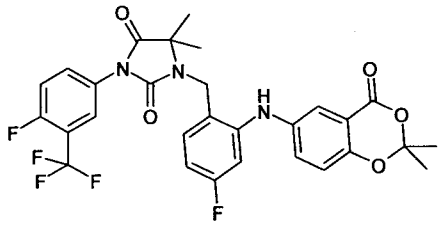
(**241**) was obtained. Molecular weight 660.11 ($C_{27}H_{25}F_5N_4O_6S_2$); retention time R_t = 2.49 min. [B]; MS (ES^-): 659.03 ($M\text{-}H^+$).

Example **243**: 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-hydroxybenzoic acid:

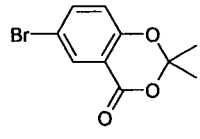


115 mg of the compound of Example **199** were dissolved in 1.5 ml of dioxane, admixed with 0.5 ml of 4N hydrochloric acid in dioxane and left to stand at room temperature for four days. For workup, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was taken up with acetonitrile and water and then freeze-dried. **243** with the molecular weight of 538.14 ($C_{27}H_{21}F_3N_4O_5$) was obtained; retention time R_t = 1.96 min. [B]; MS (ESI): 539.12 (MH^+).

Example **244**: 1-[2-(2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-6-ylamino)-4-fluorobenzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione:



1) Preparation of 6-bromo-2,2-dimethylbenzo[1,3]dioxin-4-one (**244.1**):



5 g of 5-bromosalicylic acid were heated under reflux with 6.7 g of acetone in a mixture of 25 ml of trifluoroacetic acid with 5 ml of trifluoroacetic anhydride for 5 h. For workup, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was neutralized with sodium hydrogencarbonate solution and extracted repeatedly with diethyl ether. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel; 9/1 n-heptane/ethyl acetate). **244.1** was obtained.

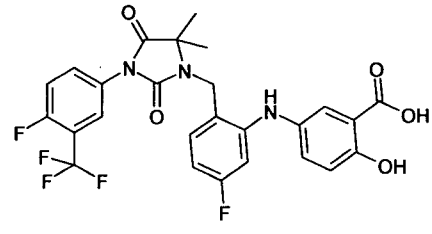
^{1}H NMR: 7.98, s, 1H; 7.88, d, 1H; 7.13, d, 1H; 1.7, s, 6H.

2) Preparation of 1-[2-(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-6-ylamino)-4-fluoro-benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**244**):

The reaction of **204.2** with 6-bromo-2,2-dimethylbenzo[1,3]dioxin-4-one (**244.1**) under conditions as described for the preparation of the compound of Example **61** afforded 1-[2-(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-6-ylamino)-4-fluorobenzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**244**).

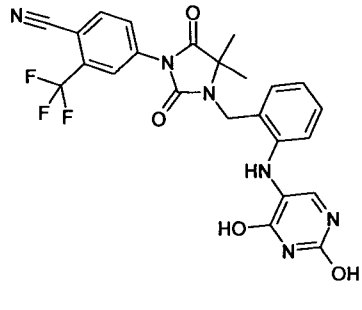
Molecular weight 589.16 ($C_{29}H_{24}F_5N_3O_5$); retention time R_t = 2.32 min. [B]; MS (ESI): 590.17 (MH^+).

Example **245**: 5-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-hydroxybenzoic acid:



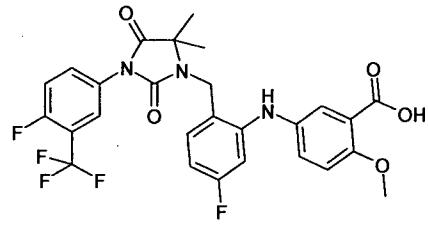
The hydrolysis of compound **244** to compound **245** was effected under conditions as described above for the preparation of **243** from **199**. 5-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino} -2-hydroxybenzoic acid (**245**) was obtained. Molecular weight 549.13 ($C_{26}H_{20}F_5N_3O_5$); retention time R_t = 2.06 min. [B]; MS (ESI): 550.13 (MH^+).

Example **246**: 4-{3-[2-(2,4-Dihydroxypyrimidin-5-ylamino)benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethylbenzonitrile:



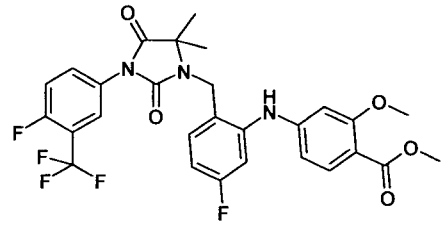
The acidic hydrolysis (4N hydrochloric acid in dioxane) of compound **208** afforded compound **246**. Molecular weight 512.14 ($C_{24}H_{19}F_3N_6O_4$); retention time R_t = 1.62 min. [B]; MS (ESI): 513.11 (MH^+).

Example **248**: 5-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-methoxybenzoic acid:



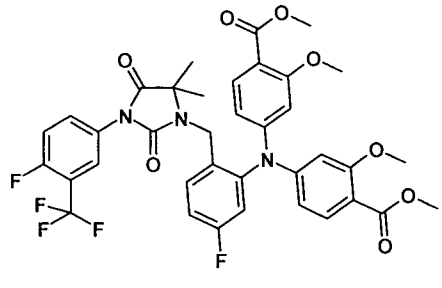
140 mg of the ester **247** were dissolved in 4 ml of dry tetrahydrofuran, admixed with 311 mg of potassium silanolate and then stirred at room temperature for 22 h. For workup, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure; the residue was taken up with 10 ml of water and acidified with 1N hydrochloric acid, and the aqueous phase was extracted by shaking twice with 3/1 dichloromethane/isopropanol. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was admixed with acetonitrile and water and then freeze-dried. 5-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-methoxybenzoic acid (**248**) was obtained. Molecular weight 563.14 ($C_{27}H_{22}F_5N_3O_5$); retention time R_t = 2.01 min. [B]; MS (ESI): 564.15 (MH^+).

Example **249**: Methyl 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-methoxybenzoate:



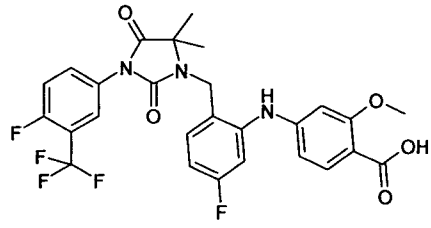
The reaction of **204.2** with methyl 4-bromo-2-methoxybenzoate under conditions as described for the preparation of the compound of Example **61** afforded methyl 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-methoxybenzoate (**249**). Molecular weight 577.16 ($C_{28}H_{24}F_5N_3O_5$); retention time R_t = 4.06 min. [D]; MS (ESI): 578.25 (MH^+).

As a further reaction product, the compound

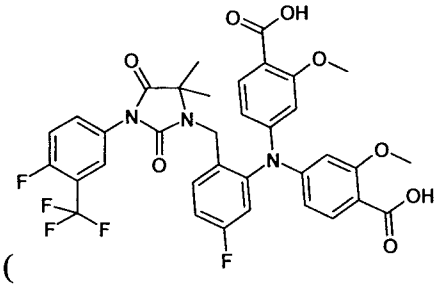


(**250**) was obtained. Molecular weight 741.21 ($C_{37}H_{32}F_5N_3O_8$); retention time R_t = 4.25 min. [D]; MS (ESI): 578.25 (MH^+).

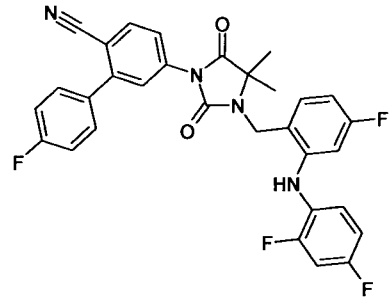
Example **252**: 4-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}-2-methoxybenzoic acid:



The reaction of the ester **249** with potassium silanolate in tetrahydrofuran, as described for the preparation of **248**, afforded the carboxylic acid **252**. Molecular weight 563.14 ($C_{27}H_{22}F_5N_3O_5$); retention time R_t = 1.95 min. [B]; MS (ESI): 564.15 (MH^+).

In an analogous manner, **251** () was obtained from **250**. Molecular weight 714.19 ($C_{35}H_{28}F_5N_3O_8$); retention time R_t = 1.88 min. [B]; MS (ESI): 714.19 (MH^+).

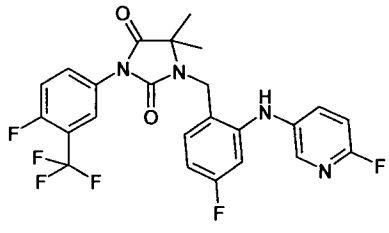
Example **253**: 5-{3-[2-(2,4-Difluorophenylamino)-4-fluorobenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-4'-fluorobiphenyl-2-carbonitrile:



The compound of Example **253** (5-{3-[2-(2,4-difluorophenylamino)-4-fluorobenzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-4'-fluorobiphenyl-2-carbonitrile, molecular weight 558.16 ($C_{31}H_{22}F_4N_4O_2$); retention time R_t = 2.38 min. [B]; MS (ESI): 559.15 (MH^+)) was obtained similarly to the manner described for the preparation of the compound of Example **223** via the sequence of 4-amino-2-chlorobenzonitrile → 5-amino-4'-fluorobiphenyl-2-carbonitrile (**253.3**, ^{1}H NMR: 7.54 – 7.49, m, 3H; 7.31, t, 2H, 6.61, m, 2H; 6.25, s, 2H) → 5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-4'-fluorobiphenyl-2-carbonitrile (**253.1**, ^{1}H NMR: 8.73, s, 1H; 8.09, d, 1H; 7.74, s, 1H; 7.65, m, 3H; 7.41, m, 2H; 1.42, s, 6H) → 5-[3-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-4'-fluorobiphenyl-2-carbonitrile (**253.2**, ^{1}H NMR: 8.1, d, 1H; 7.8, s, 1H; 7.75, d, 1H; 7.69 – 7.59, m, 4H; 7.41, t, 1H; 4.61, s, 2H; 1.4, s, 6H) → **253** (from **253.2** by reaction with 2,4-difluorophenylamine).

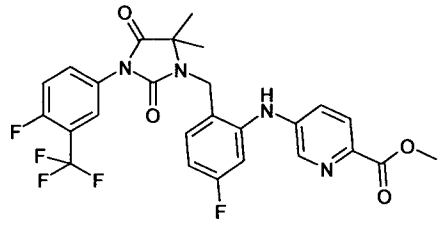
The compound of Example **256** (tert-butyl 4-{2-[3-(6-cyano-4'-fluorobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoate, molecular weight 622.23 ($C_{36}H_{32}F_2N_4O_4$); retention time R_t = 2.56 min. [B]; MS (ESI): 623.23 (MH^+)) was obtained in an analogous manner from **253.2** with tert-butyl 4-aminobenzoate.

Example **254**: 1-[4-Fluoro-2-(6-fluoropyridin-3-ylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione:



The reaction of **204.2** with 5-bromo-2-fluoropyridine under conditions as described for the preparation of the compound of Example **61** afforded 1-[4-fluoro-2-(6-fluoro-pyridin-3-ylamino)benzyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione (**254**). Molecular weight 508.13 ($C_{24}H_{18}F_6N_4O_2$); retention time R_t = 2.95 min. [E]; MS (ESI): 509.12 (MH^+).

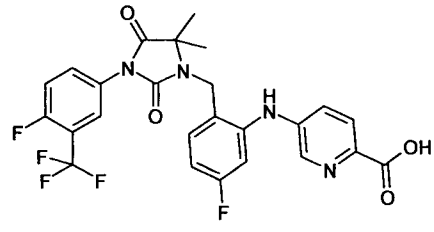
Example **255**: Methyl 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}pyridine-2-carboxylate:



The reaction of **204.2** with methyl 5-bromopyridine-2-carboxylate under conditions as described for the preparation of the compound of Example **61** afforded methyl 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-

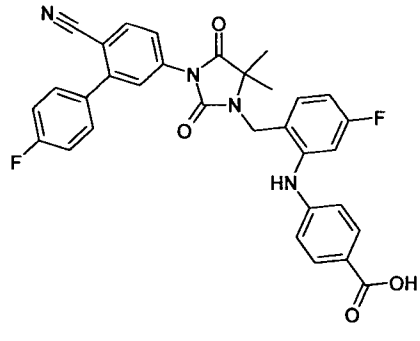
dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}pyridine-2-carboxylate (**255**). Molecular weight 548.14 ($C_{26}H_{21}F_5N_4O_4$); retention time R_t = 2.64 min. [C]; MS (ESI): 549.11 (MH^+).

Example **257**: 5-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}pyridine-2-carboxylic acid:



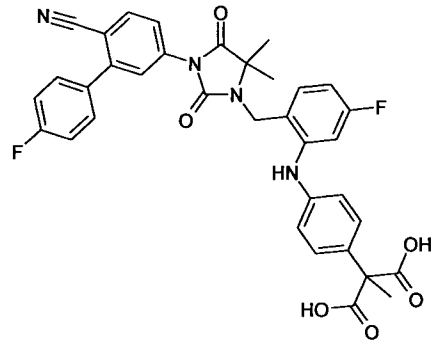
The reaction of the ester **255** with potassium silanolate in tetrahydrofuran, as described for the preparation of **248**, afforded the carboxylic acid **257**. Molecular weight 534.13 ($C_{25}H_{19}F_5N_4O_4$); retention time R_t = 2.32 min. [D]; MS (ESI): 535.16 (MH^+).

Example **258**: 4-{2-[3-(6-Cyano-4'-fluorobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzoic acid:



160 mg of the compound of Example **256** were dissolved in 3.2 ml of dioxane, admixed with 1.6 ml of 4N hydrochloric acid in dioxane and stirred at room temperature for 8 hours. For workup, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was taken up with acetonitrile and water and then freeze-dried. **258** with the molecular weight of 566.17 ($C_{32}H_{24}F_2N_4O_4$) was obtained; retention time R_t = 2.77 min. [C]; MS (ESI): 567.13 (MH^+).

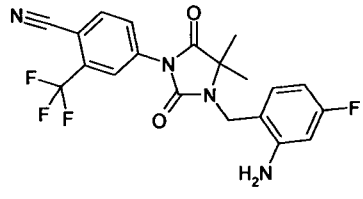
Example **259**: 2-(4-{2-[3-(6-Cyano-4'-fluorobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}phenyl)-2-methylmalonic acid:



The compound of Example **259** was, as described for the preparation of Example **233**, obtained via the corresponding tert-butyl ester. The di-tert-butyl ester **259.3** was obtained via the sequence of **236.1** (di-tert-butyl 2-methyl-2-(4-nitrophenyl)-malonate; ^{1}H NMR: 8.22, d, 2H; 7.64, d, 2H; 1.71, s, 3H; 1.41, s, 18H) → **236.2** (di-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)-2-methylmalonate hydrochloride; molecular weight (free base) 321.19 ($C_{18}H_{27}NO_4$); retention time R_t = 1.61 min. [C]; MS (ESI): 322.21 (MH^+)) → **259.3** (di-tert-butyl 2-(4-{2-[3-(6-cyano-4'-fluorobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}phenyl)-2-

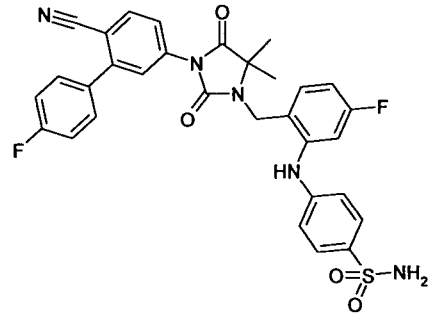
methylmalonate (by reaction with **253.3**)). The reaction of the crude product with 4N hydrochloric acid in dioxane afforded compound **259**; molecular weight 638.19 ($C_{35}H_{28}F_2N_4O_6$); retention time R_t = 2.59 min. [D]; MS (ESI): 639.30 (MH^+).

Preparation of **260.1**: 4-[3-(2-Amino-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile:

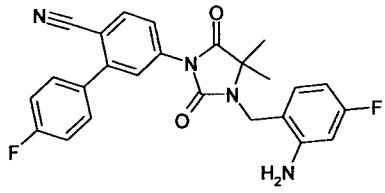


Analogously to the method as described for the preparation of **61.2**, **111.2** was reacted with benzophenone imine to give **260.1**. Molecular weight 420.12 ($C_{20}H_{16}F_4N_4O_2$); retention time R_t = 2.71 min. [E]; MS (ESI): 421.08 (MH^+).

Example **264**: 4-{2-[3-(6-Cyano-4'-fluorobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzenesulfonamide:

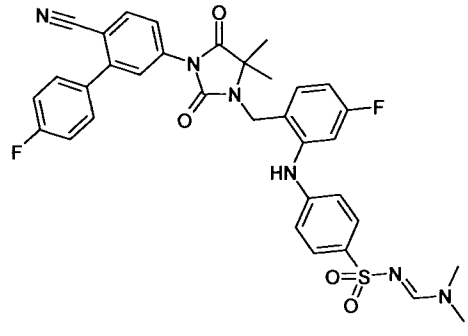


1) Preparation of 5-[3-(2-amino-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-4'-fluorobiphenyl-2-carbonitrile (**264.1**):



Compound **253.2** (5-[3-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-4'-fluorobiphenyl-2-carbonitrile) was, as described for the preparation of **61.2**, reacted with benzophenone imine to obtain **264.1**. Molecular weight 446.15 ($C_{25}H_{20}F_2N_4O_2$); retention time R_t = 2.78 min. [E]; MS (ESI): 447.12 (MH^+).

2) Preparation of 4-{2-[3-(6-cyano-4'-fluorobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}-N-[1-dimethylamino-methylidene]benzenesulfonamide (**264.2**):

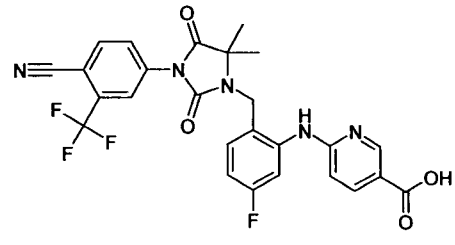


Compound **264.2** was obtained by the process as described for the preparation of **68.4**, by reaction of **264.1** with **68.3**. Molecular weight 656.20 ($C_{34}H_{30}F_2N_6O_4S$); retention time R_t = 1.73 min. [F]; MS (ESI): 657.15 (MH^+).

3) Preparation of 4-{2-[3-(6-cyano-4'-fluorobiphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}benzenesulfonamide (**264**):

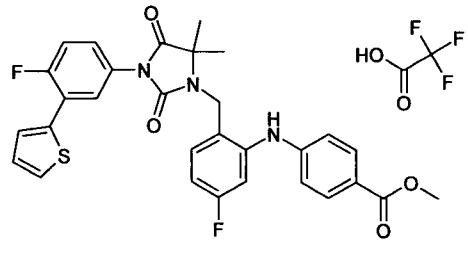
Compound **264** was obtained from **264.2** by treatment (80°C) with concentrated hydrochloric acid in dioxane. Molecular weight 601.15 ($C_{31}H_{25}F_2N_5O_4S$); retention time R_t = 2.60 min. [E]; MS (ESI): 602.24 (MH^+).

Example **266**: 6-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-5-fluorophenylamino}nicotinic acid:

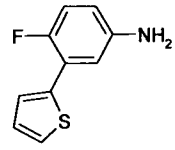


The reaction of the ester **256** with potassium silanolate in tetrahydrofuran, as described for the preparation of **248**, afforded the carboxylic acid **266**. Molecular weight 541.13 ($C_{26}H_{19}F_4N_5O_4$); retention time R_t = 2.42 min. [E]; MS (ESI): 542.13 (MH^+).

Example **267**: Methyl 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-thiophen-2-ylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate, salt with trifluoroacetic acid:

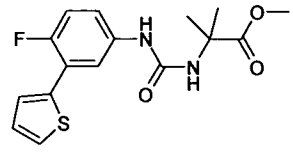


1) Preparation of 4-fluoro-3-thiophen-2-ylphenylamine (**267.4**).



768 mg of thiophene-2-boronic acid, 90 mg of palladium(II) acetate, 328 mg of 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl, 1.7 g of potassium phosphate and 562 mg of 3-chloro-4-fluoroaniline were added to 8 ml of dry toluene. The mixture was stirred at 80°C overnight under an argon atmosphere. The cooled reaction mixture was admixed with water and ethyl acetate, and filtered, and the filtrate was extracted by shaking three times with a mixture of ethyl acetate and toluene. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The chromatographic purification of the residue was effected by method [RP1]. 4-Fluoro-3-thiophen-2-yl-phenylamine (**267.4**) was obtained. Molecular weight 193.03 ($C_{10}H_8FNS$); retention time R_t = 1.18 min. [B]; MS (ESI): 235.08 ($MH^+ + CH_3CN$).

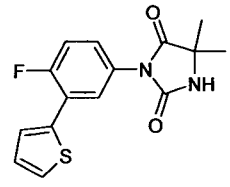
2) Preparation of methyl 2-[3-(4-fluoro-3-thiophen-2-ylphenyl)ureido]-2-methyl-propionate (**267.3**):



According to process "A'" , 0.12 g of the trifluoroacetic acid salt of compound **267.4** was dissolved at room temperature in 5 ml of dry tetrahydrofuran, admixed with 0.17 ml of triethylamine and then admixed dropwise with a solution of 0.10 g of methyl isocyanatomethylpropionate in 2 ml of dry tetrahydrofuran. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. For workup, the mixture was concentrated

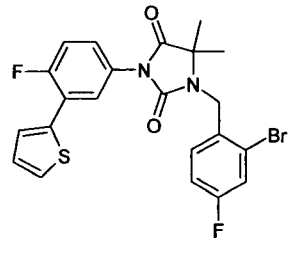
under reduced pressure, and the residue was stirred with water, filtered, washed with water and dried. Methyl 2-[3-(4-fluoro-3-thiophen-2-ylphenyl)ureido]-2-methyl-propionate (**267.3**) was obtained. Molecular weight 336.39 ($C_{16}H_{17}FN_2O_3S$); retention time R_t = 1.46 min. [F]; MS (ESI): 337.05 (MH^+).

3) Preparation of 3-(4-fluoro-3-thiophen-2-ylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**267.2**):



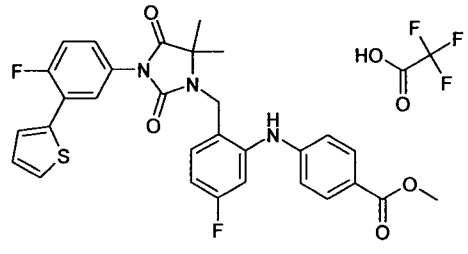
0.62 g of compound 267.3 was dissolved at room temperature in 5 ml of dry tetrahydrofuran, admixed with 0.62 ml of concentrated hydrochloric acid and stirred at 80°C for 2 h. The cooled reaction mixture was taken up in ethyl acetate and washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution, and the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was stirred with diisopropyl ether, filtered and dried. 3-(4-Fluoro-3-thiophen-2-yl-phenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**267.2**) was obtained. Molecular weight 304.06 ($C_{15}H_{13}FN_2O_2S$); retention time R_t = 2.25 min. [E]; MS (ESI): 346.09 (MH^+ + CH_3CN).

4) Preparation of 1-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-3-(4-fluoro-3-thiophen-2-ylphenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**267.1**):



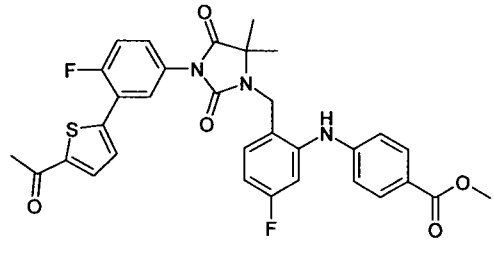
Under conditions as described for the preparation of **1.2,** compound **267.2** was reacted with 2-bromo-1-bromomethyl-4-fluorobenzene and afforded **267.1**. Molecular weight 490.01 ($C_{22}H_{17}BrF_2N_2O_2S$); retention time R_t = 3.05 min. [E]; MS (ESI): 493.08 (MH^+).

5) Preparation of methyl 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-thiophen-2-ylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoate, salt with trifluoroacetic acid (**267**):



The further reaction of **267.1** with methyl 4-aminobenzoate was effected under conditions as described above for the preparation of Example **1**, stage 3. **267** with the molecular weight of 561.15 ($C_{30}H_{25}F_2N_3O_4S$) was obtained; retention time R_t = 3.08 min. [E]; MS (ESI): 562.28 (MH^+).

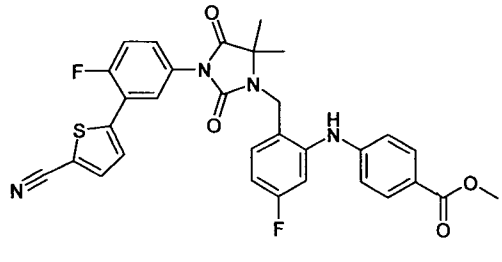
Example **268**: Methyl 4-(2-{3-[3-(5-acetylthiophen-2-yl)-4-fluorophenyl]-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl}-5-fluorophenylamino)benzoate:



The compound of Example **268**, (^{1}H NMR: 8.49, s, 1H; 8.01, d, 1H; 7.98, d, 1H; 7.82, d, 2H; 7.69, d, 1H; 7.6 – 7.47, m, 3H; 7.13, d, 1H; 6.98 – 6.2, m, 3H; 4.56, s, 2H; 3.8,

s, 3H; 2.6, s, 3H; 1.38, s, 6H) was obtained in a similar manner to that described for the preparation of the compound of Example **267**, via the sequence of 3-chloro-4-fluoroaniline → 1-[5-(5-amino-2-fluorophenyl)thiophen-2-yl]ethanone (**268.4**, molecular weight 235.04 ($C_{12}H_{10}FNOS$); retention time R_t = 1.54 min. [B]; MS (ESI): 236.17 (MH^+)) → methyl 2-{3-[3-(5-acetylthiophen-2-yl)-4-fluorophenyl]ureido}-2-methylpropionate (**268.3**, molecular weight 378.43 ($C_{18}H_{19}FN_2O_4S$); retention time R_t = 1.36 min. [F]; MS (ESI): 379.05 (MH^+)) → 3-[3-(5-acetylthiophen-2-yl)-4-fluorophenyl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**268.2**, molecular weight 346.07 ($C_{17}H_{15}FN_2O_3S$); retention time R_t = 2.08 min. [E]; MS (ESI): 347.18 (MH^+)) → 3-[3-(5-acetylthiophen-2-yl)-4-fluorophenyl]-1-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (**268.1**, molecular weight 532.02 ($C_{24}H_{19}BrF_2N_2O_3S$); retention time R_t = 2.87 min. [E]; MS (ESI): 533.05/535.03 (MH^+)) → methyl 4-(2-{3-[3-(5-acetylthiophen-2-yl)-4-fluorophenyl]-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl}-5-fluorophenylamino)benzoate (**268**).

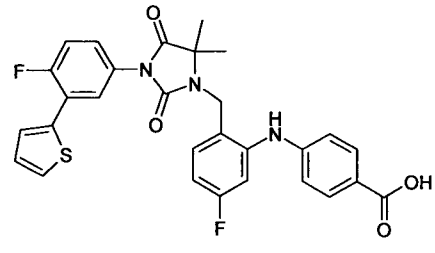
Example **269**: Methyl 4-(2-{3-[3-(5-cyanothiophen-2-yl)-4-fluorophenyl]-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl}-5-fluorophenylamino)benzoate:



The compound of Example **269**, (molecular weight 586.14 ($C_{31}H_{24}F_2N_4O_4S$); retention time R_t = 3.02 min. [E]; MS (ESI): 587.17 (MH^+)) was obtained in a similar manner to that described for the preparation of the compound of Example **267**, via the sequence of 3-chloro-4-fluoroaniline → 5-(5-amino-2-fluorophenyl)thiophene-2-

carbonitrile (**269.4**, molecular weight 218.03 ($C_{11}H_7FN_2S$); retention time R_t = 1.74 min. [B]; MS (ESI): 260.19 ($MH^+ + CH_3CN$)) → methyl 2-{3-[3-(5-cyanothiophen-2-yl)-4-fluorophenyl]ureido}-2-methylpropionate (**269.3**, molecular weight 361.40 ($C_{17}H_{16}FN_3O_3S$); retention time R_t = 1.38 min. [F]; MS (ESI): 362.05 (MH^+)) → 5-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-fluorophenyl]thiophene-2-carbonitrile (**269.2**, molecular weight 329.06 ($C_{16}H_{12}FN_3O_2S$); retention time R_t = 2.17 min. [E]; MS (ESI): 659.31 ($2M + H^+$)) → 5-{5-[3-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-fluorophenyl}thiophene-2-carbonitrile (**269.1**, ^1H NMR: 8.1 – 8.01, m, 2H; 7.77, d, 1H; 7.66 – 758, m, 4H; 7.29, m, 1H; 4.61, s, 2H; 1.41, s, 6H) → methyl 4-(2-{3-[3-(5-cyanothiophen-2-yl)-4-fluorophenyl]-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl}-5-fluorophenylamino)benzoate (**269**).

Example **270**: 4-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-thiophen-2-ylphenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]phenylamino}benzoic acid:



The reaction of the ester **267** with potassium silanolate in tetrahydrofuran, as described for the preparation of **248**, afforded the carboxylic acid **270**. Molecular weight 547.13 ($C_{29}H_{23}F_2N_3O_4S$); retention time R_t = 2.69 min. [E]; MS (ESI): 548.22 (MH^+).

Pharmacological testing:

In vitro tests:

In vitro functional assays with recombinant cells:

Function-testing assays were performed by means of the FLIPR technique ("Fluorometric Imaging Plate Reader", Molecular Devices Corp.).

To this end, ligand-induced changes in the intracellular concentration of Ca^{2+} in recombinant HEK293 cells, which expressed both a cannabinoid receptor (CB1 or CB2) and G-protein Galpha16, were determined. For the studies, cells were sown into 96-well microtiter plates (60 000 cells/well) and left to grow overnight. The medium was removed and the cells were incubated in buffer which contained the fluorescent dye Fluo-4. After this loading with dye, the cells were washed, test substance was added dissolved in buffer, the mixture was incubated for 20 minutes, a known cannabinoid receptor agonist as a reference agonist was added in buffer and, finally, the changes in the intracellular Ca^{2+} concentration were measured in the FLIPR unit.

Results were presented as the percentage change relative to the control (0%: analogous experiment without test substance and without reference agonist, i.e. only with buffer; 100%: analogous experiment without test substance, but with reference agonist in excess), and used to calculate dose/action curves, and IC_{50} values were determined.

Results:

The values of the functional assay compared to the cannabinoid 1 receptor including illustrative selectivities compared to the cannabinoid 2 receptor can be taken from table 1 which follows.

Table 1:

Example No.	hCB1R: FLIPR; IC_{50} [nM]	hCB2R: FLIPR; IC_{50} [nM]
1	10	> 10000
2	11	> 10000
3	22	
4	4	
5	44	> 10000
11	0.7	> 10000
14	108	
20	21	
21	10	
22	46	
30	208	> 10000
33	4	
35	15	
36	11	> 10000
37	21	
38	70	
39	69	
40	30	
41	28	
42	12	> 10000
43	77	
44	7	
55	10	
56	8	> 10000
57	36	> 10000
60	2	> 10000
64	16	> 10000
65	145	
66	25	> 10000

67	1	> 10000
68	44	
72	24	
73	7	> 10000
74	4	> 10000
75	49	> 10000
78	4	> 10000
80	33	
81	144	> 10000
82	52	> 10000
83	9	> 10000
85	7	> 10000
90	39	> 10000
91	30	> 10000
92	137	> 10000
95	31	
97	7	> 10000
104	15	
105	49	
106	12	
107	112	
113	4	
125	110	
127	7	
130	32	
131	15	
133	10	
135	1	
136	5	> 10000
137		> 10000
138	4	> 10000
140		> 10000
142		> 10000

143	13	> 10000
144		> 10000
145	14	
148	11	
154	8	
156	10	
158	9	
159	2	
164	137	
166	76	
169	9	
175	9	
177	1	
178	4	
180	1	
181	8	
190	76	
197	19	
198	23	
200	8	
201	5	
204	46	
205	17	
206	24	
208	13	
209	62	
213	117	
221	10	
227	16	
228	61	
232	112	
233	22	
238	10	

239	103	
240	11	
243	99	
246	7	
253	29	
254	2	
255	28	
258	31	

Binding to the CB1 receptor:

Test compounds: The compounds (3 µl, 10 mM, 100% DMSO), pipetted into 96-well PP microtiter plates, were diluted with 27 µl of 100% DMSO (dimethyl sulfoxide). Proceeding from this solution, further 3-fold dilution steps were undertaken by transferring 10 µl in each case to a new PP microtiter plate and adding a further 20 µl of 100% DMSO. In each case 6 µl of these solutions were transferred into new 96-well PP microtiter plates and made up with 144 µl of assay buffer. The end concentrations ranged from 10 µM to 0.005 µM.

Negative control: AM 251, dissolved in assay buffer with 1% DMSO, was added to the dilution series in the microtiter plates as a control. The end concentration was 1 µM.

Blank control: assay buffer with 1% DMSO was added to the dilution series of the microtiter plates as a blank control.

Summary of the assay parameters:

Assay volume		200 µl
Receptor	CHO-K1/ cannabinoid CB1 Protein	2 µg / well
Ligand	[^{3}H]-SR141716A	0.5 nM 0.0195 µCi / well
Ions	Tris-HCl	50 mM, pH 7.4

	$MgCl_2$	5 mM
	EDTA	2.5 mM
	BSA (fatty acid-free)	0.2%
Nonspecific binding	AM 251	1 µM
Compound	in 1% DMSO	10 µM to 0.0050 µM

Analysis of the data:

High control: ^3H binding without addition of the compound

Low control: ^3H binding in the presence of 1 µM AM 251

The values were calculated using the corrected raw data.

$$\text{Inhibition of ligand binding (\%)} = 100 * \left(1 - \frac{(sample - lowcontrol)}{(highcontrol - lowcontrol)}\right)$$

The values reported were obtained as average values of a double determination. The IC_{50} values were calculated from the measurements with the program Xlfit, formula 205. Ki values were obtained from the IC_{50} and Kd values utilizing the Cheng-Prusoff equation:

$$Ki = \frac{IC50}{1 + \frac{C}{Kd}}$$

(C= concentration of the radioligand)

Literature: Cheng, Y.-C., and Prusoff, W.H. (1973) Biochem. Pharmacol 22, 3099-3108

Results: K_i values of example compounds; Table 2:

Example No.	hCB1R; binding K_i [nM]
1	13
5	7
6	21
7	15
8	15

9	13
10	24
11	1
12	0.9
13	0.9
15	2
16	2
17	3
18	5
19	5
23	10
24	11
25	6
26	39
27	17
28	87
29	107
32	3
34	14
42	1
50	11
51	2
52	3
53	2
55	8
56	3
60	1
61	19
62	16
63	9
64	5
66	7
67	1

68	16
69	113
70	27
110	5
111	1
112	1
120	5
126	23
128	2
129	10
132	6
134	4
137	51
140	26
142	3
144	19
149	6
151	155
153	20
157	5
160	3
161	8
165	16
167	7
170	113
171	120
172	8
173	34
174	144
176	130
179	16
223	4
224	6

227	36

It can be seen from the test data that the inventive compounds of the formula I act as CB1R antagonists and are therefore very suitable for treating metabolic syndrome, type II diabetes and obesity.

In vivo tests:

"Milk consumption in mice"

The test is used to study the anorexigenic potency of the test substances. Female NMRI mice, 25-35 g in weight, are used. The mice are accustomed to the housing conditions for at least one week and to the condensed milk supplied for 2 days.

The feed is removed from the mice for 24 hours, but they have constant access to water. On the day of the experiment, the animals are put in individual cages; the cage lids can accommodate the pipettes filled with milk. The test substances are administered orally, intraperitoneally or subcutaneously. After the administration, the mice are put in their cages and receive access to the milk 30 min later. The milk consumption is read off every 30 min over 7 hours; at the same time, obvious changes in behavior of the animals are noted.

"Antagonization of CB1-mediated hypothermia"

The test is used to measure the potency of cannabinoid CB1 receptor (CB1) antagonists. What is measured is the extent to which the CB1 antagonists to be tested are capable of preventing or of antagonizing hypothermia induced by a CB1 agonist.

Female NMRI mice, 25-35 g in weight, are used. The mice are accustomed to the housing conditions for at least one week.

At time 0 min, the animals are treated orally, intravenously or intraperitoneally with the CB1 antagonist to be tested. 30 min later, the CB1 agonist CP55.940, 1.25 mg/kg, is administered

to the mice intraperitoneally. This brings about a fall in the body temperature by 5-6°C within 30 min. The body temperature is measured rectally for the first time 30 min before the test substance administration and then every 30 min after this administration, if appropriate immediately before a substance administration, over 4 hours.

The potency of the test substances is reported as the percentage decrease in the area under the temperature-time curve which is formed firstly by the average basal temperature, and secondly by the temperature-time curve, of the animals treated exclusively with the CB1 antagonist.

"Intestinal motility in mice"

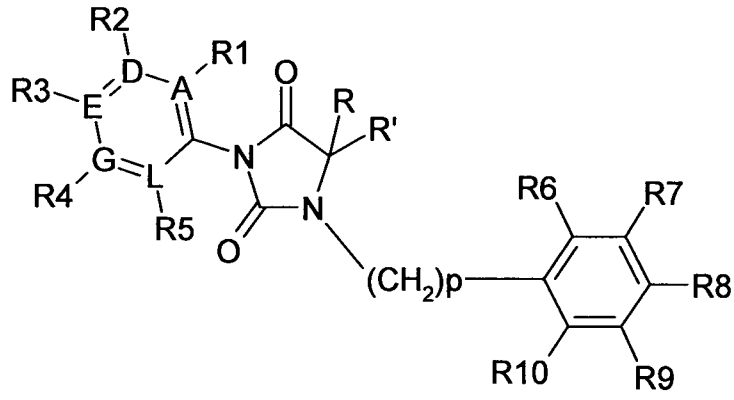
The method serves firstly to study the influence of test substances themselves on the small intestinal motility, and secondly to study to what extent specifically induced effects on the small intestinal motility can be prevented or antagonized, for example the delay in the intestinal passage by the cannabinoid CB1 agonist CP55.940.

Female NMRI mice with a weight of 25-35 g are used. The mice are accustomed to the housing conditions for at least one week.

The feed is removed from the mice for 24 hours, but they have constant access to water. The test substances are administered orally, intravenously, subcutaneously, but not intraperitoneally. If a specific effect is to be antagonized, the test substance is administered 30-120 min before the specific effector. 30 min after this administration, a defined amount of a dyed, non-caloric filler is introduced into the stomach by gavage. After a further 30 min (the dyed filler has about 80% filled the small intestine at this point), the animals are sacrificed and the small intestine is dissected. The intestinal motility is reported as the passage of the dyed filler compared to the total length of the small intestine in percent. A treatment effect is reported as the difference of this passage to the vehicle control, likewise in percent.

Claims:

1. A compound of the formula I



I

in which

R, R' are each independently H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, where $(C_1$-$C_6)$-alkyl may be substituted by halogen, O-R14, $S(O)_m$-R12 or NR13R15;
or R and R' together form a ring having from three to eight carbon atoms, where one carbon atom may be replaced by O, $S(O)_m$, NR13 or NR15;

m is 0, 1, 2;

n is 0, 1, 2, 3, 4;

p is 1, 2, 3, 4, 5;

q is 1, 2, 3, 4;

r is 2, 3, 4, 5, 6;

v is 0, 1, 2, 3, 4;

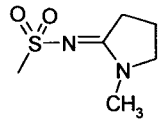
A, D, E, G, L are each independently C or N, where there is no corresponding R1, R2, R3, R4, R5 substituent when they are defined as N;

R1, R2, R3, R4, R5 are each independently H, F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, $(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkenyl], $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-bicycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-tricycloalkyl], adamantan-1-yl, adamantan-2-yl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, OCF_3, O-R11, NR13R15, NH-CN, $S(O)_m$-R12, SO_2-NH_2, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NH-CO-NHR12, SO_2-NH-CO-R16, SO_2-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], SO_2-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-NH-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-NH-$(CH_2)_n$-heteroaryl, SO_2-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, SO_2-R16, SF_5, CO-O[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], CO-O[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, CO-O-$(CH_2)_n$-aryl, CO-O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, CO-NH_2, CO-NH-CN, CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], CO-N[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl]$_2$, C(=NH)-O-[$(C_1$-C_6-alkyl)], C(=NH)-NH_2, C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NHO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl], C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, CO-NH-SO_2-R16, CO-NH-SO_2-NHR12, CO-R16, COOH, CO-$(C_1$-$C_8)$-alkyl, CO-$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, CO-$(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-bicycloalkyl], CO-$(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-tricycloalkyl], CO-aryl, CO-heteroaryl, CH(OH)-aryl, CH(OH)-heteroaryl, CH[O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl]-aryl, CH[O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl]-heteroaryl, CHF-aryl, CHF-heteroaryl, CF_2-aryl, CF_2-heteroaryl, CHO, CH_2-OH, CH_2-CN, CH_2-O-R12, CH_2-O-$(CH_2)_n$-CO-O[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], CH_2-O-$(CH_2)_n$-CO-NH_2, CH_2-O-$(CH_2)_q$-COOH,
where the alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl and tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R6, R7, R8, R9, R10 are each independently R11, NR17-bicyclic heterocycle, NR17-aryl, NR17-heteroaryl, where the aryl or heteroaryl radical may be fused to a 5- or

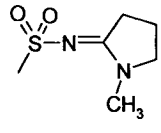
6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring in which one or more CH or CH_2 groups may be replaced by oxygen atoms and where the 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring may be substituted by F, =O or -(C_1-C_6)-alkyl and where the bicyclic heterocycle may contain from 9 to 12 ring members and up to five CH or CH_2 groups may each independently be replaced by N, NR20, O, $S(O)_m$ or C=O and where the aryl or heteroaryl radical or bicyclic heterocycle may be unsubstituted or mono- or polysubstituted by

R11, F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-CH$(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-sugar, $(CH_2)_n$-O-sugar acid, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O(C_1-C_6)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[(C1-C8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[(C_3-C_8)-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O(C_1-C_8)-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O(C_3-C_8)-

cycloalkyl, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-N[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$,  , SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-yl, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-CHO, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, $(CH_2)_n$-C(=NH)-[NH-O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-sugar, $(CH_2)_n$-O-sugar acid, $(CH_2)_n$-O-

glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N$(R12)_2$, (CH_2)n-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O$(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, S$(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$,



, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, $CONH_2$, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-yl, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-CHO, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH, $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or

heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_6)-alkyl], CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

where at least one of the R6, R7, R8, R9 and R10 radicals is always defined as NR17-aryl or NR17-bicyclic heterocycle or NR17-heteroaryl;

where one of the four radical pairs of R6 and R7, or R7 and R8, or R8 and R9, or R9 and R10 may in each case together form the $-CH_2-CH_2-CH_2-$ or $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ groups in which up to two $-CH_2-$ groups may be replaced by -O- and where the $-CH_2-CH_2-CH_2-$ or $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ groups may be substituted by F, (C_1-C_8)-alkyl or =O;

R11 is H, (C_1-C_8)-alkyl, (C_2-C_{10})-alkenyl, (C_2-C_{10})-alkynyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_{12})-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_3-C_{10})-cycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[(C_3-C_{10})-bicycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_{12})-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroaryl], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_q$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-(C_1-C_6)-alkyl], $(CH_2)_n$-P(O)[O-(C_1-C_6)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-aryl), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-aryl)$_2$, $(CH_2)_n$-$P(O)(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_3-C_8)-cycloalkyl]$_2$, (C_2-C_{10})-alkenyl-CO-O[(C_1-C_6)-alkyl], (C_2-C_{10})-alkenyl-$CONH_2$, (C_2-C_{10})-alkenyl-COOH, (C_2-C_{10})-alkynyl-CO-O[(C_1-C_6)-alkyl], (C_2-C_{10})-alkynyl-$CONH_2$, (C_2-C_{10})-alkynyl-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O(C_1-C_6)-alkyl)]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[(C_1-C_6)-alkyl], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r-NH_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-

$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH3)_2$-CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-N[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, where the alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, bicycloalkyl, cycloalkenyl and bicycloalkenyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, S$(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R12 is H, $(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{12})$-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl or cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms,
and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R13 is H, SO_2-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], SO_2-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], SO_2-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroaryl, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N(R12)$_2$, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, CF_3, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], S$(O)_m$-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O$(C_1$-$C_6)$-alkyl], CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R14 is H, $(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-heteroaryl], $(CH_2)_n$-CO-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl],

$(CH_2)_n$-CO-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_8)$]-alkyl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_3$-$C_8)$]-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R15 is H, $(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C3-C8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-heteroaryl], CO-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], CO-[(C3-C8)-cycloalkyl], CO-aryl, CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R16 is aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, 3-hydroxyazetidin-1-yl, piperidin-1-yl, 3-hydroxypiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 3-oxopiperidin-1-yl, 4-oxopiperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 3-pyrrolidinol-1-yl, 2-cyanopyrrolidin-1-yl, morpholin-N-yl, piperazin-1-yl, 4-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl]piperazin-1-yl, piperazin-2-on-1-yl, piperazin-2-on-4-yl, piperazine-2,3-dion-1-yl, piperazine-2,6-dion-1-yl, piperazine-2,6-dion-4-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholine-1,1-dioxid-4-yl, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[$(C_1$-$C_6)$-alkyl-OH]$_2$, N[$(C_1$-$C_6)$-alkyl][$(C_1$-$C_6)$-alkyl-OH], D-glucamin-N-yl, N-methyl-D-

glucamin-N-yl, NH-[(C_1-C_8)-alkyl]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, NH-[(C_1-C_8)-alkyl]-COOH, NH-[(C_1-C_8)-alkyl]-$CONH_2$, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_1-C_8)-alkyl]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_1-C_8)-alkyl]-COOH, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_1-C_8)-alkyl]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aryl)]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, NH-[C(H)(aryl)]-COOH, NH-[C(H)(aryl)]-$CONH_2$, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(aryl)]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(aryl)]-COOH, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(aryl)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaryl)]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, NH-[C(H)(heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-COOH, N[(C_1-C_6)-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_3-C_8)-cycloalkyl]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_3-C_8)-cycloalkyl]-COOH, N[(C_1-C_6)-alkyl][(C_3-C_8)-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl]-CO-O(C_1-C_6)-alkyl, NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl]-COOH, NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-(C_1-C_6)-alkyl, NH-[(C_1-C_6)-alkyl]-SO_3H, NH-[(C_1-C_6)-alkyl]-SO_2-NH_2, N[(C_1-C_6)-alkyl]{[(C_1-C_6)-alkyl]-SO_3H},
where the alcohol (OH) or ketone (C=O) functions may be replaced by F or CF_2;

R17 is R18, R13, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, S(O)$_m$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_6)-alkyl], CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R18 is (C_1-C_8)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH,

$CONH_2$, CO-[O(C_1-C_6)-alkyl], CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R20 is H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, aryl, [(C_1-C_6)-alkyl]-aryl;

R21 is H, F, CF_3, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, OH, O-(C_1-C_6)-alkyl, O-(C_3-C_8)-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-(CO)-(C_1-C_6)-alkyl, O-(CO)-(C_3-C_8)-cycloalkyl, O-(CO)-O-(C_1-C_6)-alkyl, O-(CO)-O-(C_3-C_8)-cycloalkyl, NH-[(C_1-C_6)-alkyl]-aryl, NH_2, NH-(C_1-C_6)-alkyl, NH-(CO)-(C_1-C_6)-alkyl;

R22 is H, CF_3, (C_1-C_6)-alkyl, aryl, [(C_1-C_6)-alkyl]-aryl;

and physiologically compatible salts thereof.

2. A compound of the formula I as claimed in claim 1, wherein

R, R' are each (C_1-C_6)-alkyl, where (C_1-C_6)-alkyl may be substituted by halogen; or R and R' together form a ring having from three to eight carbon atoms;

m is 0, 1, 2;

n is 0, 1, 2, 3, 4;

p is 1, 2, 3;

q is 1, 2, 3;

r is 2, 3, 4;

v is 0, 1, 2, 3;

A, D, E, G, L are each independently C or N, where there is no corresponding R1, R2, R3, R4, R5 substituent when they are defined as N;

R1, R2, R3, R4, R5 are each independently H, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, (C_1-C_8)-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_{12})-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_{12})-tricycloalkyl], adamantan-1-yl, adamantan-2-yl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, OCF_3, O-R11, NR13R15, $S(O)_m$-R12, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], SO_2-NH-[(C_3-C_8)-cycloalkyl], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, SO_2-R16, SF_5, CO-O[(C_1-C_8)-alkyl], CO-O-$(CH_2)_r-NH_2$, $CO-NH_2$, CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, C(=NH)-NH_2, C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-(C_1-C_6)-alkyl], C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, CO-NH-SO_2-R16, CO-NH-SO_2-NHR12, CO-R16, COOH, CO-(C_1-C_8)-alkyl, CO-(C_3-C_8)-cycloalkyl, CO-aryl, CO-heteroaryl, CH(OH)-aryl, CH(OH)-heteroaryl, CH[O-(C_1-C_6)-alkyl]-aryl, CH[O-(C_1-C_6)-alkyl]-heteroaryl, CHF-aryl, CHF-heteroaryl, CF_2-aryl, CH_2-O-R12,

where the alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_6)-alkyl, CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R6, R7, R8, R9, R10 are each independently R11, NR17-bicyclic heterocycle, NR17-aryl, NR17-heteroaryl, where the aryl or heteroaryl radical may be fused to a 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring in which one or more CH or CH_2 groups may be replaced by oxygen atoms and where the 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring may be substituted by F, =O or -(C_1-C_6)-alkyl and where the bicyclic heterocycle contains from 9 to 10 ring members and up to five CH or CH_2 groups may each independently be replaced by N, NR20, O, $S(O)_m$ or C=O and where the aryl or heteroaryl radical or bicyclic heterocycle may be unsubstituted or mono- or polysubstituted by

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-sugar, $(CH_2)_n$-O-sugar acid, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O$(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, S(O)$_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-yl, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], where the alkyl and cycloalkyl radicals may

be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_6)-alkyl, CO-(C_1-C_6)-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

F, Cl, Br, CN, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-sugar, $(CH_2)_n$-O-sugar acid, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, (CH_2)n-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[(C_1-C_8)-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O(C_1-C_8)-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O(C_3-C_8)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-$CONH_2$, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH, $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[(C_1-C_6)-alkyl], where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_6)-

alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_6)-alkyl], and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

where at least one of the R6, R7, R8, R9 and R10 radicals is always defined as NR17-aryl or NR17-bicyclic heterocycle or NR17-heteroaryl;

where one of the four radical pairs of R6 and R7, or R7 and R8, or R8 and R9, or R9 and R10 may in each case together form the -CH_2-CH_2-CH_2- or -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- groups in which up to two -CH_2- groups may be replaced by -O- and where the -CH_2-CH_2-CH_2- or -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- groups may be substituted by F, methyl or =O;

R11 is H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, (C_2-C_6)-alkynyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_{10})-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_3-C_6)-cycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_{10})-bicycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_{12})-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_6)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_3-C_6)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_6)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroaryl], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-P(O)[O-(C_1-C_3)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-aryl), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-aryl)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_1-C_6)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_1-C_6)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[(C_3-C_6)-cycloalkyl]$_2$, (C_2-C_6)-alkenyl-CO-O[(C_1-C_6)-alkyl], (C_2-C_6)-alkenyl-$CONH_2$, (C_2-C_6)-alkenyl-COOH, (C_2-C_6)-alkynyl-CO-O[(C_1-C_6)-alkyl], (C_2-C_6)-alkynyl-$CONH_2$, (C_2-C_6)-alkynyl-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O(C_1-C_4)-alkyl)]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[(C_1-C_4)-alkyl], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O[(C_1-C_6)-alkyl], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O[(C_3-C_6)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[(C_1-C_6)-alkyl], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-C(CH3)$_2$-CO-N[(C_1-C_6)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-N[(C_3-C_6)-cycloalkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-

COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, where the alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, bicycloalkyl, tricycloalkyl, cycloalkenyl and bicycloalkenyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, $S(O)_m$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_6)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R12 is H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{10})$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_{10})$-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl or tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms,
and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_3)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R13 is H, SO_2-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], SO_2-[$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl], SO_2-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroaryl, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-$N(R12)_2$, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $S(O)_m$-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O$(C_1$-$C_3)$-alkyl], CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R16 is aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, piperidin-1-yl, 3-hydroxypiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 3-oxopiperidin-1-yl, 4-oxopiperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 3-pyrrolidinol-1-yl, 2-cyanopyrrolidin-1-yl, morpholin-N-yl, piperazin-1-yl, 4-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]piperazin-1-yl, piperazin-2-on-1-yl, piperazin-2-on-4-yl, piperazine-2,6-dion-1-yl, piperazine-2,6-dion-4-yl, thiomorpholine-1,1-dioxid-4-yl, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[$(C_1$-$C_6)$-alkyl-OH]$_2$, D-glucamin-N-yl, N-methyl-D-glucamin-N-yl, NH-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl]-CO-O$(C_1$-$C_3)$-alkyl, NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-COOH, NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]-$CONH_2$,

N[(C_1-C_3)-alkyl][(C_1-C_3)-alkyl]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, N[(C_1-C_3)-alkyl][(C_1-C_3)-alkyl]-COOH, N[(C_1-C_3)-alkyl][(C_1-C_3)-alkyl]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aryl)]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[C(H)(aryl)]-COOH, NH-[C(H)(aryl)]-$CONH_2$, N[(C_1-C_3)-alkyl][C(H)(aryl)]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, N[(C_1-C_3)-alkyl][C(H)(aryl)]-COOH, N[(C_1-C_3)-alkyl][C(H)(aryl)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaryl)]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[C(H)(heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, N[(C_1-C_3)-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, N[(C_1-C_3)-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-COOH, N[(C_1-C_3)-alkyl][C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, N[(C_1-C_3)-alkyl][(C_3-C_6)-cycloalkyl]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, N[(C_1-C_3)-alkyl][(C_3-C_6)-cycloalkyl]-COOH, N[(C_1-C_3)-alkyl][(C_3-C_6)-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-COOH, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-(C_1-C_3)-alkyl, NH-[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_3H, NH-[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_2-NH_2, N[(C_1-C_4)-alkyl]{[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_3H},

where the alcohol (OH) or ketone (C=O) functions may be replaced by F or CF_2;

R17 is R18, R13, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_3-C_6)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_3)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R18 is (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, O-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], CO-(C_1-C_6)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R20 is H, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, aryl, $[(C_1-C_6)$-alkyl]-aryl;

R21 is H, F, CF_3, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, OH, O-(C_1-C_3)-alkyl, O-(C_3-C_6)-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-(CO)-(C_1-C_3)-alkyl, O-(CO)-(C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(CO)-O-(C_1-C_3)-alkyl, O-(CO)-O-(C_3-C_6)-cycloalkyl, NH_2, NH-$[(C_1-C_3)$-alkyl]-aryl, NH-(C_1-C_3)-alkyl, NH-(CO)-(C_1-C_3)-alkyl;

R22 is H, CF_3, (C_1-C_3)-alkyl, aryl, $[(C_1-C_6)$-alkyl]-aryl;

and the physiologically compatible salts thereof.

3. A compound of the formula I as claimed in claim 1 or 2, wherein

R, R' are each independently (C_1-C_3)-alkyl where (C_1-C_3)-alkyl may be substituted by halogen or R and R' together form a ring having three to six carbon atoms;

m is 0, 1, 2;

n is 0, 1, 2, 3;

p is 1, 2, 3;

q is 1, 2;

r is 2, 3, 4;

v is 0, 1, 2;

A, D, E, G, L are each independently C or N, where there is no corresponding R1, R2, R3, R4, R5 substituents when they are defined as N;

R1, R2, R3, R4, R5 are each independently H, F, Cl, Br, CN, CF_3, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_{10})-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_{10})-tricycloalkyl], adamantan-1-yl, adamantan-2-yl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, OCF_3, O-(C_1-C_6)-alkyl, O-(C_3-C_7)-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, NH-(C_1-C_4)-alkyl, N[(C_1-C_4)-alkyl]$_2$, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl, NH-SO_2-aryl, S(O)$_m$-(C_1-C_4)-alkyl, S(O)$_m$-(C_3-C_6)-cycloalkyl, S(O)$_m$-aryl, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[(C_1-C_4)-alkyl], SO_2-NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-N[(C_1-C_4)-alkyl]$_2$, SF_5, CO-O[(C_1-C_4)-alkyl], CO-NH_2, CO-NH-[(C_1-C_4)-alkyl], CO-N[(C_1-C_4)-alkyl]$_2$, C(=NH)-NH_2, C(=N-OH)NH_2, COOH, CO-(C_1-C_6)-alkyl, CO-(C_3-C_6)-cycloalkyl, CO-aryl, CO-heteroaryl, CH(OH)-aryl, CH(OH)-heteroaryl, CH[O-(C_1-C_4)-alkyl]-aryl, CH[O-(C_1-C_4)-alkyl]-heteroaryl, CHF-aryl, CHF-heteroaryl, CF_2-aryl, where the alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, S(O)$_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_3)-alkyl, CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R6, R7, R8, R9, R10 are each independently NR17-bicyclic heterocycle, NR17-aryl, NR17-heteroaryl, where the aryl or heteroaryl radical may be fused to a 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring in which one or more CH or CH_2 groups may be replaced by oxygen atoms and where the 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring may be substituted by F, =O or -(C_1-C_6)-alkyl and where the bicyclic heterocycle contains from 9 to 10 ring members and up to five CH or CH_2 groups may each independently be replaced by N, NR20, O, S(O)$_m$ or C=O and where the aryl or heteroaryl radical or bicyclic heterocycle may be unsubstituted or mono- or polysubstituted by

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-sugar acid, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O$(C_1$-$C_4)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[(C1-C8)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O$(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-yl, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms

and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_6)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_6)-alkyl, CO-(C_1-C_6)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

H, F, Cl, Br, CN, CF_3, (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, (C_2-C_6)-alkynyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_4)-alkyl, $(CH_2)_n$-O-(C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-Oaryl, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-NH-aryl, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-aryl, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-(C_1-C_4)-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-(C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $S(O)_m$-(C_1-C_4)-alkyl, $S(O)_m$-aryl, SO_2-NH_2, SO_2-NH-(C_1-C_4)-alkyl, SO_2-N[C_1-C_4]-alkyl]$_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_4)-alkyl], COOH, $(CH_2)_q$-COOH, $CONH_2$, $(CH_2)_q$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH,
where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl] and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

where one of the R6, R7, R8, R9 and R10 radicals is always defined as NR17-aryl or NR17-bicyclic heterocycle or NR17-heteroaryl;

R11 is H, (C_1-C_4)-alkyl, (C_2-C_3)-alkenyl, (C_2-C_4)-alkynyl, (C_3-C_5)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_4)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_{10})-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_3-C_6)-cycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_8)-bicycloalkenyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_8)-tricycloalkyl],

$(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroaryl], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-P(O)[O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-aryl), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-aryl)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_1$-$C_6)$-alkyl],$(CH_2)_n$-CO-N[$(C_1$-$C_4)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl]$_2$, $(C_2$-$C_4)$-alkenyl-CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(C_2$-$C_4)$-alkenyl-$CONH_2$, $(C_2$-$C_4)$-alkenyl-COOH, $(C_2$-$C_4)$-alkynyl-CO-O[$(C_1$-$C_6)$-alkyl], $(C_2$-$C_4)$-alkynyl-$CONH_2$, $(C_2$-$C_4)$-alkynyl-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O$(C_1$-$C_4)$-alkyl)]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH,

where the alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, bicycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkenyl and tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, S(O)$_m$-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_4)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R12 is H, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_8)$-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[$(C_7$-$C_8)$-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl or tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms,

and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_3)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R13 is H, SO_2-[(C_1-C_3)-alkyl], SO_2-[(C_3-C_5)-cycloalkyl], SO_2-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroaryl, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N(R12)$_2$, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-[(C_1-C_3)-alkyl], $S(O)_m$-[(C_1-C_3)-alkyl], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R16 is aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 3-oxopiperidin-1-yl, 4-oxopiperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 3-pyrrolidinol-1-yl, 2-cyanopyrrolidin-1-yl, morpholin-N-yl, piperazin-1-yl, 4-[(C_1-C_3)-alkyl]piperazin-1-yl, piperazin-2-on-1-yl, piperazin-2-on-4-yl, thiomorpholine-1,1-dioxid-4-yl, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-CH($CH_2OH)_2$, NH-C($CH_2OH)_3$, N[(C_1-C_3)-alkyl-OH]$_2$, D-glucamin-N-yl, N-methyl-D-glucamin-N-yl, NH-[(C_1-C_3)-alkyl]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[(C_1-C_3)-alkyl]-COOH, NH-[(C_1-C_3)-alkyl]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aryl)]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[C(H)(aryl)]-COOH, NH-[C(H)(aryl)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaryl)]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[C(H)(heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-COOH, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-(C_1-C_3)-alkyl, NH-[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_3H, NH-[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_2-NH_2, N[(C_1-C_3)-alkyl]{[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_3H}, where the alcohol (OH) or ketone (C=O) functions may be replaced by F or CF_2;

R17 is R18, H, SO_2-CH_3, SO_2-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, O-(C_1-C_3)-alkyl, $S(O)_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R18 is (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_4)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where

the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, O-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_{63})-alkyl], CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R20 is H, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, aryl, [(C_1-C_3)-alkyl]-aryl;

R21 is H, F, CF_3, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_4)-cycloalkyl, OH, O-(C_1-C_3)-alkyl, O-(C_3-C_4)-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-(CO)-(C_1-C_3)-alkyl, O-(CO)-(C_3-C_4)-cycloalkyl, O-(CO)-O-(C_1-C_3)-alkyl, O-(CO)-O-(C_3-C_4)-cycloalkyl, NH_2, NH-[(C_1-C_2)-alkyl]-aryl, NH-(C_1-C_3)-alkyl, NH-(CO)-(C_1-C_3)-alkyl;

R22 is H, CF_3, (C_1-C_3)-alkyl, aryl, [(C_1-C_3)-alkyl]-aryl;

and the physiologically compatible salts thereof.

4. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 3, wherein

R, R' are each independently (C_1-C_3)-alkyl; or R and R' together form a ring having from three to six carbon atoms;

m is 0, 1, 2;

n is 0, 1, 2;

p is 1, 2;

q is 1, 2;

r is 2, 3;

v is 0, 1;

A, D, E, G, L are each independently C or N, where there is no corresponding R1, R2, R3, R4, R5 substituent when they are defined as N;

R1, R2, R3, R4, R5 are each independently H, F, Cl, Br, CN, CF_3, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], adamantan-1-yl, adamantan-2-yl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, OCF_3, O-(C_1-C_4)-alkyl, O-(C_3-C_6)-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-$(CH_2)_n$-heteroaryl, NH-(C_1-C_4)-alkyl, N[(C_1-C_4)-alkyl]$_2$, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl, NH-SO_2-aryl, S(O)$_m$-(C_1-C_3)-alkyl, S(O)$_m$-(C_3-C_6)-cycloalkyl, S(O)$_m$-aryl, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[(C_1-C_4)-alkyl], SO_2-NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-N[(C_1-C_4)-alkyl]$_2$, SF_5, CO-O[(C_1-_4)-alkyl], CO-NH_2, CO-NH-[(C_1-C_3)-alkyl], CO-N[(C_1-C_3)-alkyl]$_2$, COOH, CO-(C_1-C_3)-alkyl, CO-(C_3-C_6)-cycloalkyl, CO-aryl, CO-heteroaryl, CH(OH)-aryl, CH(OH)-heteroaryl, CH[O-(C_1-C_4)-alkyl]-aryl, CH[O-(C_1-C_4)-alkyl]-heteroaryl, CHF-aryl, CHF-heteroaryl, CF_2-aryl, where the alkyl or cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, S(O)$_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_3)-alkyl, CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R6, R7, R8, R9, R10 are each independently NR17-bicyclic heterocycle, NR17-aryl, NR17-heteroaryl, where the aryl or heteroaryl radical may be fused to a 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring in which one or more CH or CH_2 groups may be replaced by oxygen atoms and where the 5- or 6-membered aromatic or nonaromatic carbon ring may be substituted by F, =O or -(C_1-C_3)-alkyl and where the bicyclic heterocycle contains from 9 to 10 ring members and up to five CH or CH_2 groups may each independently be replaced by N, NR20, O, S(O)$_m$ or C=O and where the aryl or heteroaryl radical or bicyclic heterocycle may be unsubstituted or mono- or polysubstituted by

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-galactoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-$N[(CH_2)_q$-CO-O$(C_1$-$C_4)$-alkyl$]_2$, $(CH_2)_n$-$N[(CH_2)_q$-$COOH]_2$, $(CH_2)_n$-$N[(CH_2)_q$-$CONH_2]_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-$N(R13)_2$, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-$N(R12)_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$[(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-$N[(C_1$-$C_3)$-alkyl$]_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$[(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-$CO-NH_2$, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-$N[(C_1$-$C_3)$-alkyl$]_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, $CO-NH_2$, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-yl, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-

cycloalkyl, O-(C_1-C_3)-alkyl, S(O)$_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O(C_1-C_3)-alkyl, CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

H, F, Cl, Br, CN, CF_3, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_4)-alkyl, $(CH_2)_n$-O-(C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-Oaryl, $(CH_2)_n$-O-glucoside, $(CH_2)_n$-O-glucuronide, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-NH-aryl, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-aryl, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-(C_1-C_3)-alkyl, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-(C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, S(O)$_m$-(C_1-C_4)-alkyl, S(O)$_m$-aryl, SO_2-NH_2, SO_2-NH-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-N[C_1-C_3]-alkyl]$_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_4)-alkyl], $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2,
where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radicals may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, S(O)$_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

where at least one of the R6, R7, R8, R9 and R10 radicals is always defined as NR17-aryl or NR17-bicyclic heterocycle or NR17-heteroaryl;

R11 is H, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_5)-cycloalkyl, $(CH_2)_q$-[(C_3-C_4)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_8)-bicycloalkyl], $(CH_2)_n$-[(C_7-C_8)-tricycloalkyl], $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_4)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_3-C_5)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_3-C_5)-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-heteroaryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-aryl], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroaryl], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-P(O)[O-(C_1-C_3)-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-aryl), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-

aryl)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-N[$(C_1$-$C_3)$-alkyl]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(C_2$-$C_3)$-alkenyl-CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(C_2$-$C_3)$-alkenyl-$CONH_2$, $(C_2$-$C_3)$-alkenyl-COOH, $(C_2$-$C_4)$-alkynyl-CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(C_2$-$C_4)$-alkynyl-$CONH_2$, $(C_2$-$C_4)$-alkynyl-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O$(C_1$-$C_4)$-alkyl)]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_3)$]-alkyl, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O[$(C_3$-$C_5)$]-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-C$(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O[$(C_1$-$C_4)$-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-NH-C$(CH_3)_2$-COOH,

where the alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, S$(O)_m$-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_4)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R12 is H, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl or cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms, and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O$(C_1$-$C_3)$-alkyl, CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R13 is H, SO_2-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], SO_2-[$(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl], SO_2-$(CH_2)_n$-aryl, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroaryl, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N(R12)$_2$,

where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, $(C_1$-$C_3)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, O-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], S$(O)_m$-[$(C_1$-$C_3)$-alkyl], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O$(C_1$-$C_3)$-alkyl], CO-$(C_1$-$C_3)$-alkyl and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R16 is aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 3-oxopiperidin-1-yl, 4-oxopiperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 3-pyrrolidinol-1-yl, 2-cyanopyrrolidin-1-yl, morpholin-N-yl, piperazin-1-yl, 4-[(C_1-C_3)-alkyl]piperazin-1-yl, piperazin-2-on-1-yl, piperazin-2-on-4-yl, thiomorpholine-1,1-dioxid-4-yl, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[(C_1-C_3)-alkyl-OH]$_2$, D-glucamin-N-yl, N-methyl-D-glucamin-N-yl, NH-[(C_1-C_3)-alkyl]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[(C_1-C_3)-alkyl]-COOH, NH-[(C_1-C_3)-alkyl]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aryl)]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[C(H)(aryl)]-COOH, NH-[C(H)(aryl)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaryl)]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[C(H)(heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaryl)]-$CONH_2$, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-CO-O(C_1-C_3)-alkyl, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-COOH, NH-[(C_3-C_6)-cycloalkyl]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-(C_1-C_3)-alkyl, NH-[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_3H, NH-[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_2-NH_2, N[(C_1-C_3)-alkyl]{[(C_1-C_4)-alkyl]-SO_3H}, where the alcohol (OH) or ketone (C=O) functionalities may be replaced by F or CF_2;

R17 is H, R18, SO_2-CH_3, SO_2-aryl, $(CH_2)_n$-CO-[O-(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-[(C_1-C_3)-alkyl], $(CH_2)_n$-CO-aryl, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, O-(C_1-C_3)-alkyl, S(O)$_m$-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R18 is (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_4)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-aryl, $(CH_2)_n$-heteroaryl, where the alkyl and cycloalkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the aryl or heteroaryl radical may be substituted by halogen, CN, (C_1-C_3)-alkyl, O-(C_1-C_3)-alkyl, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O(C_1-C_3)-alkyl], CO-(C_1-C_3)-alkyl, and where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms;

R20 is H, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_5)-cycloalkyl, aryl, [(C_1-C_2)-alkyl]-aryl;

R21 is H, F, CF_3, (C_1-C_3)-alkyl, (C_3-C_4)-cycloalkyl, OH, O-(C_1-C_3)-alkyl, O-(C_3-C_4)-cycloalkyl, O-$(CH_2)_n$-aryl, O-(CO)-(C_1-C_3)-alkyl, O-(CO)-O-(C_1-C_3)-alkyl, NH_2, NH-[(C_1-C_2)-alkyl]-aryl, NH-(C_1-C_3)-alkyl, NH-(CO)-(C_1-C_3)-alkyl;

R22 is H, CF_3, (C_1-C_3)-alkyl, aryl, [(C_1-C_2)-alkyl]-aryl;

and the physiologically compatible salts thereof.

5. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 4, wherein

R, R' are each methyl;
or R and R' together form a cyclohexyl ring;

n is 0, 1, 2;

p is 1;

A, D, E, G, L are each independently C or N, where there is no corresponding R1, R2, R3, R4, R5 substituent when they are defined as N;

R1, R2, R5 are each independently H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, (C_1-C_4)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl, -O-phenyl, SF_5, where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms and where the phenyl radicals may be substituted by F, Cl, Br, I;

R3 is F, CN;

R4 is CF_3, (C_1-C_4)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl;

R6, R7, R8, R9, R10 are each independently H, F, Cl, Br, I, (C_1-C_4)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, where the alkyl radicals may be substituted by fluorine atoms, NR17-aryl, where the aryl radical may be substituted by F, Cl, Br, I, $(CH_2)_n$-CO-NH_2,

NH_2, $-SO_2-NH_2$, COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-(C_1-C_4)-alkyl], $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$;

where one of the R6, R7, R8, R9 and R10 radicals is always defined as NR17-aryl;

R17 is H, (C_1-C_4)-alkyl;

and the physiologically compatible salts thereof.

6. A compound as claimed in one or more of claims 1 to 5 for use as a medicament.

7. A medicament comprising one or more of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5.

8. A medicament comprising one or more of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 and at least one further active ingredient.

9. The medicament as claimed in claim 8, which comprises, as a further active ingredient, one or more antidiabetics, active hypoglycemic ingredients, HMG-CoA reductase inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, PPAR gamma agonists, PPAR alpha agonists, PPAR alpha/gamma agonists, PPAR delta agonists, fibrates, MTP inhibitors, bile acid absorption inhibitors, MTP inhibitors, CETP inhibitors, polymeric bile acid adsorbers, LDL receptor inducers, ACAT inhibitors, antioxidants, lipoprotein lipase inhibitors, ATP citrate lyase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, lipoprotein(a) antagonists, HM74A receptor agonists, lipase inhibitors, insulins, sulfonylureas, biguanides, meglitinides, thiazolidinediones, α-glucosidase inhibitors, active ingredients which act on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells, glycogen phosphorylase inhibitors, glucagon receptor antagonists, activators of glucokinase, inhibitors of gluconeogenesis, inhibitors of fructose 1,6-biphosphatase, modulators of glucose transporter 4, inhibitors of glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase, inhibitors of dipeptidylpeptidase IV, inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1, inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B, modulators of the sodium-dependent glucose transporter 1 or 2, modulators of GPR40,

inhibitors of hormone-sensitive lipase, inhibitors of acetyl-CoA carboxylase, inhibitors of phosphoenolpyruvate carboxykinase, inhibitors of glycogen synthase kinase-3 beta, inhibitors of protein kinase C beta, endothelin-A receptor antagonists, inhibitors of I kappaB kinase, modulators of the glucocorticoid receptor, CART agonists, NPY agonists, MC4 agonists, orexin agonists, H3 agonists, TNF agonists, CRF agonists, CRF BP antagonists, urocortin agonists, β3 agonists, CB1 receptor antagonists, MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists, CCK agonists, serotonin reuptake inhibitors, mixed serotoninergic and noradrenergic compounds, 5HT agonists, bombesin agonists, galanin antagonists, growth hormones, growth hormone-releasing compounds, TRH agonists, decoupling protein 2 or 3 modulators, leptin agonists, DA agonists (bromocriptin, doprexin), lipase/amylase inhibitors, PPAR modulators, RXR modulators or TR-β-agonists or amphetamines.

10. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 for producing a medicament for the treatment of metabolic syndrome.

11. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 for producing a medicament for the treatment of diabetes.

12. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 for producing a medicament for the treatment of obesity.

13. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 for producing a medicament for weight reduction.

14. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 for producing a medicament for the treatment of nicotine dependence.

15. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 for producing a medicament for the treatment of alcohol dependence.

16. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 for producing a medicament for the treatment of CNS disorders.

17. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 for producing a medicament for the treatment of schizophrenia.

18. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 for producing a medicament for the treatment of Alzheimer's.

19. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5 for producing a medicament for the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS).

20. A process for producing a medicament comprising one or more of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 5, which comprises mixing the active ingredient with a pharmaceutically suitable carrier and bringing this mixture into a form suitable for administration.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D233/72 A61K31/4166 A61K31/4178

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

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, 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.
Y	WO 2004/070050 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 19 August 2004 (2004-08-19) claims 1,70; examples 139-143,150; table 1	1-13,16, 18,20
Y	WO 2005/049580 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BI YINGZHI [US]; HAMANN LAWRENCE G [US];) 2 June 2005 (2005-06-02) page 16, line 13 - page 19, line 7; claims 1-8; examples 7,11	1-13,16, 18,20
Y	KING F D ED - KING F D (ED): "BIOISOSTERES, CONFORMATIONAL RESTRICTION, AND PRO-DRUGS - CASE HISTORY: AN EXAMPLE OF CONFORMATIONAL RESTRICTION APPROACH" MEDICINAL CHEMISTRY : PRINCIPLES AND PRACTICE, CAMBRIDGE, RSC, GB, 1994, pages 206-225, XP000995047 Seite 208, Tabelle 1	1-13,16, 18,20

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
29 November 2007	06/12/2007

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006594

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 411 981 A (GAILLARD-KELLY MARTINE [FR] ET AL) 2 May 1995 (1995-05-02) cited in the application column 9; claims 1-13; examples 26-29	1
A	WO 01/09090 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC [FR]; POITOUT LYDIE [FR]; THURIEAU CHRISTOPHE) 8 February 2001 (2001-02-08) Seiten 54, 55, 60, 61, 81, 82; Ansprüche 1, 10-14	1,10-20
E	WO 2007/083017 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; HALLEY FRANK [FR]; EL-AHMAD YOUSSEF [FR]; CERT) 26 July 2007 (2007-07-26) claims 1,17; examples 1,4,5,7,8,31-31e	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/006594

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004070050 A	19-08-2004	AU	2004209319 A1	19-08-2004
		BR	PI0407091 A	24-01-2006
		CA	2513631 A1	19-08-2004
		CN	1768054 A	03-05-2006
		EP	1599464 A2	30-11-2005
		FR	2850652 A1	06-08-2004
		HR	20050679 A2	31-12-2006
		JP	2006517569 T	27-07-2006
		KR	20050098286 A	11-10-2005
		MA	27651 A1	01-12-2005
		MX	PA05007407 A	12-09-2005
WO 2005049580 A	02-06-2005	US	2005153968 A1	14-07-2005
US 5411981 A	02-05-1995	NONE		
WO 0109090 A	08-02-2001	AT	308525 T	15-11-2005
		AU	779357 B2	20-01-2005
		AU	7009100 A	19-02-2001
		BR	0012852 A	30-04-2002
		CA	2380070 A1	08-02-2001
		CN	1399631 A	26-02-2003
		CZ	20020301 A3	14-08-2002
		DE	60023747 D1	08-12-2005
		DE	60023747 T2	03-08-2006
		DK	1246807 T3	20-03-2006
		EP	1246807 A2	09-10-2002
		ES	2252051 T3	16-05-2006
		FR	2796945 A1	02-02-2001
		HK	1052510 A1	29-04-2005
		HU	0202989 A2	28-12-2002
		JP	2003518011 T	03-06-2003
		MX	PA02001016 A	12-08-2002
		NO	20020463 A	13-02-2002
		NZ	516718 A	29-04-2003
		PL	364726 A1	13-12-2004
		RU	2277093 C2	27-05-2006
		US	6759415 B1	06-07-2004
		US	2007021420 A1	25-01-2007
		US	2004209908 A1	21-10-2004
WO 2007083017 A	26-07-2007	FR	2896504 A1	27-07-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/006594

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D233/72 A61K31/4166 A61K31/4178

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2004/070050 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 19. August 2004 (2004-08-19) Ansprüche 1,70; Beispiele 139-143,150; Tabelle 1	1-13,16, 18,20
Y	WO 2005/049580 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BI YINGZHI [US]; HAMANN LAWRENCE G [US];) 2. Juni 2005 (2005-06-02) Seite 16, Zeile 13 - Seite 19, Zeile 7; Ansprüche 1-8; Beispiele 7,11	1-13,16, 18,20
	-/—	

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
29. November 2007	06/12/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Rufet, Jacques

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/006594

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	KING F D ED - KING F D (ED): "BIOISOSTERES, CONFORMATIONAL RESTRICTION, AND PRO-DRUGS - CASE HISTORY: AN EXAMPLE OF CONFORMATIONAL RESTRICTION APPROACH" MEDICINAL CHEMISTRY : PRINCIPLES AND PRACTICE, CAMBRIDGE, RSC, GB, 1994, Seiten 206-225, XP000995047 Seite 208, Tabelle 1	1-13,16, 18,20
A	US 5 411 981 A (GAILLARD-KELLY MARTINE [FR] ET AL) 2. Mai 1995 (1995-05-02) in der Anmeldung erwähnt Spalte 9; Ansprüche 1-13; Beispiele 26-29	1
A	WO 01/09090 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC [FR]; POITOUT LYDIE [FR]; THURIEAU CHRISTOPHE) 8. Februar 2001 (2001-02-08) Seiten 54, 55, 60, 61, 81, 82; Ansprüche 1, 10-14	1,10-20
E	WO 2007/083017 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; HALLEY FRANK [FR]; EL-AHMAD YOUSSEF [FR]; CERT) 26. Juli 2007 (2007-07-26) Ansprüche 1,17; Beispiele 1,4,5,7,8,31-31e	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/006594

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004070050 A	19-08-2004	AU 2004209319 A1	19-08-2004
		BR PI0407091 A	24-01-2006
		CA 2513631 A1	19-08-2004
		CN 1768054 A	03-05-2006
		EP 1599464 A2	30-11-2005
		FR 2850652 A1	06-08-2004
		HR 20050679 A2	31-12-2006
		JP 2006517569 T	27-07-2006
		KR 20050098286 A	11-10-2005
		MA 27651 A1	01-12-2005
		MX PA05007407 A	12-09-2005
WO 2005049580 A	02-06-2005	US 2005153968 A1	14-07-2005
US 5411981 A	02-05-1995	KEINE	
WO 0109090 A	08-02-2001	AT 308525 T	15-11-2005
		AU 779357 B2	20-01-2005
		AU 7009100 A	19-02-2001
		BR 0012852 A	30-04-2002
		CA 2380070 A1	08-02-2001
		CN 1399631 A	26-02-2003
		CZ 20020301 A3	14-08-2002
		DE 60023747 D1	08-12-2005
		DE 60023747 T2	03-08-2006
		DK 1246807 T3	20-03-2006
		EP 1246807 A2	09-10-2002
		ES 2252051 T3	16-05-2006
		FR 2796945 A1	02-02-2001
		HK 1052510 A1	29-04-2005
		HU 0202989 A2	28-12-2002
		JP 2003518011 T	03-06-2003
		MX PA02001016 A	12-08-2002
		NO 20020463 A	13-02-2002
		NZ 516718 A	29-04-2003
		PL 364726 A1	13-12-2004
		RU 2277093 C2	27-05-2006
		US 6759415 B1	06-07-2004
		US 2007021420 A1	25-01-2007
		US 2004209908 A1	21-10-2004
WO 2007083017 A	26-07-2007	FR 2896504 A1	27-07-2007

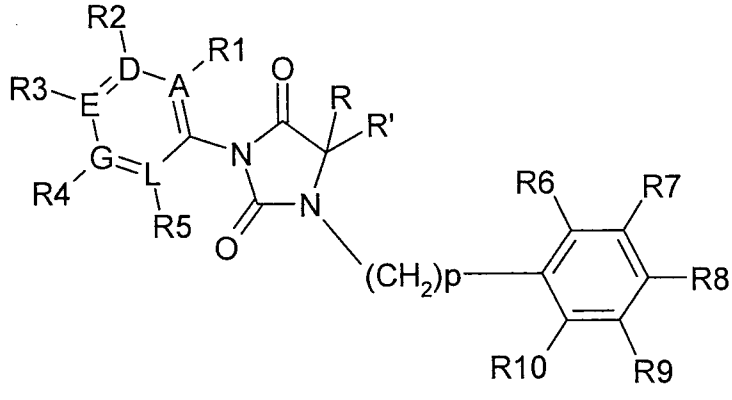
Imidazolidina-2,4-dionas sustituidas con arilaminoaril-alquilo, procedimiento para prepararlas, medicamentos que comprenden estos compuestos y su uso

La invención se refiere a imidazolidina-2,4-dionas que están sustituidas con un radical arilaminoarilalquilo y a sus sales fisiológicamente compatibles.

Ya se han descrito imidazolina-2,4-dionas estructuralmente similares (véase US 5,411,981).

Fue un objeto de la invención proveer compuestos que exhiban una acción terapéuticamente utilizable. En particular, fue un objeto de la invención encontrar compuestos nuevos que sean adecuados para el tratamiento del síndrome metabólico, de la diabetes tipo II y de la obesidad.

La invención se refiere, por lo tanto, a compuestos de la fórmula I



I

en la que

R, R' son cada uno independientemente H, alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con halógeno, O-R14, $S(O)_m$-R12 o NR13R15;

o R y R' juntos forman un anillo que tiene tres a ocho átomos de carbono, donde un átomo de carbono puede estar reemplazado con O, $S(O)_m$, NR13 o NR15;

m es 0, 1, 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4;

p es 1, 2, 3, 4, 5;

q es 1, 2, 3, 4;

r es 2, 3, 4, 5, 6;

v es 0, 1, 2, 3, 4;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

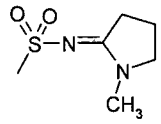
R1, R2, R3, R4, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-[cicloalquenilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[bicicloalquenilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], adamantan-1-ilo, adamantan-2-ilo, $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, OCF_3, O-R11, NR13R15, NH-CN, $S(O)_m$-R12, SO_2-NH_2, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NH-CO-NHR12, SO_2-NH-CO-R16, SO_2-NH-[alquilo (C_1-C_8)], SO_2-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-NH-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-NH-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-R16, SF_5, CO-O[alquilo (C_1-C_8)], CO-O[cicloalquilo (C_3-C_8)], CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, CO-O-$(CH_2)_n$-arilo, CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, $CO-NH_2$, CO-NH-CN, CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, C(=NH)-O-[alquilo (C_1-C_6)], $C(=NH)-NH_2$, C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NHO-alquilo (C_1-C_6)], C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, CO-NH-SO_2-R16, CO-NH-SO_2-NHR12, CO-R16, COOH, CO-alquilo (C_1-C_8), CO-cicloalquilo (C_3-C_8), CO-$(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{12})], CO-$(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], CO-arilo, CO-heteroarilo, CH(OH)-arilo, CH(OH)-heteroarilo, CH[O-alquil (C_1-C_6)]-arilo, CH[O-alquil (C_1-C_6)]-heteroarilo, CHF-arilo, CHF-heteroarilo, CF_2-arilo, CF_2-heteroarilo, CHO, CH_2-OH, CH_2-CN, CH_2-O-R12, CH_2-O-$(CH_2)_n$-CO-O[alquilo (C_1-C_8)], CH_2-O-$(CH_2)_n$-$CO-NH_2$, CH_2-O-$(CH_2)_q$-COOH,

donde los radicales alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R6, R7, R8, R9, R10 son cada uno independientemente R11, NR17-heterociclo bicíclico, NR17-arilo, NR17-heteroarilo, donde el radical arilo o heteroarilo puede estar condensado a un anillo de carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros en el que uno o más grupos CH o CH_2 pueden reemplazarse con átomos de oxígeno y donde el anillo de carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con F, =O o alquilo C_1-C_6) y donde el heterociclo bicíclico puede contener entre 9 y 12 miembros de anillo y hasta cinco grupos CH o CH_2 pueden estar cada uno independientemente reemplazados con N, NR20, O, $S(O)_m$ o C=O y donde el radical

arilo o heteroarilo o el heterociclo bicíclico puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido con

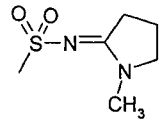
R11, F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-azúcar, $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O-alquilo (C_1-C_6)]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C1-C8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH,



S(O)$_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$, , SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-ilo, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-CHO, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, $(CH_2)_n$-C(=NH)-[NH-O-alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo (C_1-C_6)], donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), S(O)$_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH,

$(CH_2)_n$-O-azúcar, $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N$(R12)_2$, (CH_2)n-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$,



$(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, S(O)$_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, $CONH_2$, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-ilo, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-CHO, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH, $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo (C_1-C_6)], donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), S(O)$_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

donde por lo menos uno de los radicales R6, R7, R8, R9 y R10 es siempre definido como NR17-arilo o NR17-heterociclo bicíclico o NR17-heteroarilo;

donde uno de los cuatro pares de radicales de R6 y R7, o R7 y R8, o R8 y R9, o R9 y R10 puede, en cada caso, formar los grupos -CH_2-CH_2-CH_2- o -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- en los que hasta dos grupos -CH_2- se pueden reemplazar con -O- y donde los grupos -CH_2-CH_2-CH_2- o -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- pueden estar sustituidos con F, alquilo (C_1-C_8) o =O;

R11 es H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[cicloalquenilo (C_3-C_{10})], $(CH_2)_n$-[bicicloalquenilo (C_3-C_{10})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroarilo], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH,

$(CH_2)_q$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-P(O)[O-alquilo (C_1-C_6)]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-arilo), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-arilo)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, alquenil (C_2-C_{10})-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], alquenil (C_2-C_{10})-$CONH_2$, alquenil (C_2-C_{10})-COOH, alquenil (C_2-C_{10})-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], alquinil (C_2-C_{10})-$CONH_2$, alquinil (C_2-C_{10})-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O-alquil (C_1-C_6))]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[alquil (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquil (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-C(CH3)$_2$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquenilo y bicicloalquenilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), S(O)$_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R12 es H, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor, y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R13 es H, SO_2-[alquilo (C_1-C_8)], SO_2-[cicloalquilo (C_3-C_8)], SO_2-$(CH_2)_n$-arilo,

SO_2-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N(R12)$_2$,
donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-[alquilo (C_1-C_6)], $S(O)_m$-[alquilo (C_1-C_6)], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R14 es H, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-heteroarilo], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R15 es H, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-heteroarilo], CO-[alquilo (C_1-C_8)], CO-[(C3-C8)-cicloalquilo], CO-arilo, CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R16 es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-oxopiperidin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo,

pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolidinol-1-ilo, 2-cianopirrolidin-1-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-1-ilo, 4-[alquil (C_1-C_6)]piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, piperazina-2,3-dion-1-ilo, piperazina-2,6-dion-1-ilo, piperazina-2,6-dion-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolina-1,1-dioxid-4-ilo, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[alquil (C_1-C_6)-OH]$_2$, N[alquil (C_1-C_6)][alquil (C_1-C_6)-OH], D-glucamin-N-ilo, N-metil-D-glucamin-N-ilo, NH-[alquil (C_1-C_8)]-CO-O-alquil (C_1-C_6), NH-[alquil (C_1-C_8)]-COOH, NH-[alquil (C_1-C_8)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_6)][alquil (C_1-C_8)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), N[alquil (C_1-C_6)][alquil (C_1-C_8)]-COOH, N[alquil (C_1-C_6)][alquil (C_1-C_8)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), NH-[C(H)(aril)]-COOH, NH-[C(H)(aril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(aril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(aril)]-COOH, N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(aril)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), NH-[C(H)(heteroaril)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(heteroaril)]-COOH, N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_6)][cicloalquil (C_3-C_8)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), N[alquil (C_1-C_6)][cicloalquil (C_3-C_8)]-COOH, N[alquil (C_1-C_6)][cicloalquil (C_3-C_8)]-$CONH_2$, NH-[cicloalquil (C_3-C_8)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), NH-[cicloalquil (C_3-C_8)]-COOH, NH-[cicloalquil (C_3-C_8)]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-alquilo (C_1-C_6), NH-[alquil (C_1-C_6)]-SO_3H, NH-[alquil (C_1-C_6)]-SO_2-NH_2, N[alquil (C_1-C_6)]{[alquil (C_1-C_6)]-SO_3H},

donde las funciones alcohol (OH) o cetona (C=O) pueden reemplazarse con F o CF_2;

R17 es R18, R13, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-arilo], $(CH_2)_n$-$CO-NH_2$, $(CH_2)_q$-COOH, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R18 es H, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R20 es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, [alquil (C_1-C_6)]-arilo;

R21 es H, F, CF_3, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), OH, O-alquilo (C_1-C_6), O-cicloalquilo (C_3-C_8), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-(CO)-alquilo (C_1-C_6), O-(CO)-cicloalquilo (C_3-C_8), O-(CO)-O-alquilo (C_1-C_6), O-(CO)-O-cicloalquilo (C_3-C_8), NH-[alquil (C_1-C_6)]-arilo, NH_2, NH-alquilo (C_1-C_6), NH-(CO)-alquilo (C_1-C_6);

R22 es H, CF_3, alquilo (C_1-C_6), arilo, [alquil (C_1-C_6)]-arilo;

y sus sales fisiológicamente compatibles.

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I donde uno o más radicales son tal como se define a continuación:

R, R' son cada uno alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con halógeno; o R y R' juntos forman un anillo que tiene entre tres y ocho átomos de carbono;

m es 0, 1, 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4;

p es 1, 2, 3;

q es 1, 2, 3;

r es 2, 3, 4;

v es 0, 1, 2, 3;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

R1, R2, R3, R4, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-[biciclolalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], adamantan-1-ilo, adamantan-2-ilo, $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, OCF_3, O-R11, NR13R15, $S(O)_m$-R12, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[alquilo (C_1-C_8)], SO_2-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-R16, SF_5, CO-O[alquilo (C_1-C_8)], CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, CO-NH_2, CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, C(=NH)-NH_2, C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-alquilo (C_1-C_6)], C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, CO-NH-SO_2-R16, CO-NH-SO_2-NHR12, CO-R16, COOH, CO-alquilo (C_1-C_8), CO-cicloalquilo (C_3-C_8), CO-arilo, CO-heteroarilo, CH(OH)-arilo, CH(OH)-heteroarilo, CH[O-alquil (C_1-C_6)]-arilo, CH[O-alquil (C_1-C_6)]-heteroarilo, CHF-arilo, CHF-heteroarilo, CF_2-arilo, CH_2-O-R12, donde los radicales alquilo, cicloalquilo, biciclolalquilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R6, R7, R8, R9, R10 son cada uno independientemente R11, NR17-heterociclo bicíclico, NR17-arilo, NR17-heteroarilo, donde el radical arilo o heteroarilo puede estar condensado a un anillo carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros en el que uno o más grupos CH o CH_2 pueden reemplazarse con átomos de oxígeno y donde el anillo de carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con F, =O o -alquilo (C_1-C_6) y donde el heterociclo bicíclico contiene entre 9 y 10 átomos de anillo y hasta cinco grupos CH o CH_2 pueden estar cada uno independientemente reemplazados con N, NR20, O, $S(O)_m$ o C=O, y donde el radical arilo o heteroarilo o el heterociclo bicíclico puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido con

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-azúcar, $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O-alquilo (C_1-C_6)]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-ilo, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo (C_1-C_6)], donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

F, Cl, Br, CN, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-azúcar, $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N$(R12)_2$, (CH_2)n-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, S(O)$_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-$CONH_2$, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH, $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo (C_1-C_6)], donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), S(O)$_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

donde por lo menos uno de los radicales R6, R7, R8, R9 y R10 es siempre definido como NR17-arilo o NR17-heterociclo bicíclico o NR17-heteroarilo;

donde uno de los cuatro pares de radicales de R6 y R7, o R7 y R8, o R8 y R9, o R9 y R10 puede, en cada caso, formar los grupos -CH_2-CH_2-CH_2- o -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- en los que hasta dos grupos -CH_2- se pueden reemplazar con -O- y donde los grupos -CH_2-CH_2-CH_2- o -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- pueden estar sustituidos con F, metilo o =O;

R11 es H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-[cicloalquenilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquenilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroarilo], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH,

$(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-P(O)[O-alquilo (C_1-C_3)]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-arilo), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-arilo)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_6)],

$(CH_2)_n$-CO-N[alquilo $(C_1-C_6)]_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-N[cicloalquilo $(C_3-C_6)]_2$, alquenil (C_2-C_6)-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], alquenil (C_2-C_6)-$CONH_2$, alquenil (C_2-C_6)-COOH, alquinil (C_2-C_6)-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], alquinil (C_2-C_6)-$CONH_2$, alquinil (C_2-C_6)-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O-alquilo (C_1-C_4))]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-$CO-NH_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-C(CH3)$_2$-CO-N[alquilo $(C_1-C_6)]_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-N[cicloalquilo $(C_3-C_6)]_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, cicloalquenilo y bicicloalquenilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R12 es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo $(C_7.C_{10})$], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo o tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor,

y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R13 es H, SO_2-[alquilo (C_1-C_6)], SO_2-[cicloalquilo (C_3-C_6)], SO_2-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N$(R12)_2$,

donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-[alquilo (C_1-C_3)], $S(O)_m$-[alquilo (C_1-C_3)], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R16 es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-oxopiperidin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolidinol-1-ilo, 2-cianopirrolidin-1-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-1-ilo, 4-[alquil $(C_1-$

C_3)]piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, piperazina-2,6-dion-1-ilo, piperazina-2,6-dion-4-ilo, tiomorfolina-1,1-dioxid-4-ilo, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[alquil (C_1-C_6)-OH]$_2$, D-glucamin-N-ilo, N-metil-D-glucamin-N-ilo, NH-[alquil (C_1-C_6)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_3)]-COOH, NH-[alquil (C_1-C_3)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_3)][alquil (C_1-C_3)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), N[alquil (C_1-C_3)][alquil (C_1-C_3)]-COOH, N[alquil (C_1-C_3)][alquil (C_1-C_3)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[C(H)(aril)]-COOH, NH-[C(H)(aril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_3)-alquil][C(H)(aril)]-CO-O(C_1-C_3)-alquil, N[alquil (C_1-C_3)][C(H)(aril)]-COOH, N[(alquil C_1-C_3)-][C(H)(aril)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[C(H)(heteroaril)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_3)][C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), N[alquil (C_1-C_3)][C(H)(heteroaril)]-COOH, N[alquil (C_1-C_3)][C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_3)][cicloalquil (C_3-C_6)]-CO-O-alquil (C_1-C_3), N[alquil (C_1-C_3)][cicloalquil (C_3-C_6)]-COOH, N[alquil (C_1-C_3)][cicloalquil (C_3-C_6)]-$CONH_2$, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-CO-O-alquil (C_1-C_3), NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-COOH, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-alquil (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H, NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_2-NH_2, N[alquil (C_1-C_4)]{[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H},

donde las funciones alcohol (OH) o cetona (C=O) pueden reemplazarse con F o CF_2;

R17 es R18, R13, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_3), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R18 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_6), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R20 es H, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, [alquil (C_1-C_6)]-arilo;

R21 es H, F, CF_3, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), OH, O-alquilo (C_1-C_3), O-cicloalquilo (C_3-C_6), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-(CO)-alquilo (C_1-C_3), O-(CO)-cicloalquilo (C_3-C_6),

O-(CO)-O-alquilo (C_1-C_3), O-(CO)-O-cicloalquilo (C_3-C_6), NH_2, NH-[alquil (C_1-C_3)]-arilo, NH-alquilo (C_1-C_3), NH-(CO)-alquilo (C_1-C_3);

R22 es H, CF_3, alquilo (C_1-C_3), arilo, [alquil (C_1-C_6)]-arilo;

y sus sales fisiológicamente compatibles.

Se da particular preferencia a los compuestos de la fórmula I donde uno o más radicales son cada uno tal como se define a continuación:

R, R' son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_3), donde el alquilo (C_1-C_3) puede estar sustituido con halógeno o R y R' juntos forman un anillo que tiene tres a seis átomos de carbono;

m es 0, 1, 2;

n es 0, 1, 2, 3;

p es 1, 2, 3;

q es 1, 2;

r es 2, 3, 4;

v es 0, 1, 2;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

R1, R2, R3, R4, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{10})], adamantan-1-ilo, adamantan-2-ilo, $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, OCF_3, O-alquilo (C_1-C_6), O-cicloalquilo (C_3-C_7), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, NH-alquilo (C_1-C_4), N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-SO_2alquilo (C_1-C_4), NH-SO_2-arilo, $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-cicloalquilo (C_3-C_6), $S(O)_m$-arilo, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[alquilo (C_1-C_4)], SO_2-NH-[cicloalquilo (C_3-C_6)], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, SF_5, CO-O[alquilo (C_1-C_4)], CO-NH_2, CO-NH-[alquilo (C_1-C_4)], CO-N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, C(=NH)-NH_2, C(=N-OH)NH_2, COOH, CO-alquilo (C_1-C_6), CO-cicloalquilo (C_3-C_6), CO-arilo, CO-heteroarilo, CH(OH)-arilo, CH(OH)-heteroarilo, CH[O-alquil (C_1-C_4)]-arilo, CH[O-alquil (C_1-C_4)]-heteroarilo, CHF-arilo, CHF-heteroarilo, CF_2-arilo,

donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R6, R7, R8, R9, R10 son cada uno independientemente NR17-heterociclo bicíclico, NR17-arilo, NR17-heteroarilo, donde el radical arilo o heteroarilo puede estar condensado a un anillo carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros en el que uno o más grupos CH o CH_2 puede estar reemplazado con átomos de oxígeno y donde el anillo carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con F, =O o -alquilo (C_1-C_6) y donde el heterociclo bicíclico contiene entre 9 y 10 miembros de anillo y hasta cinco grupos CH o CH_2 pueden cada uno independientemente reemplazarse con N, NR20, O, $S(O)_m$ o C=O y donde el radical arilo o heteroarilo o el heterociclo bicíclico puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido con

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O-alquilo (C_1-C_4)]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C1-C8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_8), $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)-]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-ilo, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo (C_1-C_6)], donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

H, F, Cl, Br, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_n$-O-alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_n$-O-cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_n$-

Oarilo, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-NH-arilo, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_n$-NH-SO_2-arilo, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-arilo, SO_2-NH_2, SO_2-NH-alquilo (C_1-C_4), SO_2-N-alquilo [C_1-C_4]]$_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_4)], COOH, $(CH_2)_q$-COOH, $CONH_2$, $(CH_2)_q$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH,

donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)] y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

donde uno de los radicales R6, R7, R8, R9 y R10 es siempre definido como NR17-arilo o NR17-heterociclo bicíclico o NR17-heteroarilo;

R11 es H, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_3), alquinilo (C_2-C_4), cicloalquilo (C_3-C_5), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_4)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-[cicloalquenilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquenilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroarilo], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-P(O)[O-alquilo (C_1-C_3)]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-arilo), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-arilo)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_6)],

$(CH_2)_n$-CO-N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_4)]$_2$, alquenil (C_2-C_4)-CO-O[alquilo (C_1-C_4)], alquenil (C_2-C_4)-$CONH_2$, alquenil (C_2-C_4)-COOH, alquinil (C_2-C_4)-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], alquinil (C_2-C_4)-$CONH_2$, alquinil (C_2-C_4)-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O-alquilo (C_1-C_4))]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-O[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-C$(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-C$(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-C$(CH_3)_2$-COOH,

donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquenilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de

flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_4), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_4), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R12 es H, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_5), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo o tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor,

y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R13 es H, SO_2-[alquilo (C_1-C_3)], SO_2-[cicloalquilo (C_3-C_5)], SO_2-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-$N(R12)_2$,

donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-[alquilo (C_1-C_3)], $S(O)_m$-[alquilo (C_1-C_3)], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R16 es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-oxopiperidin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolidinol-1-ilo, 2-cianopirrolidin-1-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-1-ilo, 4-[alquil (C_1-C_3)]piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, tiomorfolina-1,1-dioxid-4-ilo, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[alquil (C_1-C_3)-OH]$_2$, D-glucamin-N-ilo, N-metil-D-glucamin-N-ilo, NH-[alquil (C_1-C_3)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_3)]-COOH, NH-[alquil (C_1-C_3)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[C(H)(aril)]-COOH, NH-[C(H)(aril)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquil (C_1-C_3), NH-[C(H)(heteroaril)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-COOH, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-alquilo (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H, NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_2-NH_2, N[alquil (C_1-C_3)]{[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H},

donde las funciones alcohol (OH) o cetona (C=O) pueden reemplazarse con F o CF_2;

R17 es R18, H, SO_2-CH_3, SO_2-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno,

CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituido con átomos de flúor;

R18 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R20 es H, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, [alquil (C_1-C_3)]-arilo;

R21 es H, F, CF_3, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_4), OH, O-alquilo (C_1-C_3), O-cicloalquilo (C_3-C_4), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-(CO)-alquilo (C_1-C_3), O-(CO)-cicloalquilo (C_3-C_4), O-(CO)-O-alquilo (C_1-C_3), O-(CO)-O-cicloalquilo (C_3-C_4), NH_2, NH-[alquil (C_1-C_2)]-arilo, NH-alquilo (C_1-C_3), NH-(CO)-alquilo (C_1-C_3);

R22 es H, CF_3, alquilo (C_1-C_3), arilo, [alquil (C_1-C_3)]-arilo;

y sus sales fisiológicamente compatibles.

Se da muy particular preferencia a los compuestos de la fórmula I donde uno o más radicales son cada uno tal como se define a continuación:

R, R' son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_3); o R y R' juntos forman un anillo que tiene entre tres y seis átomos de carbono;

m es 0, 1, 2;

n es 0, 1, 2;

p es 1, 2;

q es 1, 2;

r es 2, 3;

v es 0, 1;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

R1, R2, R3, R4, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_6)], adamantan-1-ilo, adamantan-2-ilo, $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, OCF_3, O-alquilo (C_1-C_4), O-cicloalquilo (C_3-C_6), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, NH-alquilo (C_1-C_4), N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-SO_2-alquilo (C_1-C_4), NH-SO_2-arilo, $S(O)_m$-(C_1-C_3), $S(O)_m$-cicloalquilo (C_3-C_6), $S(O)_m$-arilo, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[alquilo (C_1-C_4)], SO_2-NH-[cicloalquilo (C_3-C_6)], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, SF_5, CO-O[alquilo (C_1-$_4$)], CO-NH_2, CO-

NH-[alquilo (C_1-C_3)], CO-N[alquilo (C_1-C_3)]$_2$, COOH, CO-alquilo (C_1-C_3), CO-cicloalquilo (C_3-C_6), CO-arilo, CO-heteroarilo, CH(OH)-arilo, CH(OH)-heteroarilo, CH[O-alquil (C_1-C_4)]-arilo, CH[O-alquil (C_1-C_4)]-heteroarilo, CHF-arilo, CHF-heteroarilo, CF_2-arilo,

donde los radicales alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R6, R7, R8, R9, R10 son cada uno independientemente NR17-heterociclo bicíclico, NR17-arilo, NR17-heteroarilo, donde el radical arilo o heteroarilo puede estar condensado a un anillo carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros en el que uno o más grupos CH o CH_2 pueden reemplazarse con átomos de oxígeno y donde el anillo de carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con F, =O o -alquilo (C_1-C_6) y donde el heterociclo bicíclico contiene entre 9 y 10 miembros de anillo y hasta cinco grupos CH o CH2 pueden estar cada uno independientemente reemplazados con N, NR20, O, $S(O)_m$ o C=O, y donde el radical arilo o heteroarilo o el heterociclo bicíclico puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido con

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O-alquilo (C_1-C_4)]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C_1-C_3)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-$CO-NH_2$, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo (C_1-C_3)]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, $CO-NH_2$, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-ilo, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo (C_1-C_3)], donde los

radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_3), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

H, F, Cl, Br, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_n$-O-alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_n$-O-cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_n$-O-arilo, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-NH-arilo, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_n$-NH-SO_2-arilo, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-alquilo (C_1-C_3), $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-arilo, SO_2-NH_2, SO_2-NH-alquilo (C_1-C_3), SO_2-N-alquilo [C_1-C_3]]$_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2,

donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)] y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

donde por lo menos uno de los radicales R6, R7, R8, R9 y R10 es siempre definido como NR17-arilo o NR17-heterociclo bicíclico o NR17-heteroarilo;

R11 es H, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_5), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_4)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroarilo], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-P(O)[O-alquilo (C_1-C_3)]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-arilo), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-arilo)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)$_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-N[alquilo (C_1-C_3)]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_5)], alquenil (C_2-C_3)-CO-O[alquilo (C_1-C_4)], alquenil (C_2-C_3)-$CONH_2$, alquenil (C_2-C_3)-COOH, alquinil (C_2-C_4)-CO-O[alquilo (C_1-C_4)], alquinil (C_2-C_4)-$CONH_2$, alquinil (C_2-C_4)-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O-alquilo (C_1-C_4))]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21($CONH_2$)$_2$, $(CH_2)_n$-CR21(COOH)$_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O-[alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-C(CH_3)$_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-C(CH_3)$_2$-CO-O[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-C(CH_3)$_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-C(CH_3)$_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-C(CH_3)$_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-

$C(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_4), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_4), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R12 es H, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_5), $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor, y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R13 es H, SO_2-[alquilo (C_1-C_3)], SO_2-[cicloalquilo (C_3-C_5)], SO_2-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-$N(R12)_2$, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-[alquilo (C_1-C_3)], $S(O)_m$-[alquilo (C_1-C_3)], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R16 es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-oxopiperidin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolidinol-1-ilo, 2-cianopirrolidin-1-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-1-ilo, 4-[alquil (C_1-C_3)]piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, tiomorfolina-1,1-dioxid-4-ilo, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[alquil (C_1-C_3)-OH]$_2$, D-glucamin-N-ilo, N-metil-D-glucamin-N-ilo, NH-[alquil (C_1-C_3)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_3)]-COOH, NH-[alquil (C_1-C_3)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[C(H)(aril)]-COOH, NH-[C(H)(aril)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[C(H)(heteroaril)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-COOH, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-alquilo (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H, NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_2-NH_2, N[alquil (C_1-C_3)]{[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H},

donde las funcionalidades alcohol (OH) o cetona (C=O) pueden estar reemplazadas con F o CF_2;

R17 es H, R18, SO_2-CH_3, SO_2-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, donde los radicales

alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R18 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R20 es H, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_5), arilo, [alquil (C_1-C_2)]-arilo;

R21 es H, F, CF_3, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_4), OH, O-alquilo (C_1-C_3), O-cicloalquilo (C_3-C_4), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-(CO)-alquilo (C_1-C_3), O-(CO)-O-alquilo (C_1-C_3), NH_2, NH-[alquil (C_1-C_2)]-arilo, NH-alquilo (C_1-C_3), NH-(CO)-alquilo (C_1-C_3);

R22 es H, CF_3, alquilo (C_1-C_3), arilo, [alquil (C_1-C_2)]-arilo;

y sus sales fisiológicamente compatibles.

Se da muy particular preferencia a los compuestos de la fórmula I donde uno o más radicales son cada uno tal como se define a continuación:

R, R' son cada uno metilo;

o R y R' juntos forman un anillo ciclohexilo;

n es 0, 1, 2;

p es 1;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

R1, R2, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), fenilo, -O-fenilo, SF_5, donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales fenilo pueden estar sustituidos con F, Cl, Br, I;

R3 es F, CN;

R4 es CF_3, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4);

R6, R7, R8, R9, R10 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor, NR17-arilo, donde el radical arilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, I, $(CH_2)_n$-

$CO\text{-}NH_2$, NH_2, $-SO_2-\ NH_2$, COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-alquilo $(C_1\text{-}C_4)$], $(CH_2)_n$-$P(O)(OH)_2$;

donde uno de los radicales R6, R7, R8, R9 y R10 se define siempre como NR17-arilo;

R17 es H, alquilo $(C_1\text{-}C_4)$;

y sus sales fisiológicamente compatibles.

Se da muy particular preferencia a los compuestos de la fórmula I donde R3 es F o CN y R4 es CF_3.

Se da muy particular preferencia a los compuestos de la fórmula I donde R3 es CN y R4 es CF_3.

Se da muy particular preferencia a los compuestos de la fórmula I donde A, D, E, G y L son cada uno C.

Se da muy particular preferencia a los compuestos de la fórmula I donde p es 1.

Cuando los radicales o sustituyentes (por ejemplo R12) pueden aparecer más de una vez en los compuestos de fórmula I, pueden definirse todos y cada uno independientemente según se especifica y ser iguales o diferentes.

La invención provee además ambas mezclas de estereoisómeros de la fórmula I y los estereoisómeros puros de la fórmula I, y también mezclas de diastereoisómeros de la fórmula I y los diastereómeros puros. Las mezclas se separan, por ejemplo, por una ruta cromatográfica.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I en la forma de sus tautómeros, racematos, mezclas racémicas, mezclas estereoisómeras, mezclas diastereoisómeras, diastereoisómeros puros. Las mezclas se separan, por ejemplo, por una ruta cromatográfica.

Los radicales alquilo en los sustituyentes R1 a R22, y R y R' pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Debido a su alta solubilidad en agua, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas en comparación con los compuestos de partida o base. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención son sales de ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, y también ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido

láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas son sales de amonio, sales de metal alcalino (como sales de sodio y potasio), sales de metal alcalino térreo (como sales de magnesio y calcio), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, por ejemplo trifluoroacetato, también se incluyen dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo aplicaciones *in vitro*.

Los compuestos de la invención pueden también estar presentes en diferentes formas polimorfas, por ejemplo, como formas polimorfas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

En lo sucesivo, todas las referencias a "compuesto(s) de la fórmula I" se refieren a compuesto(s) de la fórmula I según se describió anteriormente, y a sus sales y solvatos según se describe en el presente documento.

Un radical alquilo significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene uno a ocho carbonos, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hexilo, heptilo, octilo. Los radicales alquilo pueden estar mono o polisustituidos tal como se describió anteriormente.

Un radical cicloalquilo significa un sistema de anillo que comprende uno o más anillos, que está presente en forma saturada o parcialmente insaturada (con uno o dos dobles enlaces) y está formado exclusivamente a partir de átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o adamantilo.

Los radicales cicloalquilo pueden estar mono o polisustituidos con grupos adecuados tal como se describió anteriormente.

Se entiende que un radical arilo significa un radical fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralonilo, indanilo o indan-1-onilo.

Los radicales arilo pueden estar mono o polisustituidos con grupos adecuados tal como se describió anteriormente.

Un radical heteroarilo significa anillos aromáticos y sistemas de anillo que, aparte del carbono, también contienen heteroátomos, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Esta definición también incluye sistemas de anillo en los que el radical

heteroarilo está condensado a anillos benceno. Esto a su vez incluye sistemas en los que uno o más grupos CH han sido reemplazados con C=O o C=S, preferiblemente C=O.

Los radicales heteroarilo adecuados son, por ejemplo, furilo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo, indolinilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tienilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo; el sistema 2H-piridazin-3-ona, dihidropiridazina-3,6-diona, imidazolidin-2-ona, 1,3-dihidroimidazol-2-ona, imidazolidin-2,5-diona, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina.

El ligamiento a los radicales heteroarilo puede estar en cualquiera de los átomos posibles; por ejemplo, piridilo puede ser 2-, 3- ó 4-piridilo; tienilo puede ser 2- ó 3-tienilo; furilo puede ser 2- ó 3-furilo.

También se incluyen los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, es decir, por ejemplo, 1-oxi-2-, -3- ó -4-piridilo.

Los radicales heteroarilo pueden estar mono o polisustituidos con grupos adecuados tal como se describió anteriormente.

Un heterociclo bicíclico significa sistemas de anillo bicíclicos aromáticos o no aromáticos que tienen entre 9 y 12 miembros de anillo. Es posible que hasta cinco grupos CH o CH_2 del biciclo sean reemplazados independientemente con N, NR20, O, $S(O)_m$ o C=O.

Los heterociclos bicíclicos adecuados son, por ejemplo, bencimidazol, benzotriazol, indazol, indol, 2,3-dihidroindol, 1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, 3-indazolinona, oxindol, isatin, indolin-3-ona, 1-oxo-2-isoindolina, 2H-benzo[1,2,4]tiadiazina 1,1-dióxido, 2,2-dióxido de 1,3-dihidrobenzo[1,2,5]tiadiazol, 1,1,3,3-tetraóxido de benzo[1,3,2]ditiazol, sacarina, benzotiazol, benzoxazol.

El ligamiento a los heterociclos bicíclicos puede estar en cualquiera de los átomos posibles; por ejemplo, bencimidazolilo puede ser 2-, 4- ó 5-bencimidazolilo; indolilo puede ser 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo.

También se incluyen los correspondientes N-óxidos de estos compuestos.

Los heterociclos bicíclicos pueden estar mono o polisustituidos con grupos adecuados tal como se describió anteriormente.

Azúcar significa compuestos polihidroxi, por ejemplo las formas D-aldosas eritrosa, treosa (tetrosas); ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa (pentosas); alosa, altrosa, glucosa, manos, gulosa, idosa, galactosa o talosa (aldohexosas), en cada caso en su forma α o ß, y, si es posible, en la forma de furanosa o piranosa; véase Peter M.

Collins, Robert J. Ferrier: Monosaccharides, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, Inglaterra; 1995, páginas 16 - 18 [ISBN 0 471 95342 3].

El término azúcar también incluye D-cetosas (ulosas), por ejemplo eritrulosa, ribulosa, xilulosa, psicosa, fructosa, sorbosa o tagatosa, en cada caso en su forma α o ß, y, si es posible, en la forma furanosa o piranosa; véase Peter M. Collins, Robert J. Ferrier: Monosaccharides, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, Inglaterra; 1995, páginas 19 - 21 [ISBN 0 471 95342 3].

Además, el término azúcar también incluye compuestos polihidroxi acíclicos, por ejemplo etano-1,2-diol, glicerol, 1,2,3,4-tetrahidroxibutano (p. ej., treitol), 1,2,3,4,5-pentahidroxipentano (p. ej., arabitol), 1,2,3,4,5,6-hexahidroxihexano (p. ej., sorbitol) o D-glucamina.

La designación $(CH_2)_n$-O-azúcar significa que el éter se puede formar con cualquier función hidroxilo presente en el residuo azúcar; cuando el ligamiento es a través de la función hidroxilo anomérica del azúcar, está presente un enlace glucosídico.

La designación $(CH_2)_n$-O-glucósido significa que el ligamiento es a través del grupo hidroxilo anomérico de la glucosa.

La designación $(CH_2)_n$-O-galactósido significa que el ligamiento es a través del grupo hidroxilo anomérico de la galactosa.

Ácido de azúcar significa ácidos aldónicos; un ejemplo representativo es ácido D-glucónico; estos ácidos pueden estar presentes en la forma libre o con cierre del anillo para formar lactonas (véase Peter M. Collins, Robert J. Ferrier: Monosaccharides, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, Inglaterra; 1995, páginas 126 - 129 [ISBN 0 471 95342 3]).

La expresión "ácidos de azúcar" también se refiere a ácidos polihidroxidicarboxílicos que son derivados de azúcares; estos ácidos pueden, bajo algunas circunstancias, estar también presentes en la forma de cierre del anillo como lactonas. Los ejemplos de dichos ácidos aldáricos son ácido D-glucárico, ácido galactárico (ácido múcico) o ácido tartárico (véase Peter M. Collins, Robert J. Ferrier: Monosaccharides, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, Inglaterra; 1995, páginas 138 - 139 [ISBN 0 471 95342 3]).

La expresión "ácidos de azúcar" también incluye aquellos derivados de monosacáridos que contienen una función aldehído y una función ácido carboxílico en los extremos de la cadena sustituida con polihidroxi (ácidos urónicos). Los ejemplos representativos incluyen ácido D-glucurónico, ácido D-galacturónico y ácido D-

manurónico. Los ácidos urónicos pueden también estar presentes en la forma de abertura del anillo o cierre del anillo (como la lactona) (véase Peter M. Collins, Robert J. Ferrier: Monosaccharides, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, Inglaterra; 1995, páginas 313 - 314 [ISBN 0 471 95342 3]).

La expresión "ácido de azúcar" también incluye ácido L-ascórbico (vitamina C).

La designación $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar significa que el ligamiento al ácido de azúcar puede ser a través de una función hidroxilo como un éter, o en forma glucosídica a través de la función hidroxilo anomérica o a través de la función hidroxilo del ácido carboxílico como un éster.

La designación $(CH_2)_n$-O-glucurónido significa que el ligamiento al ácido D-glucurónico es en la forma glucosídica a través de la función hidroxilo anomérica del ácido D-glucurónico.

La designación $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar también significa aquellos derivados de pirano que contienen un doble enlace. Éstos incluyen, por ejemplo, ácido 5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico hidroxilado o sus ésteres. Un ejemplo es metil 4,5,6-trihidroxi-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato.

Las funciones hidroxilo de los azúcares y ácidos de azúcar pueden cada independientemente estar presentes en la forma libre, en forma bencilada, acilada, particularmente benzoilada o acetilada, o alquilada, particularmente metilada; también es posible que dos grupos hidroxilo reaccionen con acetona para producir acetonida.

La invención también abarca solvatos o hidratos de los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I son moduladores del receptor canabinoide 1 (CB1R) y son, como tales, adecuados en seres humanos y en animales para el tratamiento o la prevención de enfermedades que se basan en la ruptura del sistema endocanabinoide.

Por ejemplo y sin restricción, los compuestos de la fórmula I son útiles como medicamentos psicotrópicos, especialmente para el tratamiento de trastornos psiquiátricos que incluyen estados de ansiedad, depresiones, trastornos mentales, insomnio, delirio, neurosis obsesiva-compulsiva, psicosis general, esquizofrenia, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención (ADHD) en niños hiperquinéticos, y para el tratamiento de trastornos asociados con el uso de sustancias psicotrópicas, especialmente en el caso de abuso de una sustancia y/o dependencia de dicha sustancia que incluye dependencia al alcohol y dependencia a la nicotina, pero también dependencia a la cocaína, metanfetamina y heroína (véase, por ejemplo,

Behavioural Pharmacology 2005, 16:275–296). Se pueden hallar revisiones de medios de intervención terapéutica mediados por CBR1, por ejemplo, en Ken Mackie: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 46, 101-122 (2006), S. C. Black: Curr. Opin. Investig. Drugs 5, 389-394 (2004), V. Di Marzio et al.: Nat. Rev. Drug Discov. 3, 771-784 (2004), B. Le Foll et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 312, 875-883 (2005) o L. Walter et al.: Br. J. Pharmacol. 141, 775-785 (2004).

Los compuestos de fórmula I de la invención se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de migraña, estrés, trastornos de origen psicosomático, ataques de pánico, epilepsia, movimiento alterado, especialmente discinesias o enfermedad de Parkinson, temblores y distonía.

Los compuestos de la fórmula I de la invención también se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de trastornos de la memoria, defectos mentales, especialmente para el tratamiento de demencia asociada con el envejecimiento, enfermedad de Alzheimer y para el tratamiento de alerta reducida.

Además, también es posible usar los compuestos de la fórmula I como neuroprotectores, para el tratamiento de isquemia, lesiones craneales y para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos que incluyen corea, corea de Huntington, síndrome de Tourette.

Los compuestos de la fórmula I de la invención también se pueden usar como medicamentos en el tratamiento del dolor; esto incluye dolor neuropático, dolor periférico agudo, dolor crónico de origen inflamatorio.

Los compuestos de la fórmula I de la invención también pueden servir como medicamentos para el tratamiento de trastornos de la alimentación (por ejemplo trastornos por sobreingesta de alimentos, anorexia y bulimia), para el tratamiento de adicción a alimentos de repostería, carbohidratos, fármacos, alcohol u otras sustancias adictivas.

Los compuestos de la fórmula I de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de la obesidad o de la bulimia, y para el tratamiento de la diabetes de tipo II y también para el tratamiento de dislipidemias y del síndrome metabólico. Los compuestos de la fórmula I de la invención son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de la obesidad y de los riesgos asociados con la obesidad, especialmente los riesgos cardiovasculares.

Asimismo, los compuestos de la invención se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, para el tratamiento de la diarrea, úlceras gástricas e intestinales, vómitos, problemas de la vejiga y

trastornos urinarios, trastornos de origen endocrino, problemas cardiovasculares, presión arterial baja, choque hemorrágico, choque septicémico, cirrosis hepática crónica, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, asma, síndrome de Raynaud, glaucoma, problemas de esterilidad, interrupción del embarazo, nacimiento prematuro, síntomas inflamatorios, trastornos del sistema inmunitario, especialmente trastornos autoinmunitarios y neuroinflamatorios, por ejemplo inflamación reumática de las articulaciones, artritis reactiva, trastornos que producen desmielinización, esclerosis múltiple, trastornos infecciosos y trastornos víricos, por ejemplo encefalitis, apoplejía isquémica, y como medicamentos para quimioterapia de cáncer, para el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré y para el tratamiento de la osteoporosis.

Los compuestos de la fórmula I de la invención también pueden ser útiles como medicamentos para el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la fórmula I son particularmente útiles para el tratamiento de síntomas psicóticos, especialmente de esquizofrenia, alerta disminuida e hiperactividad (ADHD) en niños hiperquinéticos, para el tratamiento de trastornos de la alimentación y de la obesidad, para el tratamiento de la diabetes de tipo II, para el tratamiento de déficit de la memoria y cognitivo, para el tratamiento de adicción al alcohol, de adicción a la nicotina, es decir, abstinencia de alcohol y tabaco.

Los compuestos de la fórmula I de la invención son muy particularmente útiles para el tratamiento y la prevención de trastornos de la alimentación, trastornos del apetito, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales, síntomas de inflamación, trastornos del sistema inmunitario, trastornos psicóticos, adicción al alcohol y adicción a la nicotina.

Según uno de sus aspectos, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos o hidratos para el tratamiento de los trastornos y las enfermedades anteriormente especificados.

El compuesto (s) de la fórmula I puede también administrarse en combinación con ingredientes activos adicionales.

La cantidad de un compuesto de la fórmula I requerida con el fin de lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo el compuesto específico seleccionado, el uso que se tenga como fin, el modo de administración y el estado clínico del paciente. La dosis diaria generalmente está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) al día por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el

intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg y convenientemente puede administrarse como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo por minuto. Las disoluciones adecuadas para infusión para estos propósitos, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis únicas pueden contener, por ejemplo, entre 1 mg y 10 g del principio activo. Por lo tanto, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de una sola dosis que se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Los compuestos de la fórmula I pueden usarse para la terapia de las afecciones mencionadas anteriormente como los propios compuestos, aunque preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. El vehículo, por supuesto, tiene que ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros constituyentes de la composición y no ser perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido o ambos y preferiblemente se formula con el compuesto como una dosis única, por ejemplo como comprimido, que puede contener entre 0,05 y 95% en peso del principio activo. A su vez, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse por uno de los métodos farmacéuticos conocidos que consisten esencialmente en mezclar los constituyentes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo sublingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado depende, en cada caso individual, de la naturaleza y gravedad de la afección que se ha de tratar y del tipo de compuesto de fórmula I que se utilice en cada caso. Las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación lenta también se incluyen dentro del alcance de la invención. Se da preferencia a las formulaciones resistentes a los fluidos ácidos y gástricos. Los recubrimientos resistentes a los fluidos gástricos adecuados incluyen celulosa acetato ftalato, polivinil acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metil metacrilato.

Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de unidades separadas, por ejemplo, cápsulas, obleas, grageas o comprimidos, conteniendo cada uno una cierta cantidad del compuesto de la fórmula I;

como polvo o gránulos; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión aceite en agua o agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, pueden prepararse por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se ponen en contacto el principio activo y el vehículo (que puede contener uno o más ingredientes adicionales). En general, las composiciones se preparan por medio de una mezcla uniforme y homogénea del principio activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual, si es necesario, se da forma al producto. Por ejemplo, un comprimido, por lo tanto, puede producirse por compresión o moldeo de un polvo o un granulado del compuesto, opcionalmente con uno o más constituyentes adicionales. Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse prensando el compuesto en la forma fluida, por ejemplo un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o uno (o más) tensioactivos/dispersantes en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando el compuesto pulverulento humectado con un líquido inerte en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración peroral (sublingual) incluyen pastillas que contienen un compuesto de la fórmula I con un saporífero, habitualmente sacarosa, y goma arábiga o tragacanto, y pastillas, que incluyen el compuesto en una base inerte, como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen preparaciones acuosas preferiblemente estériles de un compuesto de la fórmula I que son preferiblemente isotónicas con la sangre del destinatario pretendido. Estas preparaciones se administran preferiblemente por vía intravenosa, aunque la administración también puede ser subcutánea, intramuscular o intradérmica como inyección. Estas preparaciones preferiblemente pueden producirse mezclando el compuesto con agua y tornando la disolución obtenida estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención en general contienen entre 0,1 y 5% en peso del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal tienen preferiblemente la forma de supositorios de una única dosis. Éstos pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y dando forma a la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicación tópica en la piel están preferiblemente en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverización,

aerosol o aceite. Los vehículos útiles incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El principio activo está en general presente en una concentración entre 0,1 y 15% en peso de la composición, preferiblemente entre 0,5 y 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicaciones transdérmicas pueden tener la forma de yesos individuales que son adecuados para contacto cercano a largo plazo con la epidermis del paciente. Dichos yesos adecuadamente contienen el principio activo en una disolución acuosa opcionalmente tamponada, disuelto y/o dispersado en un adhesivo o dispersado en un polímero. Una concentración adecuada de principio activo es aprox. 1% a 35%, preferiblemente aprox. 3% a 15%. Un medio particular para liberar el principio activo puede ser por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Otros principios activos adecuados para los productos de combinación son:

Todos los antidiabéticos que se mencionan en la Rota Liste 2005, Capítulo 12; todos los agentes para adelgazar/supresores del apetito que se mencionan en la Rota Liste 2005, Capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos que se mencionan en la Rota Liste 2005, Capítulo 58. Se pueden combinar con el compuesto de la fórmula I de la invención, especialmente para una mejora sinérgica de la acción. La combinación del principio activo se puede administrar bien por adición separada de los principios activos al paciente o en la forma de preparaciones de combinación en las que están presentes una pluralidad de principios activos en una formulación farmacéutica. La mayoría de los principios activos mencionados a continuación se describen en USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina, por ejemplo Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964 o Levemir® (insulina detemir) o aquellos descritos en el documento WO 2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (véase US 6,221,633), insulinas inhalables, por ejemplo Exubera®, o insulinas oral, por ejemplo IN-105 (Nobex) u Oral-lyn ™ (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1 y agonistas de GLP-1, por ejemplo exenatida, liraglutida o aquellos que se han descrito en los documentos WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 de Novo Nordisk A/S, en el documento WO 01/04156 de Zealand o en el documento WO 00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin® Amilin Pharmaceuticals), BIM-51077, PC-DAC:Exendin-4 (un análogo de exendin-4 que está covalentemente unido a la albúmina humana

recombinante), agonistas según se describe, por ejemplo, en D. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943, aquellos descritos en el documento WO 2006124529, e ingredientes hipoglucémicos oralmente activos.

Los antidiabéticos también incluyen agonistas de los receptores de polipéptidos insulinotrópicos dependientes de glucosa (GIP), según se describe, por ejemplo, en el documento WO 2006121860.

Los ingredientes hipoglucémicos oralmente activos preferiblemente incluyen

sulfonilureas,

biguanidinas,

meglitinidas,

oxadiazolidinadionas,

tiazolidinadionas,

inhibidores de glucosidasa,

inhibidores de glucógeno fosforilasa,

antagonistas de glucagón,

activadores de glucocinasa,

inhibidores de fructosa-1,6-bifosfatasa,

moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4),

inhibidores de glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT),

agonistas de GLP-1,

abridores del canal de potasio, por ejemplo pinacidil, cromakalim, diazóxido, o aquellos descritos en R. D. Carr et al., Diabetes **52**, *2003*, 2513.2518, en J. B. Hansen et al, Current Medicinal Chemistry **11**, *2004*, 1595-1615, en T. M. Tagmose et al., J. Med. Chem. **47**, *2004*, 3202-3211 o en M. J. Coghlan et al., J. Med. Chem. **44**, *2001*, 1627-1653, o aquellos que se han descrito en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S,

inhibidores de dipeptilpeptidasa-IV (DPP-IV),

sensibilizadores de insulina,

inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la glucogénesis y/o glucogenólisis,

moduladores de la ingesta de glucosa, del transporte de glucosa y de la reabsorción de glucosa,

inhibidores de 11β-HSD1,

inhibidores de proteína-tirosina fosfatasa 1B (PTP1B),

moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2),

compuestos modificadores del metabolismo de lípidos, como ingredientes antihiperlipidémicos activos e ingredientes antilipidémicos activos,

compuestos que reducen la ingesta de nutrientes,

compuestos que incrementan la termogénesis,

moduladores de PPAR y RXR, y

principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, L-659699.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de absorción de colesterol, por ejemplo ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495), o con los compuestos descritos en los documentos WO2002066464, WO2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) o WO2005044256 o WO2005062824 (Merck & Co.) o WO2005061451 y WO2005061452 (AstraZeneca AB) y WO2006017257 (Phenomix) o WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) o según lo descrito en los documentos WO2004097655, WO2004000805, WO2004000804, WO2004000803, WO2002050068, WO2002050060, WO2005047248, WO2006086562, WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Vytorin™, una combinación fija de ezetimiba con simvastatina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una combinación fija de ezetimiba con atorvastatina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una combinación fija de ezetimiba con fenofibrato.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una combinación fija de fenofibrato con rosuvastatina.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Synordia (R), una combinación fija de fenofibrato con metformina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con ISIS-301012, un oligonucleótido antisentido que es capaz de regular el gen de apolipoproteína B.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una agonista de PPAR delta, por ejemplo rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483, CS-011 (rivoglitazona).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Competact™, una combinación fija de hidrocloruro de pioglitazona con hidrocloruro de metformina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Tandemact™, una combinación fija de pioglizatona con glimeprid.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una combinación fija de hidrocloruro de pioglitazona con un agonista de angiotensina II, por ejemplo TAK-536.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR alfa, por ejemplo GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945, LY-518674, o aquellos descritos en los documentos WO2001040207, WO2002096894, WO2005097076.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma, por ejemplo naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, CKD-501 (sulfato de lobeglitazona), o según se describe en los documentos PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 o en J.P.Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR delta, por ejemplo GW-501516, o según se describe en los documentos WO2006059744, WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172-WO2007039178.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con metaglidasen o con MBX-2044 u otros agonistas/antagonistas parciales de PPAR gamma

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un fibrato, por ejemplo fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de MTP, por ejemplo implitapida, BMS-201038, R-103757, AS-1552133, o como se describe en los documentos WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de CETP, por ejemplo torcetrapib o JTT-705, o aquellos descritos en los documentos WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973, WO2006072362, WO2006097169, WO2007041494.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de absorción de ácido biliar (véanse, por ejemplo, los documentos US 6,245,744, US 6,221,897 o WO00/61568), por ejemplo HMR 1741, o aquellos descritos en los documentos DE 10 2005 033099.1 y DE 10 2005 033100.9, WO2007009655-56.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un adsorbente de ácido biliar polimérico, por ejemplo colestiramina, colesevelam.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase el documento US 6,342,512), por ejemplo HMR1171, HMR1586, o con aquellos descritos en el documento WO2005097738.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un potenciador de expresión de ABCA1, según se describe, por ejemplo, en el documento WO2006072393.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agente terapéutico de RNAi que se dirige a PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexin tipo 9).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Omacor® (ácidos grasos omega-3; ésteres etílicos altamente concentrados de ácido eicosapentaenoico y de ácido docosahexaenoico).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ACAT, por ejemplo avasimiba o SMP-797.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un antioxidante, por ejemplo OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β-caroteno o selenio.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una vitamina, por ejemplo vitamina B6 o vitamina B12.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un modulador de lipoproteína lipasa, por ejemplo ibrolipim (NO-1886).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ATP-citrato liasa, por ejemplo SB-204990.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa, por ejemplo BMS-188494, TAK-475, o según se describe en los documentos WO2005077907, JP2007022943.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un antagonista de la lipoproteína (a), por ejemplo gemcabeno (CI-1027).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista de GPR109A (agonistas del receptor HM74A; agonistas de NAR (agonistas del receptor de ácido nicotínico), por ejemplo ácido nicotínico o "niacina de liberación extendida" junto con MK-0524A, o aquellos compuestos descritos en los documentos WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242, WO2006124490, WO2006113150, WO2007017261, WO2007017262, WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista de GPR116, según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2006067531, WO2006067532.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de lipasa, por ejemplo orlistat o cetilistat (ATL-962).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con insulina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida o glimepirida.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una sustancia que potencia la secreción de insulina, por ejemplo KCP-265 (WO2003097064), o aquellas descritas en el documento WO2007026761.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor insulinotrópico dependiente de glucosa (GDIR), por ejemplo APD-668.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una biguanida, por ejemplo metformina.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una meglitinida, por ejemplo repaglinida, nateglinida o mitiglinida.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra con una combinación de mitiglinida con una glitazona, p. ej., hidrocloruro de pioglitazona.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra con una combinación de mitiglinida con un inhibidor de alfa-glucosidasa.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una tiazolidinadiona, por ejemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, especialmente 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de α-glucosidasa, por ejemplo miglitol o acarbosa.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un principio activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con más de uno de los compuestos anteriormente mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno fosforilasa, por ejemplo PSN-357 o FR-258900, o aquellos descritos en los documentos WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con antagonistas del receptor de glucagón, por ejemplo A-770077 o NNC-25-2504, o según se describe en los documentos WO2004100875, WO2005065680.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con activadores de glucocinasa, por ejemplo LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50, o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923, WO2006112549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649, WO2007007910, WO2007007040-42, WO2007006760-61, WO2007006814, WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365, WO2007041366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345, WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765, WO2007051847.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de gluconeogénesis, por ejemplo FR-225654.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPase), por ejemplo CS-917 (MB-06322) o MB-07803, o aquellos descritos en los documentos WO2006023515, WO2006104030, WO2007014619.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4), por ejemplo KST-48 (D.-O. Lee et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004)).

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), según se describe, por ejemplo, en el documento WO2004101528.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV), por ejemplo vildagliptin (LAF-237), sitagliptin (MK-0431), sitagliptin fosfato, saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279, u otras sales de los mismos, o aquellos compuestos descritos en los documentos WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2, DE 10 2005 012873.4, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676,

WO2006073167, WO2006068163, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, WO2007015767, WO2007024993, WO2007029086.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Janumet™, una combinación fija de sitagliptin fosfato con hidrocloruro de metformina.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa 1 (11ß-HSD1), por ejemplo BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739, o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006, WO2006106423, WO2006132436, WO2006134481, WO2006134467, WO2006135795, WO2006136502, WO2006138695, WO2006133926, WO2007003521, WO2007007688, US2007066584, WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la proteína-tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), según se describe, por ejemplo, en los documentos WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, DE 10 2004 060542.4, WO2007009911, WO2007028145.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa dependiente del sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2), por ejemplo KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226 y sergliflozin, o según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597, WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997,

WO2006108842, WO2007000445, WO2007014895 o según A. L. Handlon en Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR40, según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2007013689, WO2007033002.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR119b, según se describe, por ejemplo, en el documento WO2004041274.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR119, según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2005061489 (PSN-632408), WO2004065380, WO2007003960-62 y WO2007003964.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR120.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la lipasa sensible a hormonas (HSL) y/o fosfolipasas, según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2005073199, WO2006074957, WO2006087309, WO2006111321, WO2007042178.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC), por ejemplo aquellos descritos en los documentos WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559, WO2007011809, WO2007011811, WO2007013691.

En otra realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores de xantina oxidorreductasa (XOR).

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK), por ejemplo aquellos descritos en el documento WO2004074288.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3 beta (GSK-3 beta), según se describe, por ejemplo, en los documentos US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO2004046117.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de cinasa regulada por glucocorticoides (SGK)/suero, según se describe, por ejemplo, en el documento WO2006072354.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista del receptor RUP3, según se describe, por ejemplo, en el documento WO2007035355.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la proteína cinasa C beta (PKC beta), por ejemplo ruboxistaurin.

En otra realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un activador del gen que codifica la proteína cinasa mutada por telangiectasia (ATM), por ejemplo cloroquina.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina A, por ejemplo avosentan (SPP-301).

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de "I-kappaB cinasa" (inhibidores IKK), según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553, WO2005097129.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides (GR), según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2005090336, WO2006071609, WO2006135826.

En otra realización, el compuesto de fórmula I se emplea en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

antagonistas de NPY, por ejemplo hidrocloruro de N-{4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}naftaleno-1-sulfonamida (CGP 71683A);

antagonistas del receptor NPY-5 tales como L-152804, o según se describe, por ejemplo, en el documento WO2006001318;

antagonistas del receptor NPY-4, como se describe, por ejemplo, en el documento WO2007038942;

antagonistas del receptor NPY-2, como se describe, por ejemplo, en el documento WO2007038943;

péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos, por ejemplo CJC-1682 (PYY3-36 conjugado a la albúmina de suero humana vía Cys34) o CJC-1643 (derivado de PYY3-

36, que se conjuga a la albúmina del suero *in vivo*) o aquellos descritos en los documentos WO2005080424, WO2006095166;

derivados del péptido obestatina según lo descrito en el documento WO2006096847;

antagonistas de CB1R (receptor canabionoide 1) (por ejemplo rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 o sus sales, o aquellos compuestos descritos, por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632, WO2001/64633, WO2001/64634, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443, WO2006087480, WO2006087476, WO2006100208, WO2006106054, WO2006111849, WO2006113704, WO2007009705, WO2007017124, WO2007017126, WO2007018459, WO2007016460, WO2007020502, WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721, WO2007036945, WO2007038045, WO2007039740, US20070015810, WO2007046548, WO2007047737);

compuestos moduladores del receptor canabinoide 1 / receptor canabinoide 2 (CB1/CB2), según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2007001939, WO2007044215, WO2007047737;

agonistas de MC4 (p. ej., N-[2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxamida (WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 or THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o aquellos descritos en los documentos WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391,

WO2004112793, WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, WO2005118573, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57, WO2007009894, WO2007015162, WO2007041061, WO2007041052;

antagonistas del receptor de orexina (p. ej., hidrocloruro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A) o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458, WO2006067224);

agonistas del receptor de histamina H3 (p. ej., sal del ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona oxálico (WO 00/63208) o aquellos descritos en los documentos WO200064884, WO2005082893, WO2006107661, WO2007003804, WO2007016496, WO2007020213);

moduladores de histamina H1 / histamina H3, por ejemplo betahistina o su dihidrocloruro;

antagonistas de CRF (p. ej., [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]-dipropilamina (WO 00/66585));

antagonistas de CRF BP (p. ej., urocortina);

agonistas de urocortina;

agonistas del adrenorreceptor beta-3, por ejemplo hidrocloruro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (WO 01/83451) o solabegron (GW-427353) o N-5984 (KRP-204), o aquellos descritos en los documentos JP2006111553, WO2002038543, WO2007048840-843;

agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos);

antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (por ejemplo NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o aquellos compuestos descritos en los documentos WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174, JP2006176443, WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320, WO2006130075, WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847,

WO2007024004, WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091649);

agonistas de CCK-A (por ejemplo sal del ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525) o SR-146131 (WO 0244150) o SSR-125180), o aquellos descritos en el documento WO2005116034;

inhibidores de recaptación de serotonina (p. ej., dexfenfluramina);

inhibidores mixtos de recaptación de serotonina/dopamina (p. ej., bupropión) o combinaciones fijas de bupropión con naltrexona;

compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (p. ej., WO 00/71549);

agonistas del receptor 5-HT, p. ej., sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina oxálico (WO 01/09111);

inhibidores mixtos de recaptación de dopamina/norepinefrina/acetilcolina (p. ej., tesofensina);

agonistas del receptor 5-HT2C (por ejemplo hidrocloruro de lorcaserin (APD-356) o BVT-933 o aquellos descritos en los documentos WO200077010, WO200077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006077025, WO2006103511);

moduladores del receptor 5-HT6, por ejemplo E-6837 o BVT-74316, o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos WO2005058858, WO2007054257;

agonistas del receptor de bombesina (agonistas BRS-3);

antagonistas del receptor de galanina;

hormona del crecimiento (p. ej., hormona del crecimiento humana o AOD-9604);

compuestos liberadores de la hormona del crecimiento éster terc-butílico del ácido (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (WO 01/85695));

antagonistas del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento (antagonistas de grelina), por ejemplo A-778193 o aquellos descritos en el documento WO2005030734;

agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);

moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3;

agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);

agonistas de DA (bromocriptina, doprexina);

inhibidores de lipasa/amilasa (p. ej., WO 00/40569);

inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGATs), por ejemplo BAY-74-4113 o como se describe, por ejemplo, en los documentos US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125, WO2006113919, WO2006134317, WO2007016538;

inhibidores de ácido graso sintasa (FAS), por ejemplo C75 o aquellos descritos en el documento WO2004005277;

inhibidores de estearoil-CoA delta9 desaturasa (SCD1), según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868, WO20070501124;

oxintomodulina;

oleoíl-estrona;

o agonistas o agonistas parciales del receptor de la hormona tiroidea (agonistas del receptor de la hormona tiroidea), por ejemplo: KB-2115 o aquellos descritos en los documentos WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316, WO2007003419, WO2007009913, WO2007039125.

En una realización, el otro ingrediente es tartrato de vareniclina, un agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínica alfa 4-beta 2.

En una realización, el otro principio activo es trodusquemina.

En una realización, el otro principio activo es un modulador de la enzima SIRT1.

En una realización de la invención, el otro principio activo es leptina;

véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

En una realización, el otro principio activo es dexanfetamina o anfetamina.

En una realización, el otro principio activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización, el otro principio activo es sibutramina.

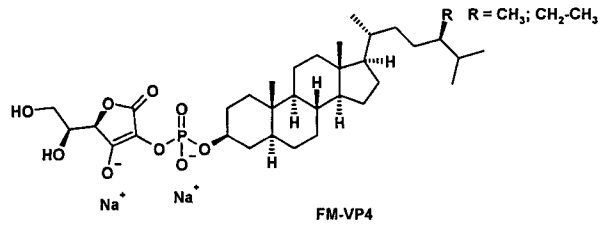
En una realización, el otro principio activo es mazindol o fentermina.

En una realización, el otro principio activo es un derivado de difenilazetidinona, según se describe, por ejemplo, en los documentos US 6,992,067 o US 7,205,290.

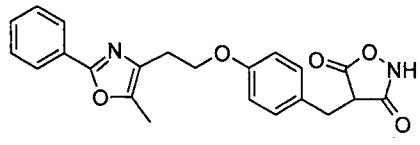
En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con fibra dietaria, preferiblemente fibra dietaria insoluble (véase, por ejemplo, Carob/

Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax es un producto que contiene carob de Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)). La combinación con Caromax® se puede efectuar en una formulación, o por administración separada de los compuestos de la fórmula I y Caromax®. Caromax® también puede administrarse en la forma de alimentos, por ejemplo en productos de panadería o barras de granola.

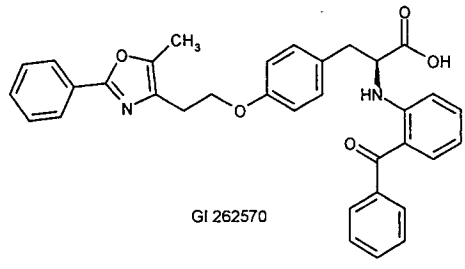
Se ha de apreciar que cualquier combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente otras sustancias farmacológicamente activas se considera dentro del alcance de protección de la presente invención.



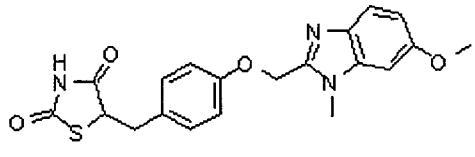
FM-VP4



JTT-501

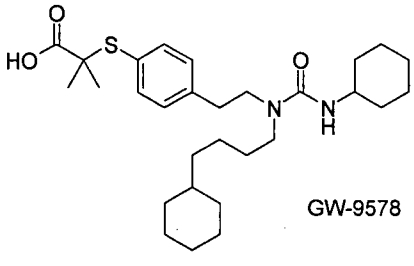


GI 262570

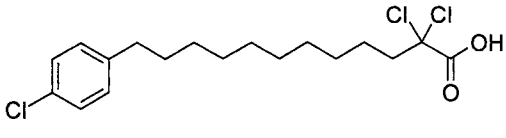


CS-011

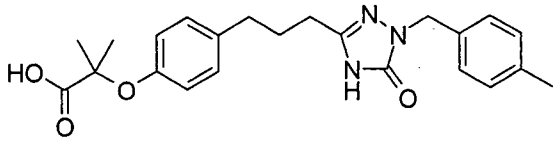
Rivoglitazona



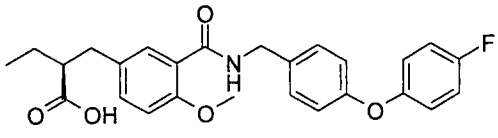
GW-9578



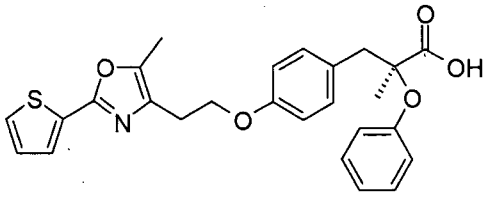
K-111



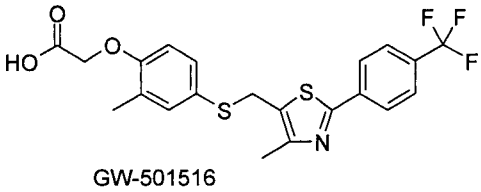
LY-674



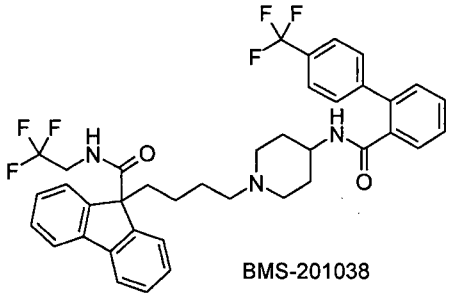
KRP-101



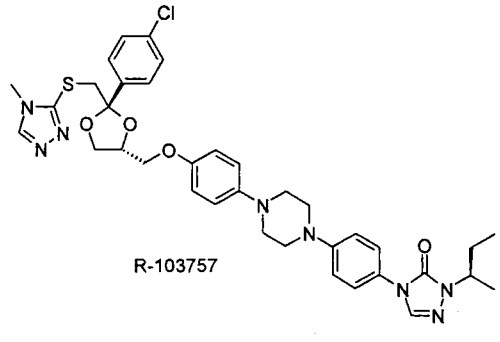
LY-510929



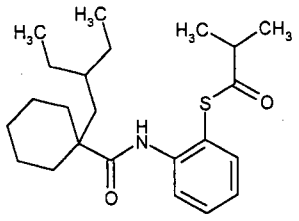
GW-501516



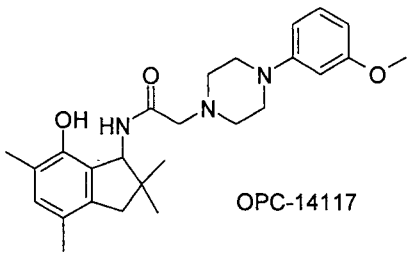
BMS-201038



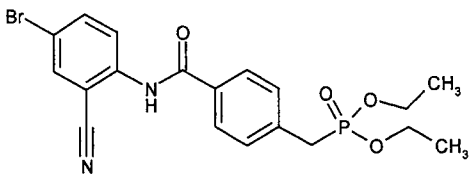
R-103757



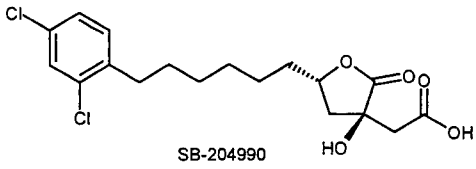
JTT-705



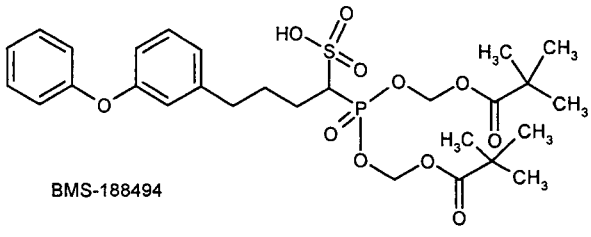
OPC-14117



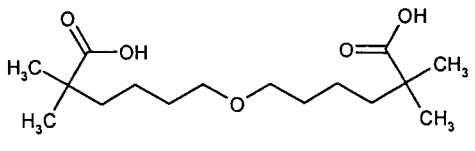
NO-1886



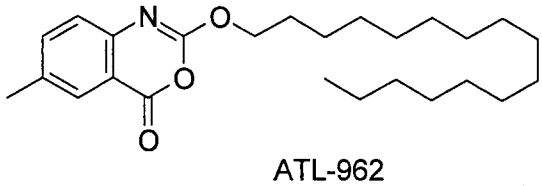
SB-204990



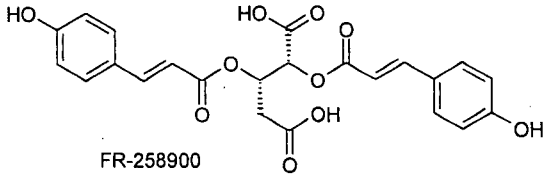
BMS-188494



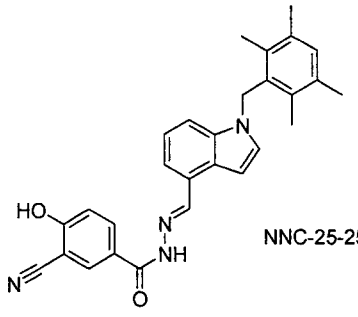
CI-1027



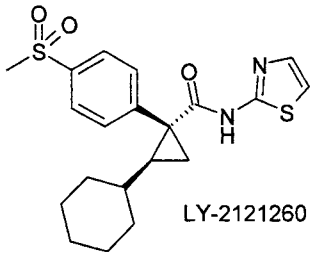
ATL-962



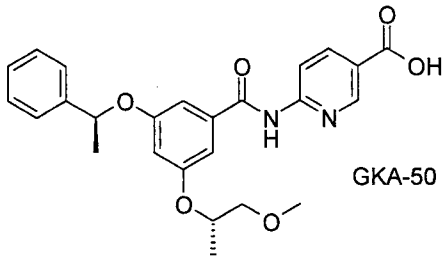
FR-258900



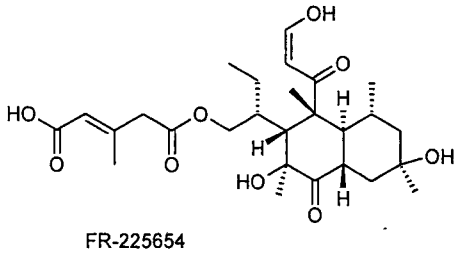
NNC-25-2504



LY-2121260

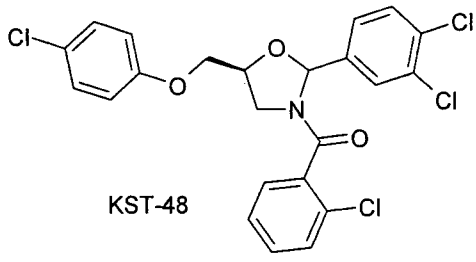


GKA-50

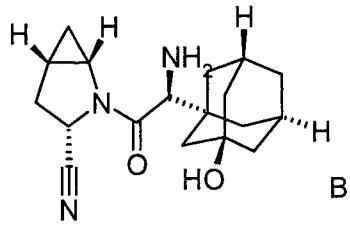


FR-225654

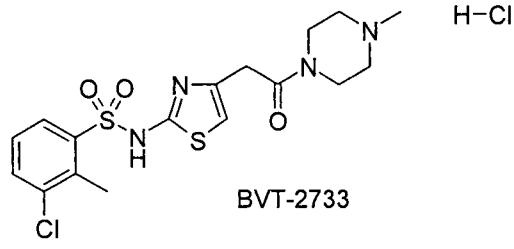
5



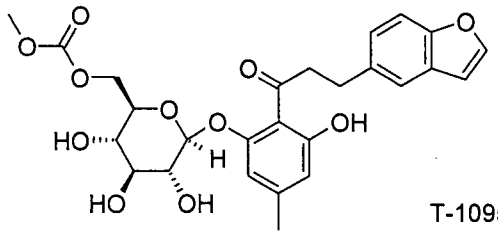
KST-48



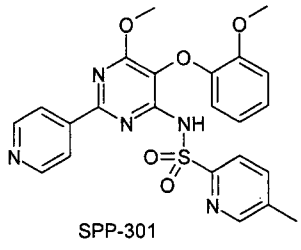
BMS-477118



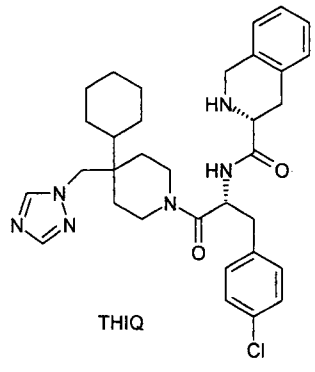
BVT-2733



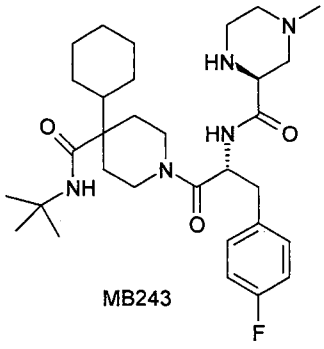
T-1095



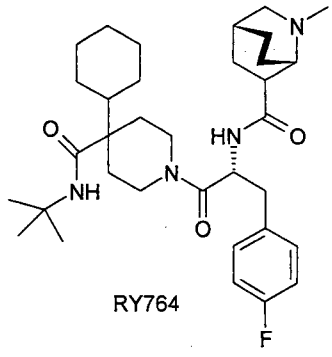
SPP-301



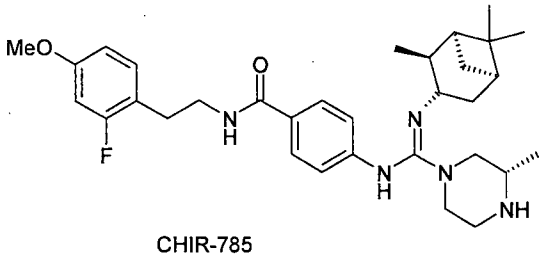
THIQ



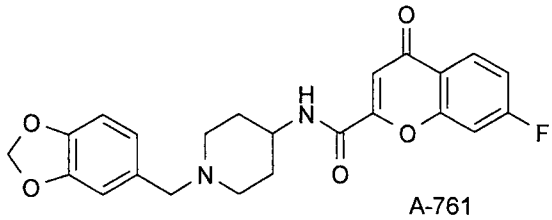
MB243



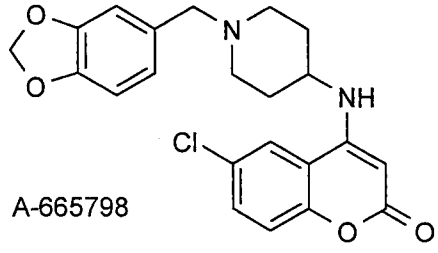
RY764



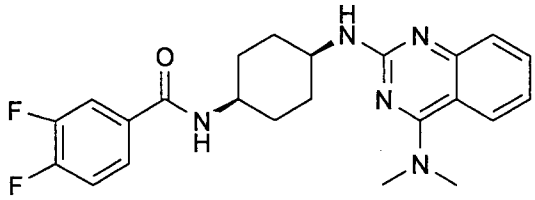
CHIR-785



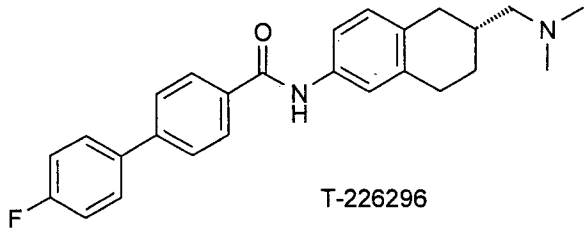
A-761



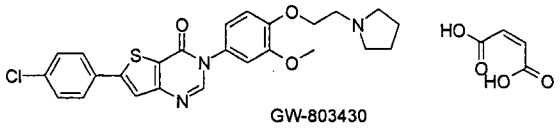
A-665798



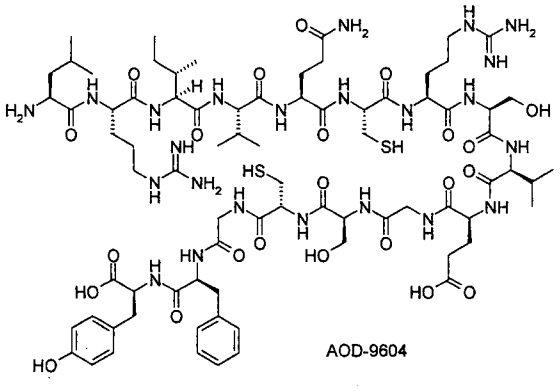
ATC-0175



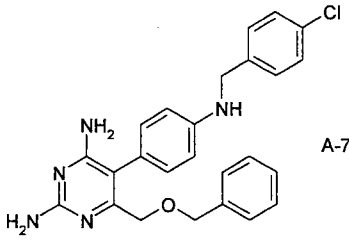
T-226296



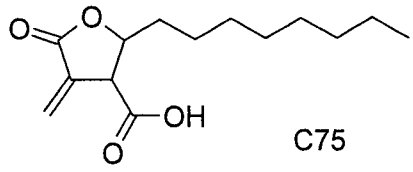
GW-803430



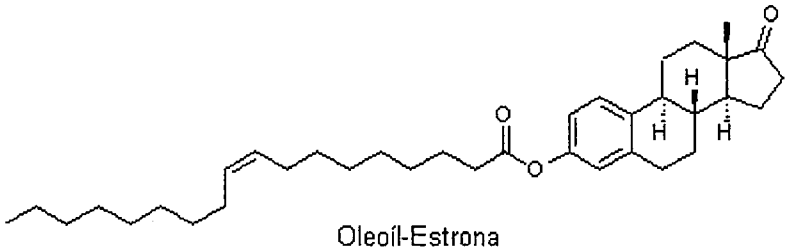
AOD-9604



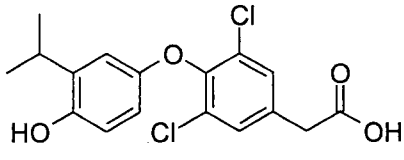
A-778193



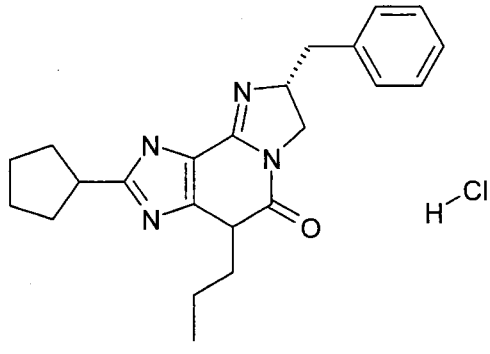
C75



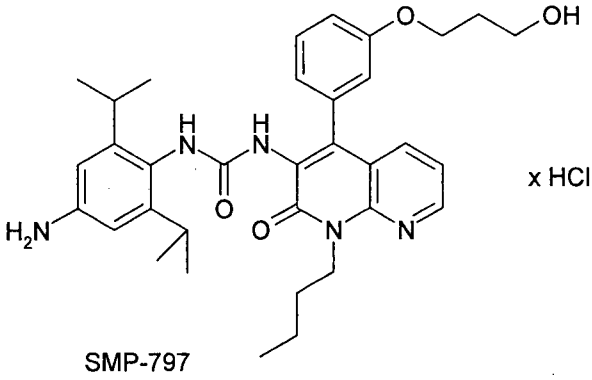
Oleoíl-Estrona



KB-2115

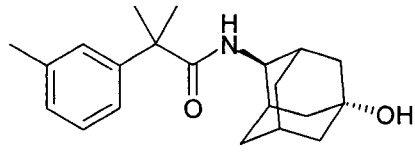


KCP-265

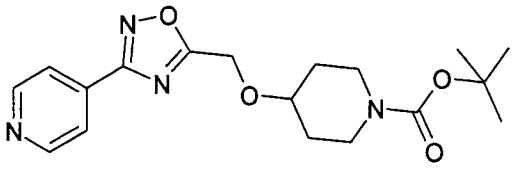


SMP-797

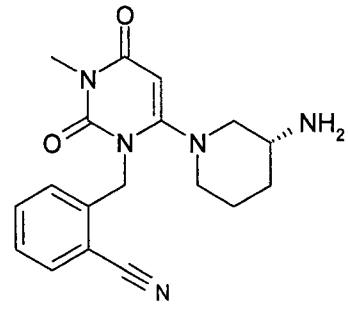
x HCl



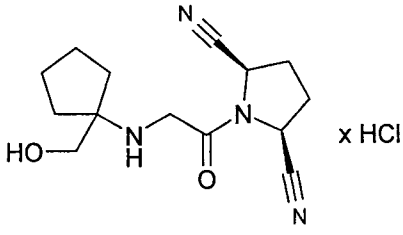
JNJ-25918646



PSN-632408

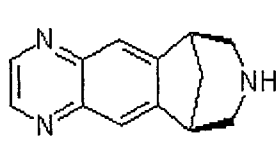


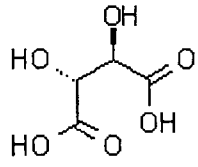
SYR-322



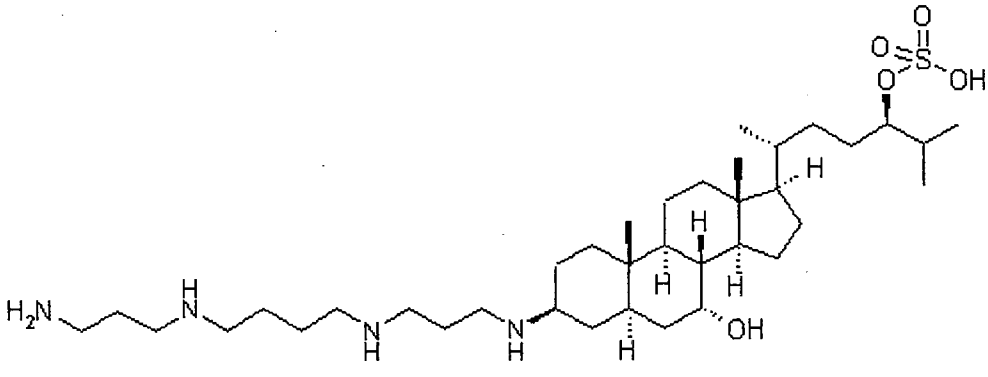
x HCl

DP-893

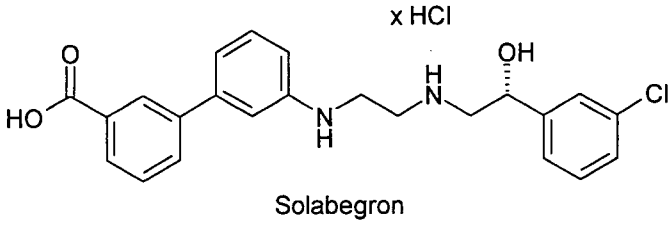




Tartrato de Vareniclina

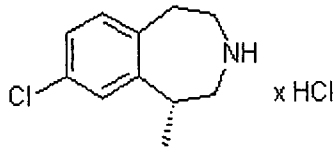


Trodusquemina



x HCl

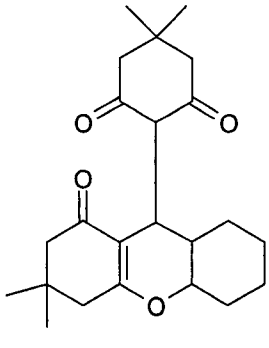
Solabegron



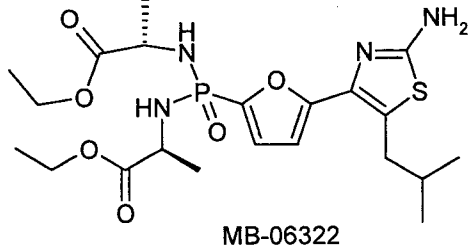
x HCl

Hidrocloruro de Lorcaserine

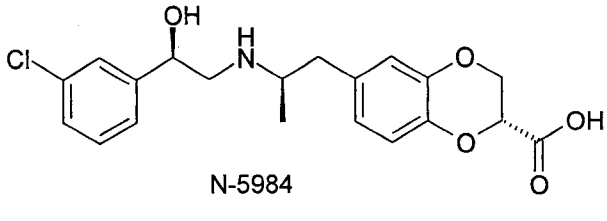
5



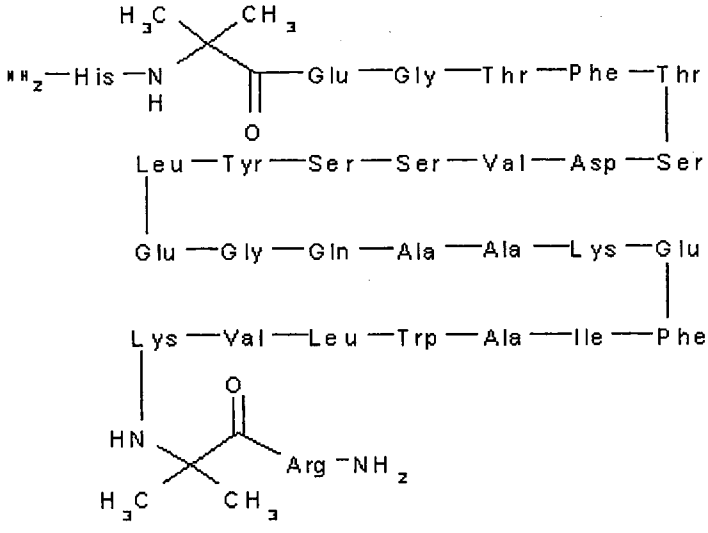
L-152804



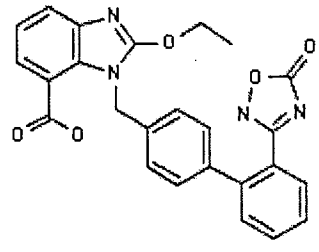
MB-06322
CS-917



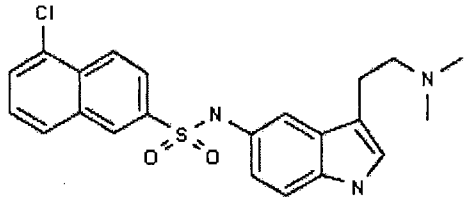
N-5984



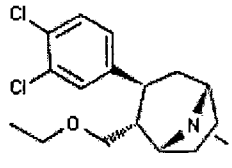
BIM-51077



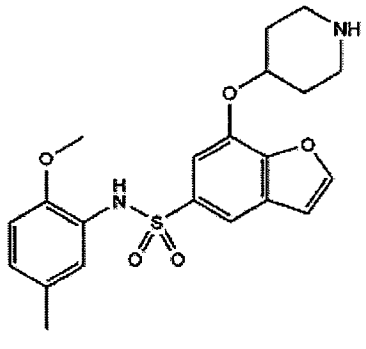
TAK-536



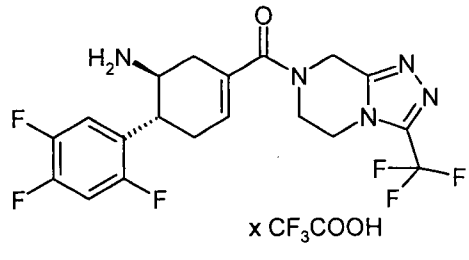
E-6837



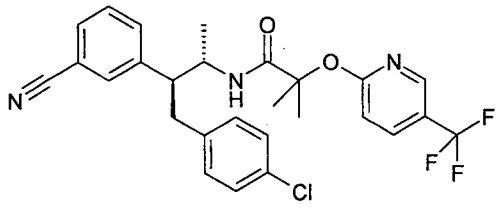
Tesofensina



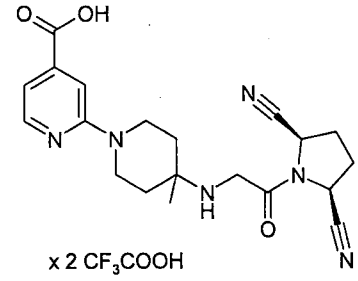
BVT-74316



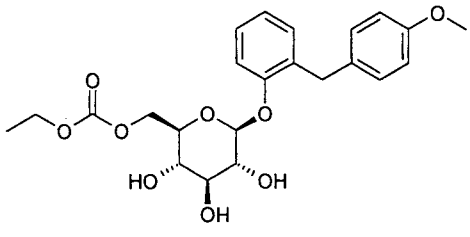
ABT-341



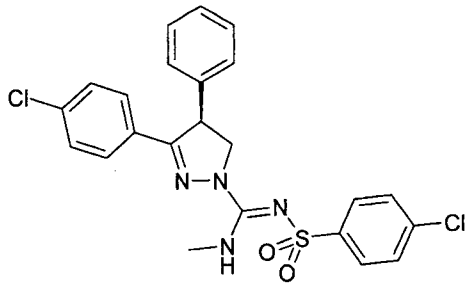
MK-0364



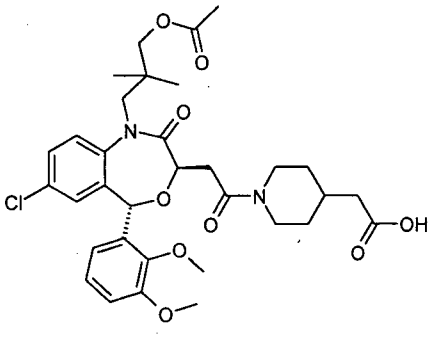
ABT-27



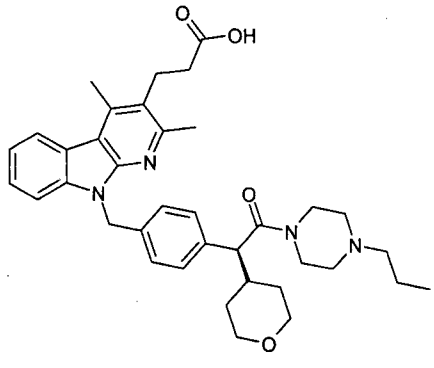
Sergliflozin



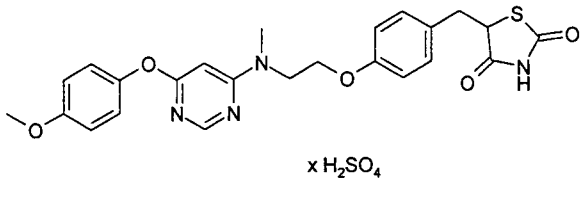
SLV-319



TAK-475



AS-1552133



CKD-501 (Sulfato de Lobeglitazona)

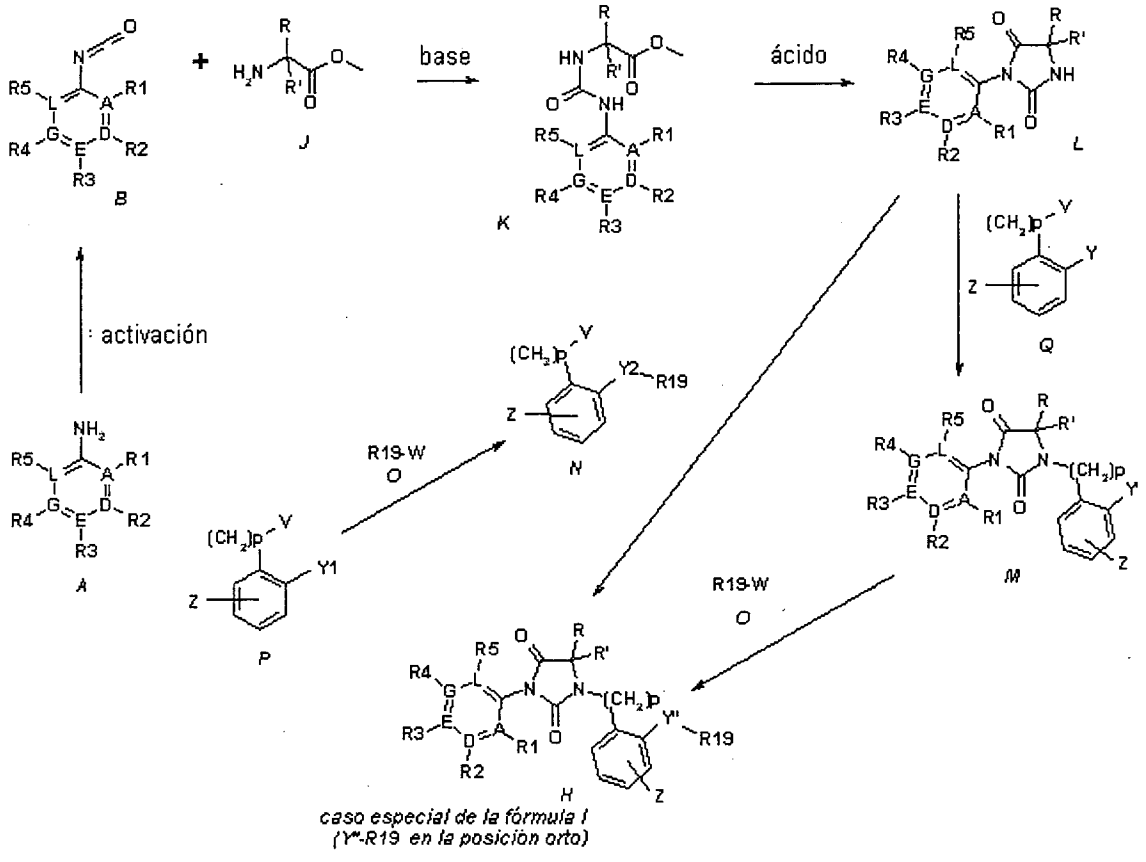
Otros principios activos adecuados para las preparaciones de la combinación son:

todos los antiepilépticos especificados en la Rote Liste 2006, Capítulo 15;

todos los antihipertensores especificados en la Rote Liste 2006, Capítulo 17;
todos los hipotónicos especificados en la Rote Liste 2006, Capítulo 19;
todos los anticoagulantes especificados en la Rote Liste 2006, Capítulo 20;
todos los fármacos arterioscleróticos especificados en la Rote Liste 2006, Capítulo 25;
todos los beta receptores, bloqueantes del canal de calcio e inhibidores del sistema de renina angiotensina especificados en la Rote Liste 2006, Capítulo 27;
todos los fármacos diuréticos y promotores de perfusión especificados en la Rote Liste 2006, Capítulos 36 y 37;
todos los fármacos de abstinencia/fármacos para el tratamiento de trastornos adictivos especificados en la Rote Liste 2006, Capítulo 39;
todos los fármacos coronarios y fármacos gastrointestinales especificados en la Rote Liste 2006, Capítulos 55 y 60;
todos los fármacos para migraña, preparaciones para neuropatías y fármacos para Parkinson especificados en la Rote Liste 2006, Capítulos 61, 66 y 70.

La invención proporciona además procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula general I, donde los compuestos de la fórmula I se obtienen procediendo análogamente a los siguientes esquemas de reacción:

Procedimiento "A":



Procedimiento "A"

En un primer procedimiento "A", el procedimiento se convierte a una anilina adecuadamente sustituida de la fórmula ***A*** en donde los radicales R1 a R5 están presentes en forma protegida si es necesario en un isocianato de la fórmula ***B***. Esta conversión se puede realizar, por ejemplo, con fosgeno en tolueno o con difosgeno o trifosgeno. El isocianato ***B*** se hace reaccionar posteriormente con el éster metílico u otro éster (p. ej., terc-butílico) del aminoácido ***J*** en donde R y R' son tal como se define en la fórmula I, o una sal de un éster del aminoácido ***J*** con adición de una base (p. ej., trietilamina) para producir una urea de la fórmula ***K***. Esta urea puede cerrarse con anillo bajo condiciones básicas o ácidas, preferiblemente condiciones ácidas, para producir la imidazolidina-2,4-diona de la fórmula ***L***. El resto de la conversión a un compuesto de la fórmula ***H***, que es el caso especial orto-sustituido de un compuesto de la fórmula I, puede, por ejemplo, efectuarse alquilando con un compuesto adecuadamente sustituido ***Q*** donde Z puede ser uno o más sustituyentes según lo anteriormente descrito en la fórmula I, y Y es bien un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo, o una función amino adecuadamente protegida

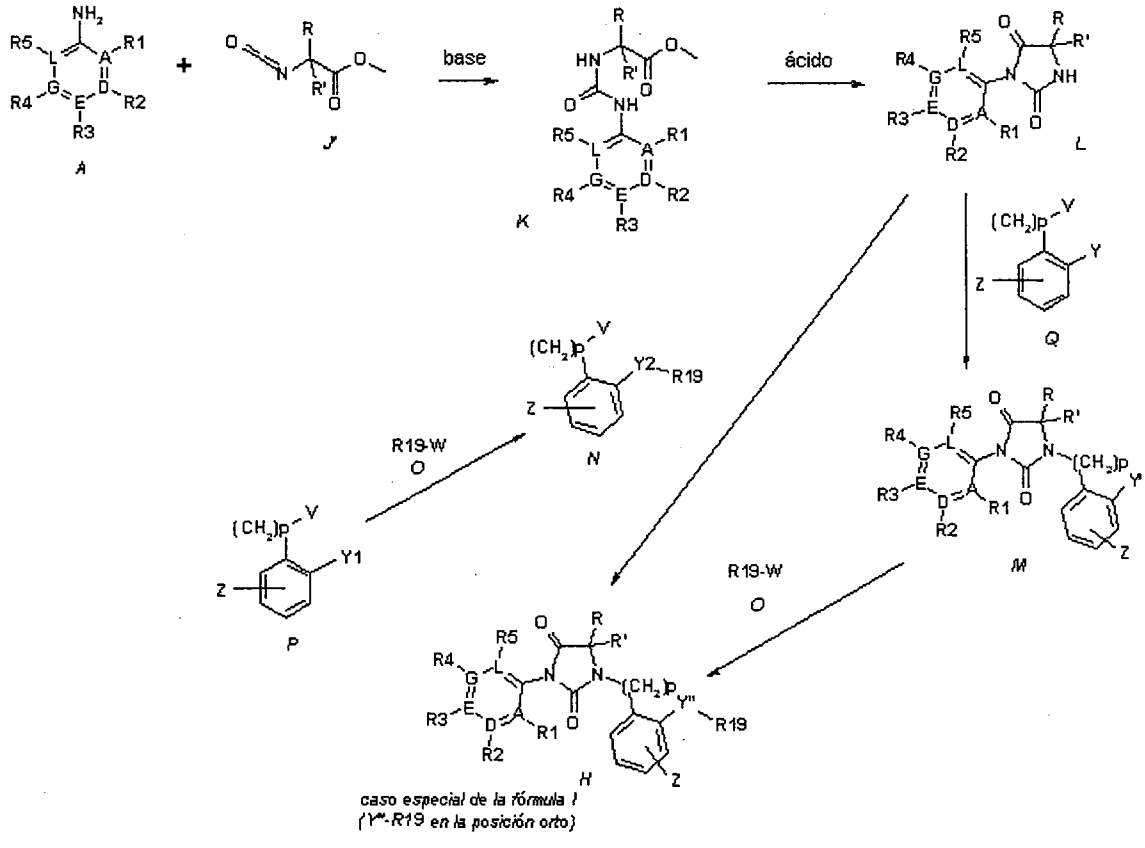
(p. ej., isoindol-1,3-dion-2-ilo o N=CH-N(CH_3)$_2$), y V es también un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, o, por ejemplo, un radical O-SO_2-C_6H_4-4-CH_3 o un radical O-SO_2-CH_3 o un radical O-SO_2-CF_3 para obtener el compuesto ***M***. ***M*** se puede convertir adicionalmente bajo condiciones Buchwald-Hartwig (p. ej.: S.L.Buchwald et al.: Acc. Chem. Res. **1998**, *31*, 805; J.F.Hartwig et al.: J. Org. Chem. **1999**, *64*, 5575-5580; J.P.Wolfe et al.: J. Org. Chem. **2000**, *65*, 144-1157; M.D.Charles et al.: Org. Lett. **2005**, *7*, 3965-68) a los compuestos de la fórmula ***H***. En ***M***, Y' se define como Br y NH_2 respectivamente cuando W se define como NH_2 y Br respectivamente en el reaccionante ***O***.

O la conversión adicional del compuesto ***L*** al compuesto ***H*** se puede efectuar alquilando ***L***, haciéndolo reaccionar con un compuesto de la fórmula ***N*** donde V se puede definir justo como se describe, y donde Y2 se puede definir como grupos protectores de N o NH. El compuesto ***N*** a su vez puede obtenerse haciendo reaccionar ***P*** en donde V puede definirse como anteriormente y donde Y1 es bromo o NH_2 con un compuesto R19-W posiblemente sustituido ***O*** bajo, por ejemplo, condiciones Buchwald-Hartwig. En este caso, W se define como NH_2 cuando Y1 se define como Br y como Br cuando Y1 se define como NH_2. R19 se define como arilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido.

Cualquier grupo protector presente en el compuesto ***H*** se puede eliminar al final, y el radical Y" puede, si se requiere, convertirse adicionalmente mediante reacciones convencionales del grupo protector de N o NH de acuerdo con NR17.

La fórmula ***H*** que se muestra aquí constituye un caso especial de la fórmula I donde el radical Y"-R19 en la fórmula I está en la posición orto; este radical puede, mutatis mutandis, también estar presente en la posición meta o para.

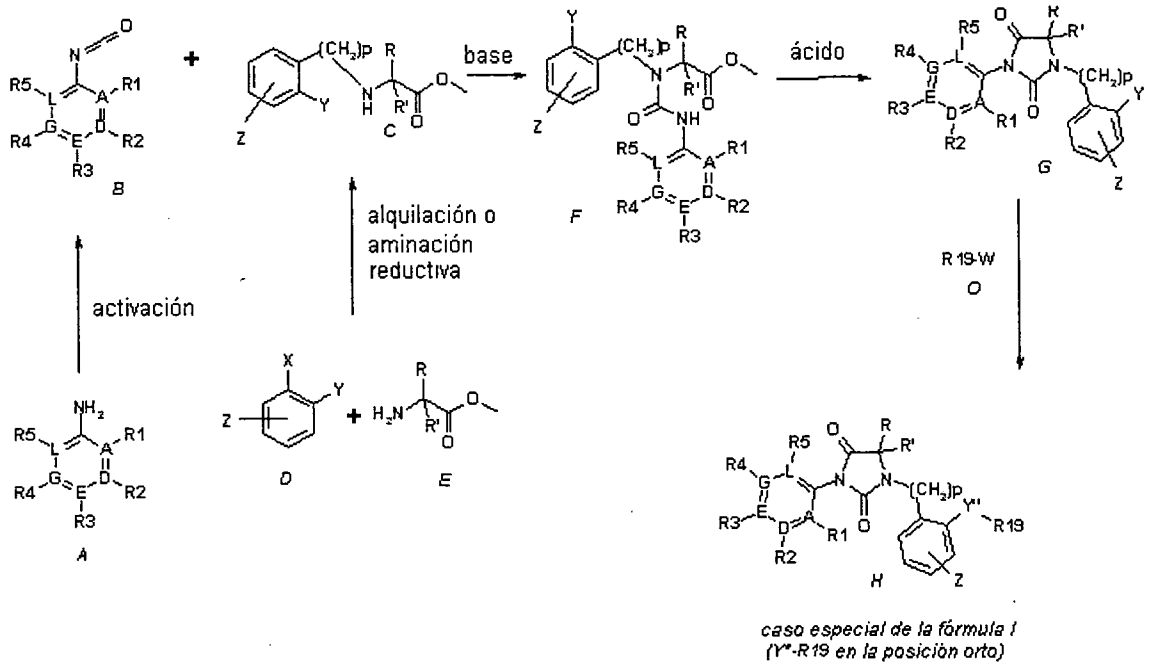
Una variante del procedimiento "A" es el procedimiento "A'":



Procedimiento "A'"

En el procedimiento "A'", la amina ***A*** se hace reaccionar con el isocianato del éster de aminoácidos ***J'*** para formar el compuesto ***K***. Las demás etapas se pueden efectuar como en el procedimiento "A".

En otro procedimiento "B"



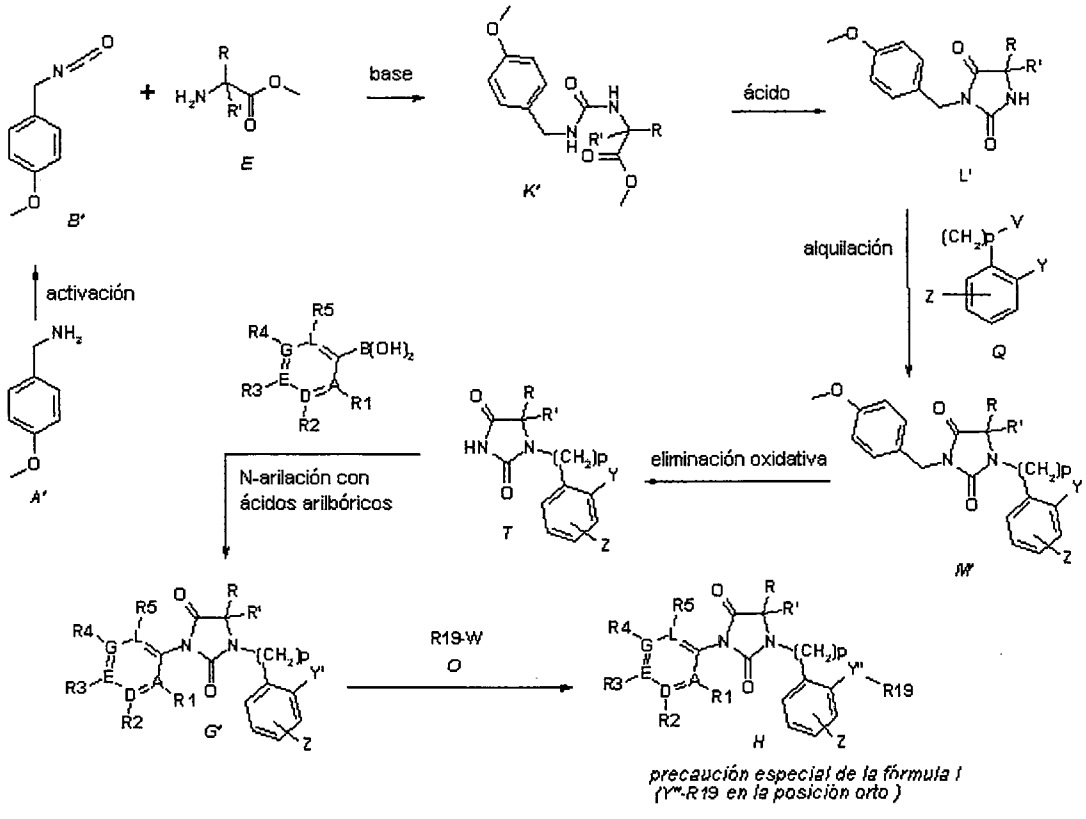
Procedimiento "B"

el isocianato ***B*** se hace reaccionar con un derivado de éster de aminoácidos adecuadamente sustituido ***C*** donde se proveen adicionalmente sustituyentes particulares con grupos protectores, y donde el éster metílico que se muestra en el esquema es un ejemplo no limitativo de un éster, y donde Y es bromo o una función amino protegida (p. ej., N-CO-CH_3 o N=CH-N(CH_3)$_2$), con adición de una base (p. ej., trietilamina) para producir una urea de la fórmula ***F***. El derivado de éster de aminoácidos ***C*** puede prepararse a partir del compuesto ***D*** donde Z puede ser uno o más sustituyentes según se describió anteriormente en la fórmula I, y donde Y es bromo o una función amino protegida y X es un resto $(CH_2)_p$-U, donde U se define como Cl, Br, I, O-SO_2-C_6H_4-4-CH_3, O-SO_2-CH_3 o O-SO_2-CF_3, con un éster de aminoácidos de la fórmula ***E*** donde R y R' son cada uno como se definió en la fórmula I bajo condiciones de alquilación. Alternativamente, el compuesto de la fórmula ***C*** se puede obtener aminando reductivamente el aldehído ***D*** (Z y Y según se describió anteriormente y X = $(CH_2)_p$-CHO) con el derivado de aminoácido ***E***. La urea ***F*** puede cerrarse con anillo bajo condiciones básicas o ácidas, preferiblemente condiciones ácidas, para producir la imidazolidina-2,4-diona de la fórmula ***G***. Dependiendo de si Y en el compuesto de la fórmula ***G*** es bromo o NH_2, la reacción con los compuestos de la fórmula ***O***, donde W es NH_2 o bromo bajo condiciones Buchwald-Hartwig, prepara los compuestos de la fórmula ***H***.

Cualquier grupo protector presente en el compuesto ***H*** se puede eliminar al final, y el radical Y" puede, si se requiere, hacerse reaccionar adicionalmente mediante reacciones convencionales de NH de acuerdo con NR17.

La fórmula ***H*** que se muestra aquí constituye un caso especial de la fórmula I donde el radical Y"-R19 en la fórmula I está en la posición orto; este radical puede, mutatis mutandis, también estar presente en la posición meta o para.

En otro procedimiento (Procedimiento "C")



Procedimiento "C"

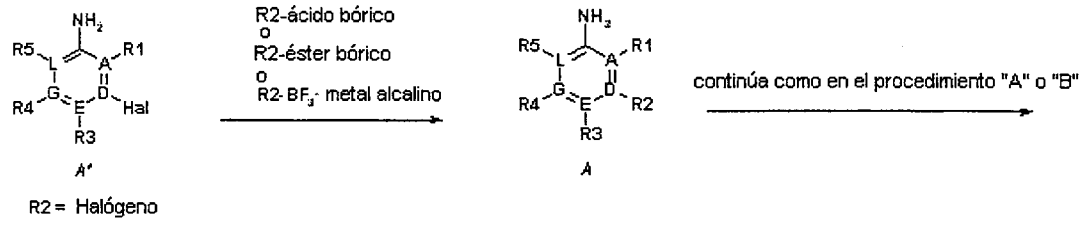
el p-metoxibencil isocianato ***B'*** se hace reaccionar con un éster de aminoácidos, por ejemplo ***E***, donde R y R' son cada uno como se definió en la fórmula I bajo condiciones básicas para proveer la urea ***K'***. La urea ***K'*** puede estar cerrada con anillo bajo condiciones ácidas o básicas, preferiblemente condiciones ácidas, para producir la imidazolidina-2,4-diona de la fórmula ***L'***. Los compuestos ***M'*** se obtienen haciendo reaccionar los compuestos ***L'*** con los compuestos ***Q*** bajo condiciones de alquilación. Z, V y Y en los compuestos ***Q*** se definen cada uno según se especificó en el procedimiento "A". El grupo p-metoxibencilo en los compuestos ***M'*** se puede eliminar oxidativamente para obtener los compuestos ***T***. La N-arilación del átomo de imida

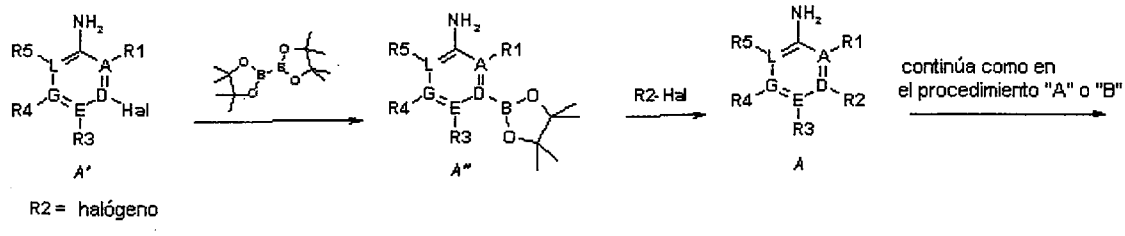
nitrógeno en los compuestos de la fórmula ***T*** que usa ácidos arilbóricos de la fórmula ***S***, de acuerdo con los procedimientos descritos, por ejemplo, en J.-B.Lan et al.: SYNLETT **2004**, 1095-1097 o D.M.T.Chan et al.: Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 2933-2936, produce los compuestos de la fórmula ***G'***. Dependiendo de si Y' en el compuesto de la fórmula ***G'*** es bromo o NH_2, la reacción con los compuestos de la fórmula ***O,*** donde W es bien NH_2 o bromo bajo condiciones Hartwig-Buchwald, puede preparar compuestos de la fórmula ***H***.

Cualquier grupo protector presente en el compuesto ***H*** se puede eliminar al final, y el radical Y" puede, si se requiere, hacerse reaccionar adicionalmente mediante reacciones convencionales de NH de acuerdo con NR17.

La fórmula ***H*** que se muestra aquí constituye un caso especial de la fórmula I donde el radical Y"-R19 en la fórmula I está en la posición orto; este radical puede, mutatis mutandis, también estar presente en la posición meta o para.

Otro procedimiento "D" es útil especialmente en la síntesis de alquil-, cicloalquil-, cicloalquenil, arilalquilen-, heteroarilalquilen-, ariloxi-, heteroariloxi, alquiloxi-, alquiltio-, cicloalquiltio-, ariltio-, heteroariltio-, alquilcarbonil-, cicloalquilcarbonil-, arilcarbonil-, heteroarilcarbonil-, aril- y heteroaril-sustituidas N3-aril- o N3-heteroaril-sustituidas imidazolidina-2,4-dionas.





Procedimiento "D"

Para preparar compuestos en los que, por ejemplo, R2 = alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo o heteroarilo u otro de los radicales anteriormente descritos, el procedimiento puede consistir en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula ***A'*** donde la función amino se provea opcionalmente con un grupo protector y R2 sea

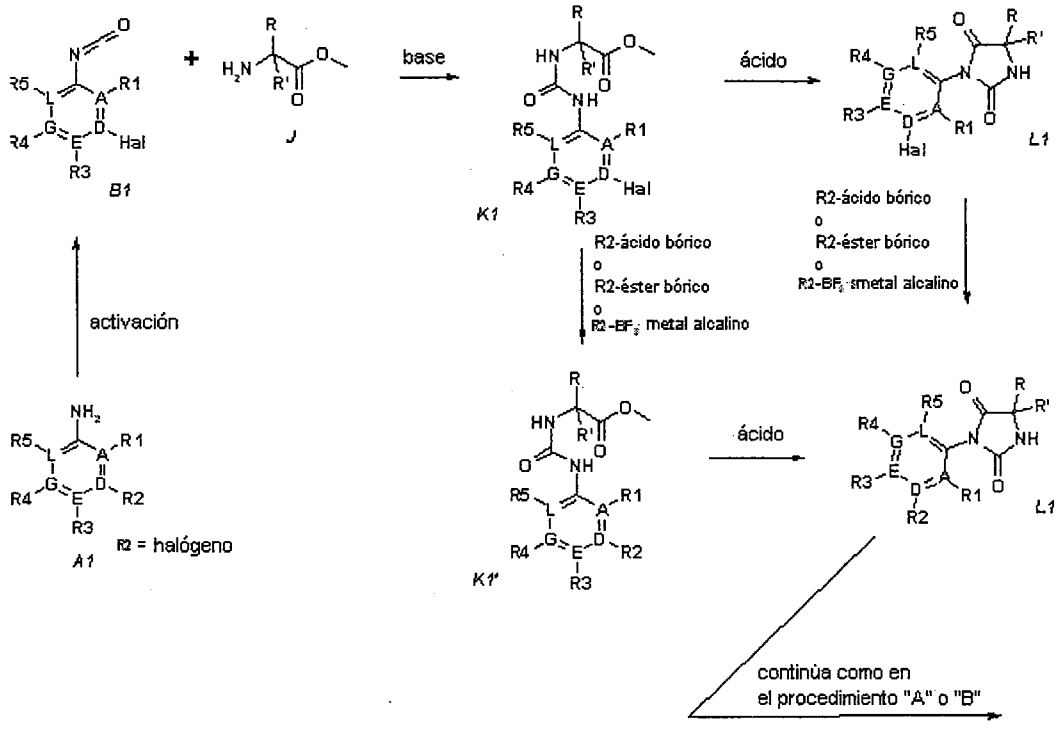
halógeno, preferiblemente bromo o cloro, con un ácido heteroarilbórico o alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o arilo o uno de sus derivados de éster o un trifluoroborato R2 bajo las condiciones descritas, por ejemplo, en J. Zhou y G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 1340-1341; F. Gonzáles-Bobes y G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 128 (2006) 5360-5361; D. J. Wallace y C.-Y. Chen, Tetrahedron Letters 43 (2002) 6987-6990; T. E. Barder et al., J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 4685-4696; D. W. Old et al., J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 9722; T. E. Barder y St. L. Buchwald, Org. Lett. 6 (2004) 2649-2652. La posterior reacción del compuesto ***A*** así sustituido con R2 se puede efectuar como se ha descrito para los procedimientos "A" y "B".

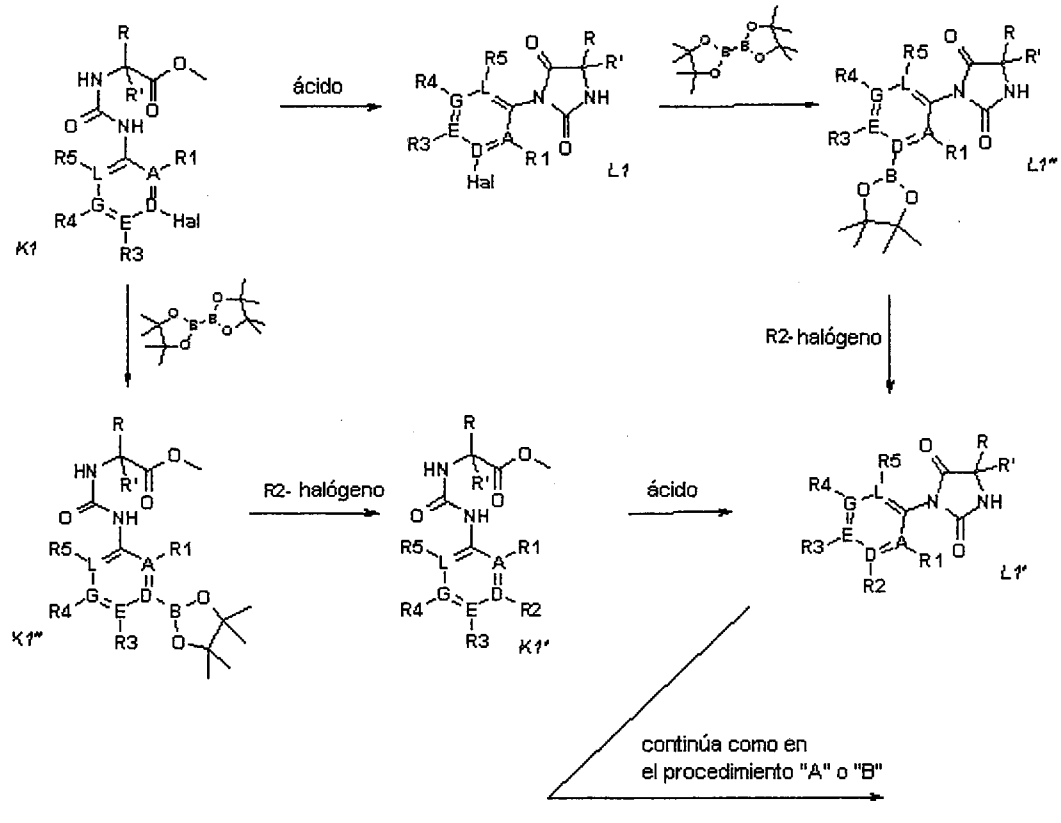
En el procedimiento "D", el procedimiento puede también comprender la reacción del compuesto ***A'*** donde R2 es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, bajo catálisis de paladio, con un compuesto de diboro, p. ej., bis(pinacolato)diboro, para producir el aril borato de la fórmula ***A''*** donde R2 es $-B(O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O)$. En una etapa adicional, este compuesto puede hacerse reaccionar con un compuesto organohalógeno R2-Hal para producir los compuestos de la fórmula ***A*** donde R2 es, por ejemplo, cicloalquilo o arilo. Las reacciones subsiguientes para obtener los compuestos de la fórmula ***H*** pueden, a su vez, efectuarse de acuerdo con el procedimiento "A" o "B".

Los compuestos de la fórmula ***A*** donde R2 es –O/S-alquilo, -O/S-cicloalquilo, -O/S-CH_2-arilo, -O/S-CH_2-heteroarilo, -O/S-arilo, -O/S-heteroarilo pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula ***A'*** donde R2 es halógeno, preferiblemente bromo o cloro, por reacción con los correspondientes alcoholes o fenoles o mercaptanos o mercaptoarilos y –heteroarilos y carbonato de cesio bajo catálisis de paladio o cobre (véase también R. Frlan y D. Kikelj; Synthesis 14 (2006) 2271-2285; A. V. Vorogushin et al., J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 8146-8149; F. Y. Kwong y St. L. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 3517-3520).

Los compuestos de la fórmula ***A*** donde R2 es -CH_2-arilo o –CH_2-heteroarilo pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de los compuestos de la fórmula ***A''*** por reacción con halometilarilos o halometilheteroarilos donde el halógeno es preferiblemente bromo o cloro bajo condiciones básicas y catálisis de paladio (véanse también S. M. Nobre y A. L. Monteiro, Tetrahedron Letters 45 (2004) 8225-8228; S. Langle et al., Tetrahedron Letters 44 (2003) 9255-9258).

Los compuestos que se obtienen por el procedimiento "D" también pueden obtenerse en un procedimiento adicional "E":





Procedimiento "E"

Nov.
2.67

PATENTE DE INVENCION

09-9241

TOMO: 2/2

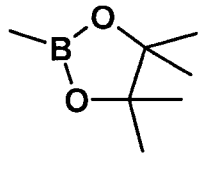
2/2

9241

212

Para preparar los compuestos en los que, por ejemplo, R2 = alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo o heteroarilo u otro de los radicales anteriormente descritos, el procedimiento puede consistir en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula ***K1*** o ***L1***, que se obtienen, por ejemplo, como se describió en el procedimiento "A", y donde R2 es halógeno, preferiblemente bromo o cloro, con un ácido alquil-, cicloalquil-, cicloalquenil-, aril- o heteroarilbórico o su derivado de éster o un trifluoroborato R2 bajo las condiciones descritas, por ejemplo, en J. Zhou y G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 1340-1341; F. Gonzáles-Bobes y G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 128 (2006) 5360-5361; D. J. Wallace y C.-Y. Chen, Tetrahedron Letters 43 (2002) 6987-6990; T. E. Barder et al., J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 4685-4696; D. W. Old et al., J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 9722; T. E. Barder y St. L. Buchwald, Org. Lett. 6 (2004) 2649-2652. La conversión adicional de los compuestos ***K1'*** y ***L1'*** así sustituidos con R2 se puede efectuar tal como se ha descrito para los procedimientos "A" y "B".

Tal como se describió para el procedimiento "D", el procedimiento "E" también puede consistir en hacer reaccionar los compuestos ***K1*** o ***L1*** con un compuesto de diboro, por ejemplo bis(pinacolato)diboro, para producir el aril borato de la fórmula ***K1''***



o ***L1''*** donde R2 es . En una etapa adicional, estos compuestos pueden hacerse reaccionar con un compuesto organohalógeno R2-Hal para producir los compuestos de la fórmula ***K1'*** o ***L1'*** donde R2 es, por ejemplo, cicloalquilo o arilo. La reacción subsiguiente para obtener los compuestos de la invención se puede llevar a cabo tal como se ha descrito para el procedimiento "A" o "B".

Los compuestos con otras definiciones de R2, que pueden prepararse mediante el procedimiento "D", también pueden prepararse mediante el procedimiento "E" por conversión de las etapas ***K1*** o ***L1***.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar más la invención sin restringirla a los productos y realizaciones descritos en los ejemplos.

Métodos experimentales generales:

^{1}H RMN:

Los espectros de ^{1}H RMN se midieron en dimetilsulfóxido deuterizado en un instrumento de 500 MHz (Bruker DRX 500) a 300 K. Datos: δ en ppm, multiplicidad (s para singlete, d para duplete, t para triplete, q para cuartete, m para multiplete), x H (número de átomos de hidrógeno)

HPLC/MS:

Las mediciones de HPLC-MS se realizaron en un instrumento Waters LCT.

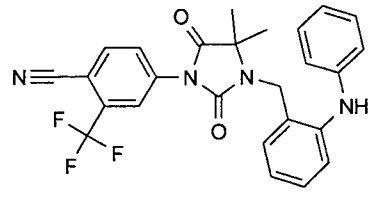
Columna: YMC Jsphere 33x2 4 µm; gradiente [A]: (acetonitrilo+ ácido trifluoroacético al 0,05%): (agua + ácido trifluoroacético al 0,05%) 5:95 (0 minutos) hasta 95:5 (3 minutos); gradiente [B]: (acetonitrilo+ ácido trifluoroacético al 0,05%): (agua + ácido trifluoroacético al 0,05%) 5:95 (0 minutos) hasta 95:5 (2,5 minutos) hasta 95:5 (3,0 minutos); gradiente [C]: (acetonitrilo+ ácido trifluoroacético al 0,05%): (agua + ácido trifluoroacético al 0,05%) 5:95 (0 minutos) hasta 95:5 (3,4 minutos) hasta 95:5 (4,4 minutos); gradiente [D]: (acetonitrilo+ ácido trifluoroacético al 0,05%): (agua + ácido trifluoroacético al 0,05%) 2:98 (1 minuto) hasta 95:5 (5 minutos) hasta 95:5 (6,25 minutos); gradiente [E]: (acetonitrilo+ ácido trifluoroacético al 0,05%): (agua + ácido trifluoroacético al 0,05%) 5:95 (0 minutos) hasta 5:95 (0,5 minutos) hasta 95:5 (3,5 minutos) hasta 95:5 (4,0 minutos); gradiente [F]: Columna: YMC Jsphere ODS H80 20x2 mm , 4 µm; (agua + ácido trifluoroacético al 0,05%): (acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05%) 96:4 (0 minutos) hasta 5:95 (2 minutos) hasta 96:4 (2,4 minutos); detector: Tecan-LCT.

Métodos de purificación cromatográfica:

[RP1]: Caudal: 30 ml/min; gradiente: acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,1%; 30 min. columna: XTerra C18 5 µm 30x100 mm; detección: MS (ESI), UV (DAD).

[RP2]: Caudal: 150 ml/min; gradiente: acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,1%; 20 min. columna: XTerra C18 10 µm 50x250 mm; detección: MS (ESI), UV (DAD).

Ejemplo **1**: 4-[4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fenilaminobencil)imidazolidin-1-ilo]-2-trifluorometilbenzonitrilo



1) Preparación de 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-trifluorometil-benzonitrilo (**1.1**):

El compuesto **1.1** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, se disolvieron 14,74 g (79,21 mmol) de 4-amino-2-trifluorometilbenzonitrilo en 200 ml de acetonitrilo seco. Esta disolución se añadió gota a gota con agitación a una disolución al 20%, calentada hasta 70°C, de fosgeno en tolueno y luego se agitó durante 1 h. La disolución de reacción enfriada se concentró a presión reducida, y el

residuo se absorbió en tolueno y se concentró nuevamente a presión reducida. Finalmente, el residuo se disolvió en 150 ml de acetonitrilo seco y la disolución se mezcló con 15,5 g (79,21 mmol) de hidrocloruro de terc-butil 2-amino-2-metilpropionato con agitación. Se añadieron lentamente y gota a gota 12,02 g (118,8 mmol) de trietilamina a la mezcla de reacción que se agitó luego a temperatura ambiente durante 45 min. De allí en más, la mezcla se mezcló cautelosamente con 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se mezcló con acetato de etilo y agua. Se eliminó la fase orgánica, se lavó con disolución saturada de carbonato de sodio y luego con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 2:1 heptano/acetato de etilo. Se obtuvieron 21,2 g (90% rendimiento) de 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo **1.1** con un punto de fusión de 208-211°C.

2) Preparación de 4-[3-(2-bromobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (**1.2**):

El compuesto **1.2** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, se disolvieron 21,2 g (71,32 mmol) del compuesto **1.1** y 17,83 g (71,32 mmol) de 2-bromobencil bromuro en 200 ml de acetonitrilo seco, se mezclaron con 12,32 g de carbonato de potasio y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua, la mezcla se extrajo agitando con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 3:1 heptano/acetato de etilo. Se obtuvieron 28,5 g (86% de rendimiento) de 4-[3-(2-bromobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (**1.2**) con un punto de fusión de 56-58°C.

3) Preparación de 4-[4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fenilaminobencil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (**1**):

Para preparar el compuesto del ejemplo **1**, se puede seguir el procedimiento "A". Con este fin, en una atmósfera de argón se añadieron sucesivamente 49,98 mg (0,107 mmol) del compuesto **1.2**, 14,98 mg (0,161 mmol) de anilina, 104,8 mg de carbonato de cesio, 2,4 mg de acetato de paladio (II) y 12,4 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno a 20 ml de dioxano seco, y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 h. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se eliminó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvieron 45 mg (88% de rendimiento) del compuesto del ejemplo **1** con un peso molecular de 478,16 ($C_{26}H_{21}F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,33 min. [B]; MS (ESI): 479,43 (MH^+).

Los compuestos del ejemplo **2**, 4-{3-[2-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 496,15 ($C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,25 min. [B]; MS (ESI): 497,28 (MH^+),

y de los ejemplos **3**, 4-{3-[2-(4-ciano-3-trifluorometilfenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 571,14 ($C_{28}H_{19}F_6N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 2,17 min. [B]; MS (ESI): 572,38 (MH^+),

4, 4-{3-[2-(4-clorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 512,12 ($C_{26}H_{20}ClF_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,35 min. [B]; MS (ESI): 513,01 (MH^+),

5, 4-{3-[2-(4-trifluorometilfenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 546,14 ($C_{27}H_{20}F_6N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,34 min. [B]; MS (ESI): 547,09 (MH^+),

11, 4-{3-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 514,14 ($C_{26}H_{19}F_5N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,32 min. [B]; MS (ESI): 515,17 (MH^+),

12, 4-{3-[2-(4-trifluorometoxi-fenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 562,14 ($C_{27}H_{20}F_6N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,46 min. [B]; MS (ESI): 563,15 (MH^+),

13, 4-{3-[2-(2,4-diclorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 546,08 ($C_{26}H_{19}Cl_2F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,52 min. [B]; MS (ESI): 547,14 (MH^+),

14, 4-{3-[2-(2-cloro-4-metilsulfonilfenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 590,10 ($C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,01 min. [B]; MS (ESI): 591,17 (MH^+),

20, 4-{3-[2-(3,4-diclorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 546,08 ($C_{26}H_{19}Cl_2F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,50 min. [B]; MS (ESI): 547,11 (MH^+),

21, 4-{3-[2-(2-clorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 512,12 ($C_{26}H_{20}ClF_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,37 min. [B]; MS (ESI): 513,11 (MH^+),

22, 4-{3-[2-(3-clorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 512,12 ($C_{26}H_{20}ClF_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,39 min. [B]; MS (ESI): 513,13 (MH^+),

26, 4-{3-[2-(4-pentafluorosulfanilfenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 604,11 ($C_{26}H_{20}F_8N_4O_2S$); tiempo de retención R_t = 2,42 min. [B]; MS (ESI): 605,21 (MH^+),

27, 4-{3-[2-(4-metilsulfonilfenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 556,13 ($C_{27}H_{23}F_3N_4O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,92 min. [B]; MS (ESI): 557,23 (MH^+),

31, 4-{3-[2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 558,13 ($C_{27}H_{19}F_5N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,38 min. [B]; MS (ESI): 559,22 (MH^+),

32, 4-{3-[2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 558,13 ($C_{27}H_{19}F_5N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,42 min. [B]; MS (ESI): 559,20 (MH^+),

33, 4-{3-[2-(4-cianofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 503,15 ($C_{27}H_{20}F_3N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 2,09 min. [B]; MS (ESI): 545,28 ($MH^+ + CH_3CN$),

34, 4-{3-[2-(3-trifluorometilfenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 546,14 ($C_{27}H_{20}F_6N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,39 min. [B]; MS (ESI): 547,18 (MH^+),

44, 4-{3-[2-(2-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 496,15 ($C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,28 min. [B]; MS (ESI): 497,18 (MH^+),

45, 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{2-[4-(piperidin-1-sulfonil)fenilamino]bencil}-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 625,19 ($C_{31}H_{30}F_3N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,23 min. [B]; MS (ESI): 626,25 (MH^+),

46, 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N,N-dimetilbencenosulfonamida (peso molecular 585,16 ($C_{28}H_{26}F_3N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,05 min. [B]; MS (ESI): 586,19 (MH^+),

47, 4-(4,4-dimetil-3-{2-[4-(morfolin-4-sulfonil)fenilamino]bencil}-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 627,17 ($C_{30}H_{28}F_3N_5O_5S$); tiempo de retención R_t = 2,02 min. [B]; MS (ESI): 628,23 (MH^+),

53, 4-{3-[2-(2-ciano-4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 521,14 ($C_{27}H_{19}F_4N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 2,18 min. [B]; MS (ESI): 522,19 (MH^+),

60, metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato (peso molecular 536,16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,16 min. [B]; MS (ESI): 537,14 (MH^+),

67, 4-{3-[2-(4-metoxifenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 508,17 ($C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,29 min. [B]; MS (ESI): 509,22 (MH^+),

72, metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-3-fluorobenzoato (peso molecular 554,15 ($C_{28}H_{22}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,20 min. [B]; MS (ESI): 555,12 (MH^+),

73, 4-{3-[2-(2-fluoro-4-cianofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 521,14 ($C_{27}H_{19}F_4N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 2,11 min. [B]; MS (ESI): 522,13 (MH^+),

74, 4-{3-[2-(2-fluoro-4-metoxifenilaminobencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 526,16 ($C_{27}H_{22}F_4N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,28 min. [B]; MS (ESI): 527,10 (MH^+),

75, 4-{3-[2-(3,4-dimetoxifenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 538,18 ($C_{28}H_{25}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,12 min. [B]; MS (ESI): 539,10 (MH^+),

76, 4-{3-[2-(4-benciloxi-2-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 602,19 ($C_{33}H_{26}F_4N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,52 min. [B]; MS (ESI): 603,14 (MH^+),

77, 4-{3-[2-(4-benciloxifenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 584,20 ($C_{33}H_{27}F_3N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,50 min. [B]; MS (ESI): 585,14 (MH^+),

78, 4-{3-[2-(4-cianometilfenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 517,17 ($C_{28}H_{22}F_3N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 2,10 min. [B]; MS (ESI): 518,15 (MH^+),

79, dietil (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)fosfonato (peso molecular 614,19 ($C_{30}H_{30}F_3N_4O_5P$); tiempo de retención R_t = 2,00 min. [B]; MS (ESI): 615,10 (MH^+),

82, metil (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)acetato (peso molecular 550,18 ($C_{29}H_{25}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,18 min. [B]; MS (ESI): 551,14 (MH^+),

120, 4-{3-[2-(4-formilfenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 506,49 ($C_{27}H_{21}F_3N_4O3$); tiempo de retención R_t = 2,02 min. [B]; MS (ESI): 507,11 (MH^+),

127, 4-{3-[2-(4-isopropoxifenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 536,20 ($C_{29}H_{27}F_3N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,36 min. [B]; MS (ESI): 537,16 (MH^+),

145, metil (4R,5S,6S)-6-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenoxi)-4,5-dihidroxi-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato (^{1}H RMN: 8,34, d, 1H; 8,25, s, 1H; 8,09, d, 1H; 7,42, m, 2H; 7,2, m,1H; 7,12, m, 1H; 7,02, d, 2H; 6,92, m, 3H; 5,98, s, 1H; 5,65, s, 1H; 5,47, d, 1H; 4,6, s, 2H; 4,12, m, 1H; 3,71, s, 3H; 3,69, m, 1H; 1,4, s, 6H; peso molecular 566,19 ($C_{33}H_{29}F_3N_4O_8$); MS (ESI): 667,21 (MH^+),

197, metil (4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenoxi)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato (^{1}H RMN: 8,34, d, 1H; 8,23, s, 1H; 8,07, d, 1H; 7,49, s, 1H; 7,45, d,1H; 7,21, t, 1H; 7,14, d, 1H; 6,99, d, 2H; 6,96, t, 1H; 6,91, d, 2H; 6,14, d, 1H; 5,91, d, 1H; 5,34, t, 1H; 5,21, t, 1H; 4,58, s, 2H; 3,74, s, 3H; 2,1, s, 6H; 1,38, s, 6H),

se prepararon como el compuesto del ejemplo **1**, con la diferencia que en la tercera etapa de la síntesis, en lugar de anilina, se usó

4-fluoroanilina (para **2**),

4-ciano-3-trifluorometilanilina (para **3**),

4-cloroanilina (para **4**),

4-trifluorometilanilina (para **5**),

2,4-difluoroanilina (para **11**),

4-trifluoromethoxianilina (para **12**),

2,4-dicloroanilina (para **13**),

2-cloro-4-metilsulfonilanilina (para **14**),

3,4-dicloroanilina (para **20**),

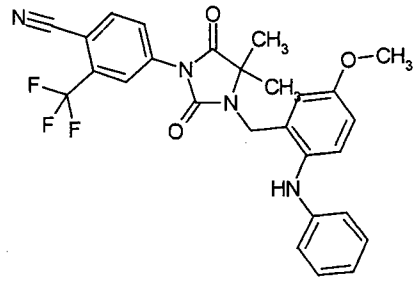
2-cloroanilina (para **21**),

3-cloroanilina (para **22**),

4-pentafluorosulfanilanilina (para **26**; este compuesto se preparó a partir de 4-nitropentafluorosulfanilbenceno (CAS# 2613-27-6) por reducción catalítica con

hidrógeno y paladio (10%) sobre carbono en etanol; análogamente a la preparación del compuesto isómero **51.3**),
4-metilsulfonilanilina (para **27**),
2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ilamina (para **31**),
2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilamina (para **32**),
4-cianoanilina (para **33**),
3-trifluorometilanilina (para **34**),
2-fluoroanilina (para **44**),
4-(piperidina-1-sulfonil)fenilamina (para **45**),
4-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida (para **46**),
4-(morfolina-4-sulfonil)fenilamina (para **47**),
2-ciano-4-fluoroanilina (para **53**),
metil 4-aminobenzoato (para **60**),
4-metoxianilina (para **67**),
metil 3-fluoro-4-aminobenzoato (para **72**),
4-ciano-2-fluoroanilina (para **73**),
2-fluoro-4-metoxianilina (para **74**),
3,4-dimetoxianilina (para **75**),
2-fluoro-4-benciloxianilina (para **76**),
4-benciloxianilina (para (**77**),
(4-aminofenil)acetonitrilo (para **78**),
dietil (4-aminofenil)fosfonato (para **79**),
metil (4-aminofenil)acetato (para **82**),
4-aminobenzaldehído (para **120**),
4-isopropoxianilina (para **127**),
metil (2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-aminofenoxi)tetrahidropiran-2-carboxilato (para **145** y **197**).

Ejemplo **6**: 4-[3-(5-Metoxi-2-fenilaminobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo



1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-5-metoxibencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **6.2**:

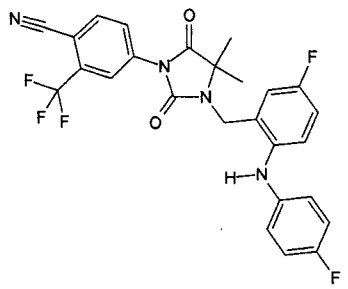
Se hicieron reaccionar 1,5 g (5,05 mmol) del compuesto **1.1** con 1,695 g (6,06 mmol) de bromuro de 2-bromo-5-metoxibencilo y 2,06 g de carbonato de cesio en 10 ml de acetonitrilo, y se trataron como se describió en el ejemplo **1**, etapa 2. Se obtuvieron 2,45 g (98% de rendimiento) de 4-[3-(2-bromo-5-metoxibencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (**6.2**). ^{1}H RMN: 8,35, d,1H; 8,25, s, 1H; 8,1, d, 1H; 7,55, d, 1H; 7,1, s, 1H; 6,88, d, 1H; 4,6, s, 2H; 3,76, s, 3H; 1,42, s, 6H;

2) Preparación de 4-[3-(5-metoxi-2-fenilaminobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **6**:

La reacción posterior con anilina para producir el compuesto del ejemplo **6** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo 4-[3-(5-metoxi-2-fenilaminobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **6** (peso molecular 508,17 ($C_{27}H_{23}F_3N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,19 min. [B]; MS (ESI): 509,14 (MH^+).

Los compuestos del ejemplo **7**, 4-{3-[2-(4-fluorofenilamino)-5-metoxibencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 526,16 ($C_{27}H_{22}F_4N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,19 min. [B]; MS (ESI): 527,13 (MH^+),
y de los ejemplos **8**, 4-{3-[5-metoxi-2-(4-trifluorometilfenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 576,15 ($C_{28}H_{22}F_6N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,30 min. [B]; MS (ESI): 577,15 (MH^+),
9, 4-{3-[2-(4-clorofenilamino)-5-metoxibencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 542,13 ($C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,29 min. [B]; MS (ESI): 543,12 (MH^+),
10, 4-{3-[2-(4-ciano-3-trifluorometilfenilamino)-5-metoxibencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 601,15 ($C_{29}H_{21}F_6N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 2,12 min. [B]; MS ESI): 602,19 (MH^+)
se prepararon como el compuesto del ejemplo **6**, con la diferencia que en la segunda etapa de la síntesis, en lugar de anilina, se usaron
4-fluoroanilina (para **7**),
4-trifluorometilanilina (para **8**),
4-cloroanilina (para **9**),
4-ciano-3-trifluorometilanilina (para **10**).

Ejemplo **15**: 4-{3-[5-Fluoro-2-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo



1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-5-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **15.2**:

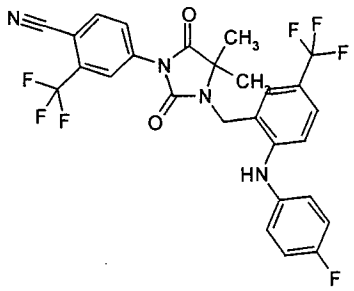
El compuesto **15.2** se preparó tal como se describió para el **6.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1** con bromuro de 2-bromo-5-fluorobencilo. Se obtuvo 4-[3-(2-bromo-5-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en un rendimiento de 95% (peso molecular 483,02 ($C_{20}H_{14}BrF_4N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,10 min. [B]; MS (ESI): 484,26 (MH^+)

2) Preparación de 4-{3-[5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **15**:

La reacción posterior con 4-fluoroanilina para producir el compuesto del ejemplo **15** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo 4-{3-[5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **15** (peso molecular 514,14 ($C_{26}H_{19}F_5N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,28 min. [B]; MS (ESI): 515,21 (MH^+).

Los compuestos del ejemplo **16**, 4-{3-[2-(4-clorofenilamino)-5-fluorobencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 530,11 ($C_{26}H_{19}ClF_4N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,38 min. [B]; MS (ESI): 531,21 (MH^+),
y del ejemplo **18**, 4-[3-(5-fluoro-2-fenilaminobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 496,15 ($C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,28 min. [B]; MS (ESI): 497,20 (MH^+)
se prepararon como el compuesto del ejemplo **15**, con la diferencia que en la segunda etapa de la síntesis, en lugar de 4-fluoroanilina, se usaron
4-cloroanilina (para **16**),
anilina (para **18**).

Ejemplo **17**: 4-{3-[2-(4-Fluorofenilamino)-5-trifluorometilbencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo



1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-5-trifluorometilbencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **17.2**:

El compuesto **17.2** se preparó según se describió para el ejemplo **6.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1** con bromuro de 2-bromo-5-trifluorometilbencilo. Se obtuvo 4-[3-(2-bromo-5-trifluorometilbencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en un rendimiento de 96%. (Peso molecular 533,01 ($C_{21}H_{14}BrF_6N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,21 min. [B]; MS (ESI): 534,14 (MH^+)

2) Preparación de 4-{3-[2-(4-fluorofenilamino)-5-trifluorometilbencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **17**:

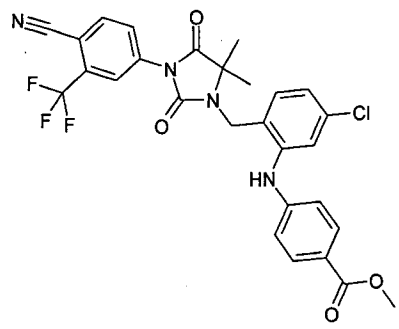
La reacción posterior con 4-fluoroanilina para producir el compuesto del ejemplo **17** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo 4-{3-[2-(4-fluorofenilamino)-5-trifluorometilbencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **17**. (Peso molecular 564,13 ($C_{27}H_{19}F_7N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 3,13 min. [C]; MS (ESI): 565,17 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **19**, 4-{3-[2-(4-clorofenilamino)-5-trifluorometilbencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 580,11 ($C_{27}H_{19}ClF_6N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 3,21 min. [C]; MS (ESI): 581,18 (MH^+)

se preparó como el compuesto del ejemplo **17**, con la diferencia que en la segunda etapa de la síntesis, en lugar de 4-fluoroanilina, se usó

4-cloroanilina (para **19**).

Ejemplo **109**: Metil 4-{5-cloro-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato



1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-4-clorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **109.2**:

El compuesto **109.2** se preparó como se describió para el ejemplo **1.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1**, pero en lugar de usar bromuro de 2-bromobencilo, se usó 2-bromo-1-bromometil-4-clorobenceno (preparado por bromación de N-bromosuccinimida a partir de 2-bromo-4-cloro-1-metilbenceno; ^{1}H RMN: 7,82, d, 1H; 7,65, s, 1H; 7,5, d, 1H; 4,72, s, 2H). Se obtuvo 4-[3-(2-bromo-4-clorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo. (Peso molecular 498,99 ($C_{20}H_{14}BrClF_3N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,30 min. [B]; MS (ESI): 541,04 ($MH^+ + CH_3CN$).

2) Metil 4-{5-cloro-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato **109**:

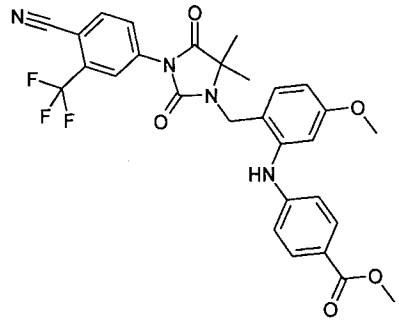
La reacción posterior con metil 4-aminobenzoato para dar el compuesto del ejemplo **109** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo metil 4-{5-cloro-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato **109**. (Peso molecular 570,12 ($C_{28}H_{22}ClF_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,30 min. [B]; MS (ESI): 571,21 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **123**, terc-butil 4-{5-cloro-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato [(peso molecular 612,17 ($C_{31}H_{28}ClF_3N_4O_4$); ^{1}H RMN: 8,38, s, 1H; 8,35, d,1H; 8,2, s, 1H; 8,07, d, 1H; 7,8, d, 2H; 7,57, d, 1H; 7,3, s, 1H; 7,18, d, 1H; 6,9, d, 2H; 4,56, s, 2H; 1,52, s, 9H; 1,39, s, 6H)]

se preparó como el compuesto del ejemplo **109**, con la diferencia que en la segunda etapa de la síntesis, en lugar de 4-aminobenzoato, se usó

terc-butil 4-aminobenzoato.

Ejemplo **110**: Metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-metoxifenilamino}benzoato



1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-4-metoxibencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **110.2**:

El compuesto **110.2** se preparó como se describió para el ejemplo **1.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1**, pero en lugar de utilizar bromuro de 2-bromobencilo, se utilizó 2-bromo-1-bromometil-4-metoxibenceno (preparado por bromación de N-bromosuccinimida a partir de 2-bromo-4-metoxi-1-metilbenceno; ^{1}H RMN: 7,56, d, 1H; 7,23, s, 1H; 7,0, d, 1H; 4,74, s, 2H; 3,8, s, 3H). Se obtuvo 4-[3-(2-bromo-4-metoxibencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo. (Peso molecular 495,04 ($C_{21}H_{17}BrF_3N_3O_3$); ^{1}H RMN: 8,38, d, 1H; 8,25, s, 1H; 8,1, d, 1H; 7,5, d, 1H; 7,22, s, 1H; 6,95, d, 1H; 4,6, s, 2H; 3,79, s, 3H; 1,4, s, 6H.

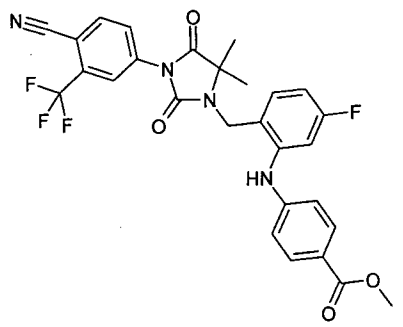
2) Metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-metoxifenilamino}benzoato **110**:

La reacción posterior con metil 4-aminobenzoato para dar el compuesto del ejemplo **110** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-metoxifenilamino}benzoato **110**. (Peso molecular 566,17 ($C_{29}H_{25}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 2,17 min. [B]; MS (ESI): 567,22 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **124**, terc-butil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-metoxifenilamino}benzoato [(peso molecular 608,22 ($C_{32}H_{31}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 2,37 min. [B]; MS (ESI): 553,14 ($MH^+ - C_4H_6$)]

se preparó como el compuesto del ejemplo **110**, con la diferencia que en la segunda etapa de la síntesis, en lugar de 4-aminobenzoato, se usó terc-butil 4-aminobenzoato.

Ejemplo **111**: Metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato



1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **111.2**:

El compuesto **111.2** se preparó como se describió para el ejemplo **1.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1**, pero en lugar de bromuro 2-bromobencilo, se usó 2-bromo-1-bromometil-4-clorobenceno (preparado por bromación de radical libre a partir de 2-bromo-4-fluoro-1-metilbenceno con N-bromosuccinimida en tetraclorometano; ^{1}H RMN: 7,7, m, 1H; 7,65, d, 1H; 7,3, m, 1H; 4,75, s, 2H). (Peso molecular 483,02 ($C_{20}H_{14}BrF_4N_3O_3$); ^{1}H RMN: 8,37, d, 1H; 8,25, s, 1H; 8,1, d, 1H; 7,65, m,2H; 7,27, m, 1H; 4,62, s, 2H; 1,41, s, 6H).

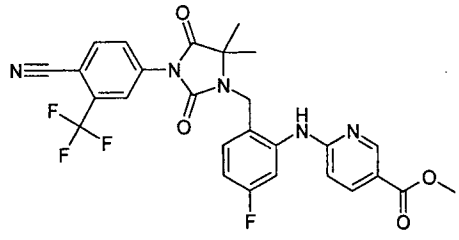
2) Metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato **111**:

La reacción posterior con metil 4-aminobenzoato para dar el compuesto del ejemplo **111** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato **111**. (Peso molecular 554,15 ($C_{28}H_{22}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,21 min. [B]; MS (ESI): 555,22 (MH^+)).

El compuesto del ejemplo **125**, terc-butil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato [(peso molecular 596,20 ($C_{31}H_{28}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,42 min. [B]; MS (ESI): 541,14 ($MH^+ - C_4H_6$)]

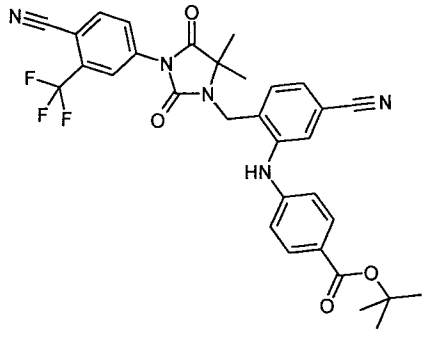
se preparó como el compuesto del ejemplo **111**, con la diferencia que en la segunda etapa de la síntesis, en lugar de 4-aminobenzoato, se usó terc-butil 4-aminobenzoato.

En un modo análogo, por reacción de **111.2** con metil 6-aminonicotinato, se obtuvo el compuesto del ejemplo **265** (metil 6-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}nicotinato (como la sal con ácido trifluoroacético)).



Peso molecular 555,15 ($C_{27}H_{21}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,81 min. [E]; MS (ESI): 556,03 (MH^+).

Ejemplo **126**: terc-Butil 4-{5-ciano-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato



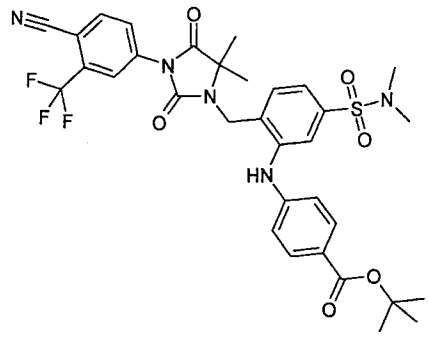
1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-4-cianobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **126.2**:

El compuesto **126.2** se preparó como se describió para el ejemplo **1.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1**, pero en lugar de usar bromuro de 2-bromobencilo, se usó 2-bromo-1-bromometil-4-cianobenceno (preparado por bromación de N-bromosuccinimida a partir de 3-bromo-4-benzonitrilo; ^{1}H RMN: 8,25, s, 1H; 7,9, d, 1H; 7,81, d, 1H; 4,78, s, 3H). (Peso molecular 490,02 ($C_{21}H_{14}BrF_3N_4O_2$); ^{1}H RMN: 8,35, d,1H; 8,25, m,2H; 8,1, d, 1H; 7,88, d, 1H; 7,78, d, 1H; 4,68, s, 2H; 1,49, s, 6H;

2) terc-Butil 4-{5-ciano-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato **126**:

La reacción posterior con terc-butil 4-aminobenzoato para producir el compuesto del ejemplo **126** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo terc-butil 4-{5-ciano-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato **126**. (Peso molecular 603,20 ($C_{32}H_{28}F_3N_5O_4$); tiempo de retención R_t = 2,28 min. [B]; MS (ESI): 548,16 ($MH^+ - C_4H_8$)).

Ejemplo **146**: terc-Butil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-dimetilsulfamoilfenilamino}benzoato



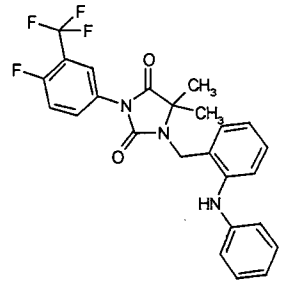
1) Preparación de 3-bromo-4-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-N,N-dimetilbencenosulfonamida **146.2**:

El compuesto **146.2** se preparó como se describió para el ejemplo **1.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1**, pero en lugar de bromuro de 2-bromobencilo, se usó 3-bromo-4-bromometil-N,N-dimetilbencenosulfonamida (**146.3**, preparado por reacción de 3-bromo-4,N,N-trimetilbencenosulfonamida con N-bromosuccinimida y N,N'-azobis(2-metilpropionitrilo) en tetraclorometano). Se obtuvo 3-bromo-4-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-N,N-dimetilbencenosulfonamida. (Peso molecular 572,03 ($C_{22}H_{20}BrF_3N_4O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,38 min. [B]; MS (ESI): 573,25 (MH^+).

2) terc-Butil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-dimetilsulfamoilfenilamino}benzoato **146**:

La reacción posterior con terc-butil 4-aminobenzoato para producir el compuesto del ejemplo **146** se efectuó análogamente al modo descrito para el para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo terc-butil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-dimetilsulfamoilfenilamino}benzoato **146**. (Peso molecular 685,21 ($C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$); tiempo de retención R_t = 2,85 min. [C]; MS (ESI): 630,18 ($MH^+ - C_4H_8$)).

Ejemplo **23**: 3-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-1-(2-fenilamino-bencil)imidazolidin-2,4-diona



1) Preparación de 3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (**23.1**):

El compuesto **23.1** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, se suspendieron 1,5 g (9,76 mmol) de hidrocloruro de metil 2-amino-2-metilpropionato en 20 ml de tetrahidrofurano seco, y se mezclaron con 1,38 ml (9,76 mmol) de trietilamina y 2 g (9,76 mmol) de 1-fluoro-4-isocianato-2-trifluorometilbenceno. La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h, luego se dejó enfriar un poco, se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con acetato de etilo y agua; la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (método [RP2]) y, después de disolver en acetato de etilo, secar la disolución, concentrar a presión reducida y redisolver en diclorometano, se cristalizó con n-heptano. Se obtuvieron 2,8 g de 3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**23.1**) con un punto de fusión de 111-114°C.

Peso molecular 290,06 ($C_{12}H_{10}F_4N_2O_2$); tiempo de retención R_t = 1,55 min. [B]; MS (ESI): 291,27 (MH^+).

2) Preparación de 1-(2-bromobencil)-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (**23.2**):

Los compuestos **23.2** se pueden preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, el compuesto **23.1**, análogamente al método descrito para la preparación de **1.2**, se hizo reaccionar con bromuro de 2-bromobencilo. Se obtuvo 1-(2-bromobencil)-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona con un rendimiento de 93%. Peso molecular 458,02 ($C_{19}H_{15}BrF_4N_2O_2$); tiempo de retención R_t = 2,80 min. [C]; MS (ESI): 459,04 (MH^+).

3) Preparación de 3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-1-(2-fenilaminobencil)imidazolidina-2,4-diona **23**:

Para preparar el compuesto del ejemplo **23**, se puede seguir el procedimiento "A". Análogamente al método del ejemplo **1**, etapa 3, el compuesto **23.2** se hizo reaccionar con anilina. El compuesto **23** se obtuvo con un rendimiento del 81%. Peso molecular 471,14 ($C_{25}H_{21}F_4N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,34 min. [B]; MS (ESI): 472,11 (MH^+).

Los compuestos del ejemplo **24**, 1-[2-(4-fluorofenilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona, (peso molecular 489,14 ($C_{25}H_{20}F_5N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,34 min. [B]; MS (ESI): 490,11 (MH^+);

y de los ejemplos **25**, 1-[2-(4-clorofenilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (peso molecular 505,11 ($C_{25}H_{20}ClF_4N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,45 min. [B]; MS (ESI): 506,11 (MH^+);

52, 1-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona, (peso molecular 507,13 ($C_{25}H_{19}F_6N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,34 min. [B]; MS (ESI): 507,98 (MH^+),

134, 4-{2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzonitrilo, (peso molecular 496,15 ($C_{26}H_{20}F_4N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,14 min. [B]; MS (ESI): 497,18 (MH^+)

se prepararon como el compuesto del ejemplo **23**, con la diferencia que en la tercera etapa de la síntesis, en lugar de anilina, se usó

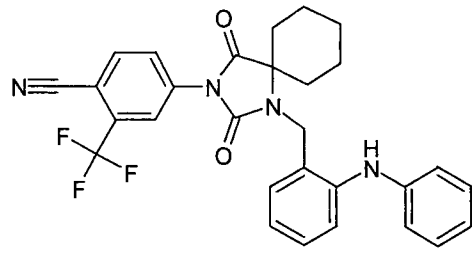
4-fluoroanilina (para **24**),

4-cloroanilina (para **25**),

2,4-difluoroanilina (para **52**),

4-aminobenzonitrilo (para **134**).

Ejemplo **28**: 4-[2,4-Dioxo-1-(2-fenilaminobencil)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo



1) Preparación de 4-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-2-trifluorometil-benzonitrilo (**28.1**):

El compuesto **28.1** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, se cargaron inicialmente 5,3 ml de disolución de fosgeno (20% en tolueno) en una atmósfera de argón. A 75°C, se añadió lentamente y gota a gota una disolución de 4-ciano-3-trifluorometilanilina en 15 ml de acetonitrilo seco. Después de que la adición había terminado, la mezcla se agitó a 75°C durante otros 90 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió luego repetidamente en tolueno y se concentró nuevamente a presión reducida. Finalmente, el residuo se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano seco, se mezcló con 0,72 g de ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico y gota a gota con 1,05 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de mantener en reposo durante toda la

noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcló con 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 0,62 g de 4-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (**28.1**). ^{1}H RMN: 9,21, s, 1H; 8,30, d, 1H; 8,19, s, 1H; 8,02, d, 1H; 1,8-1,5, m, 9H; 1,4-1,25, m, 1H.

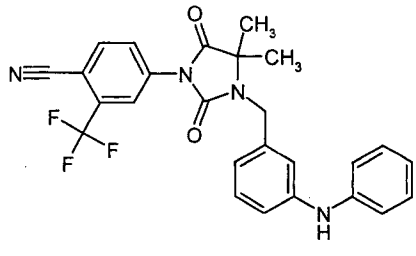
2) Preparación de 4-[1-(2-bromobencil)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (**28.2**):

El compuesto **28.2** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, el compuesto **28.1** se hizo reaccionar con bromuro de 2-bromobencilo como se describió en el ejemplo **1.2**. El compuesto **28.2** se obtuvo con un rendimiento del 98%. ^{1}H RMN: 8,45, d, 1H; 8,26, s, 1H; 8,10, d, 1H; 7,7-7,25, m, 4H; 4,6, s, 2H; 2,1-1,55, m, 9H; 1,2, m, 1H.

3) Preparación de 4-[2,4-dioxo-1-(2-fenilaminobencil)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (**28**):

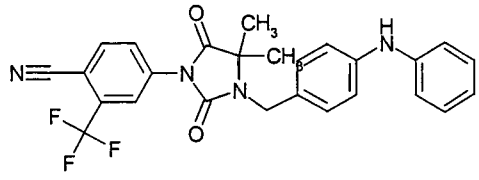
Para preparar el compuesto del ejemplo **28**, se puede seguir el procedimiento "A". Análogamente al procedimiento descrito en el ejemplo **1.2**, se hicieron reaccionar **28.2** y anilina. **28**: Peso molecular 518,19 ($C_{29}H_{25}F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 3,19 min. [C]; MS (ESI): 519,24 (MH^+).

Ejemplo **29**: 4-[4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-(3-fenilaminobencil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo



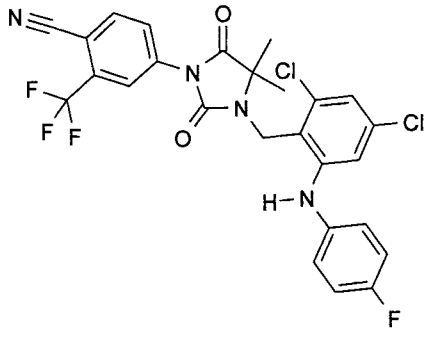
El compuesto del ejemplo **29** se obtuvo análogamente al procedimiento para el compuesto del ejemplo **1**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1**, pero en lugar de usar bromuro de 2-bromobencilo, se usó bromuro de 3-bromobencilo para proveer los compuestos **29.2** (^{1}H RMN: 8,35, d,1H; 8,25, s, 1H; 8,10, d, 1H; 7,7, s, 1H; 7,5, m, 2H; 7,3, t, 1H; 4,6, s, 2H; 1,4, s, 6H). Se hizo reaccionar **29.2** en una etapa posterior tal como se describió en el ejemplo **1**, etapa 3, con anilina para proveer el compuesto del ejemplo **29**. Peso molecular 478,16 ($C_{26}H_{21}F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,53 min. [B]; MS (ESI): 479,48 (MH^+).

Ejemplo **30**: 4-[4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-(4-fenilaminobencil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

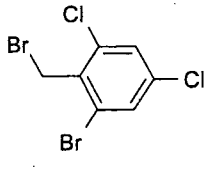


El compuesto del ejemplo **30** se obtuvo análogamente al procedimiento para el compuesto del ejemplo **1**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1**, pero en lugar de usar bromuro de 2-bromobencilo, se usó bromuro de 4-bromobencilo para proveer el compuesto **30.2** (^{1}H RMN: 8,35, d,1H; 8,25, s, 1H; 8,10, d, 1H; 7,55, d, 2H; 7,4, d, 2H; 4,6, s, 2H; 1,4, s, 6H). Se hizo reaccionar **30.2** en una etapa posterior tal como se describió en el ejemplo **1**, etapa 3, con anilina para proveer el compuesto del ejemplo **30**. Peso molecular 478,16 ($C_{26}H_{21}F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,54 min. [B]; MS (ESI): 479,41 (MH^+).

Ejemplo **35**: 4-{3-[2,4-Dicloro-6-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo



Preparación de bromuro de 2-bromo-4,6-diclorobencilo **35.3**:



a) Ácido 2-bromo-4,6-diclorobenzoico **35.5**:

Se añadieron gota a gota 4,85 ml de terc-butil nitrito a 0°C a una suspensión de 6,5 g de bromuro de cobre (II) en 100 ml de acetonitrilo seco. Al cabo de 5 minutos, se añadieron en porciones 5 g de ácido 2-amino-4,6-diclorobenzoico a esta disolución verde oscura. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen; Se añadieron 70 ml de ácido

clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con 60 ml de éter diisopropílico. La fase orgánica se mezcló con 70 ml de disolución de hidróxido de sodio 2 N. La fase acuosa se eliminó y se ajustó hasta pH 2 con ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrajo agitando con éter diisopropílico, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo ácido 2-bromo-4,6-diclorobenzoico **35.5**. ^{1}H RMN: 14,2, s, 1H; 7,9, d, 1H; 7,8, d, 1H.

b) (2-Bromo-4,6-diclorofenil)metanol **35.4**:

Se disolvieron 2,5 g del ácido **35.5** en 25 ml de tetrahidrofurano seco y se mezclaron gota a gota a 0°C con 9,26 ml de una disolución 1 molar de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otros 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Para procesamiento, la mezcla se ajustó hasta pH 2 con ácido sulfúrico 2,5 N con enfriamiento y se mezcló con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se obtuvo (2-bromo-4,6-diclorofenil)metanol **35.4** y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

c) Bromuro de 2-bromo-4,6-diclorobencilo **35.3**:

Se disolvieron 3,1 g del alcohol bencílico **35.4** en 40 ml de diclorometano seco y se mezclaron gota a gota a 5°C con una disolución de 0,455 ml de tribromuro de fósforo en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó toda la noche y luego se neutralizó con 5 ml de disolución saturada acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-heptano como el eluyente. Se obtuvo bromuro de 2-bromo-4,6-diclorobencilo **35.3**. ^{1}H RMN: 7,9, s, 1H; 7,8, s, 1H; 4,75, s, 2H.

1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **35.2**:

El compuesto **35.2** se preparó tal como se describió para el ejemplo **6.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1** con bromuro de 2-bromo-4,6-diclorobencilo **35.3**. Se obtuvo 4-[3-(2-bromo-4,6-diclorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en un rendimiento del 83%. ^{1}H RMN: 8,35, d,1H; 8,2, s, 1H; 8,05, d, 1H; 7,9, s, 1H; 7,8, s, 1H; 4,9, s, 2H; 1,35, s, 6H.

2) Preparación de 4-{3-[2,4-dicloro-6-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **35**:

La reacción posterior con 4-fluoroanilina para producir el compuesto del ejemplo **35** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo 4-{3-

[2,4-dicloro-6-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **35**. (Peso molecular 564,07 ($C_{26}H_{18}Cl_2F_4N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,98 min. [B]; MS (ESI): 606,23 ($MH^+ + CH_3CN$).

El compuesto del ejemplo **36**, 4-{3-[2,4-dicloro-6-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 582,06 ($C_{26}H_{17}Cl_2F_5N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,98 min. [B]; MS (ESI): 583,32 (MH^+),

y del ejemplo **37**, 4-{3-[2,4-dicloro-6-(4-clorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 580,04 ($C_{26}H_{18}Cl_3F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 3,09 min. [B]; MS (ESI): 581,32 (MH^+),

y del ejemplo **104**, metil 4-{3,5-dicloro-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato (peso molecular 604,08 ($C_{28}H_{21}Cl_2F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,52 min. [B]; MS (ESI): 605,17 (MH^+),

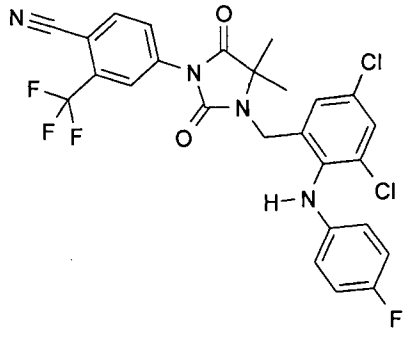
se preparó como el compuesto del ejemplo **35**, con la diferencia que en la segunda etapa de la síntesis, en lugar de 4-fluoroanilina, se usó

2,4-difluoroanilina (para **36**),

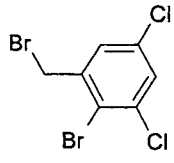
4-cloroanilina (para **37**),

metil 4-aminobenzoato (para **104**).

Ejemplo **38**: 4-{3-[3,5-Dicloro-2-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo



Preparación de bromuro de 2-bromo-3,5-diclorobencilo **38.3**:



Se preparó bromuro de 2-bromo-3,5-diclorobencilo **38.3** del mismo modo que el bromuro de 2-bromo-4,6-diclorobencilo **35.3**, pero comenzando por ácido 3,5-dicloroantranílico vía ácido 2-bromo-3,5-diclorobenzoico **38.5** y (2-bromo-3,5-

diclorofenil)metanol **38.4**. Bromuro de 2-bromo-3,5-diclorobencilo **38.3**: ^{1}H RMN: 7,8, s, 1H; 7,55, s, 1H; 4,75, s, 2H.

1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-3,5-diclorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **38.2**:

El compuesto **38.2** se preparó tal como se describió para el **6.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1** con bromuro de 2-bromo-3,5-diclorobencilo. Se obtuvo 4-[3-(2-bromo-3,5-diclorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo con un rendimiento del 55%. ^{1}H RMN: 8,35, d,1H; 8,25, s, 1H; 8,1, d, 1H; 7,7, s, 1H; 7,65, s, 1H; 4,65, s, 2H; 1,45, s, 6H.

2) Preparación de 4-{3-[3,5-dicloro-2-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **38**:

La reacción posterior con 4-fluoroanilina para producir el compuesto del ejemplo **38** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo 4-{3-[3,5-dicloro-2-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **38**. (Peso molecular 564,07 ($C_{26}H_{18}Cl_2F_4N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,37 min. [B]; MS (ESI): 565,17 (MH^+)).

El compuesto del ejemplo **39**, 4-{3-[3,5-dicloro-6-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 582,06 ($C_{26}H_{17}Cl_2F_5N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,42 min. [B]; MS (ESI): 583,16 (MH^+)),

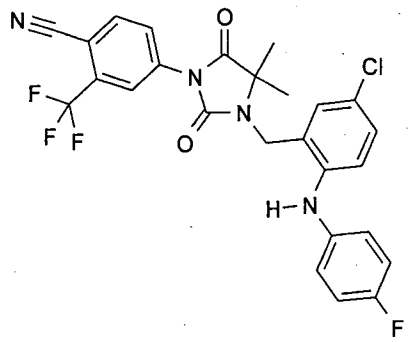
y del ejemplo **40**, 4-{3-[3,5-dicloro-6-(4-clorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 580,04 ($C_{26}H_{18}Cl_3F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,47 min. [B]; MS (ESI): 581,14 (MH^+)),

se prepararon como el compuesto del ejemplo **38**, con la diferencia que en la segunda etapa de la síntesis, en lugar de 4-fluoroanilina, se usaron

2,4-difluoroanilina (para **39**),

4-cloroanilina (para **40**).

Ejemplo **41**: 4-{3-[5-Cloro-2-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo



1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-5-clorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **41.2**:

El compuesto **41.2** se preparó como se describió para el ejemplo **6.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1** con bromuro de 2-bromo-5-clorobencilo (preparado a partir de ácido 2-bromo-5-clorobenzoico por reacción con hidruro de aluminio y litio, y reacción del alcohol bencílico así obtenido con tribromuro de fósforo). Se obtuvo 4-[3-(2-bromo-5-clorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo con un rendimiento del 64%. ^{1}H RMN: 8,35, d,1H; 8,25, s, 1H; 8,1, d, 1H; 7,65, m,2H; 7,33, d, 1H; 4,6, s, 2H; 1,45, s, 6H.

2) Preparación de 4-{3-[5-cloro-2-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **41**:

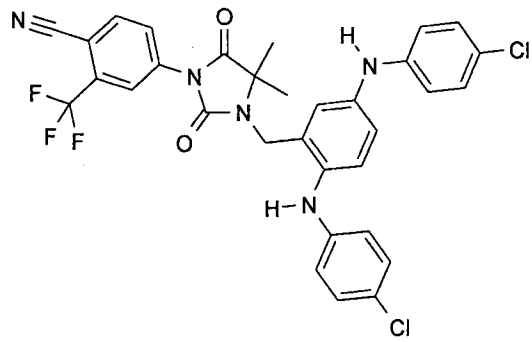
La reacción posterior con 4-fluoroanilina para producir el compuesto del ejemplo **41** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo 4-{3-[5-cloro-2-(4-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometil-benzonitrilo **41**. (Peso molecular 530,11 ($C_{26}H_{19}ClF_4N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,37 min. [B]; MS (ESI): 531,17 (MH^+)).

El compuesto del ejemplo **42**, 4-{3-[5-cloro-6-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 548,10 ($C_{26}H_{18}ClF_5N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,38 min. [B]; MS (ESI): 549,17 (MH^+)), y del ejemplo **43**, 4-{3-[5-cloro-6-(4-clorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 546,08 ($C_{26}H_{19}Cl_2F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,48 min. [B]; MS (ESI): 547,15 (MH^+)), se prepararon como el compuesto del ejemplo **41**, con la diferencia que en la segunda etapa de la síntesis, en lugar de 4-fluoroanilina, se usaron

2,4-difluoroanilina (para **42**),

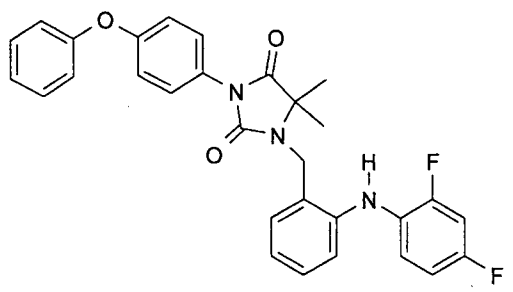
4-cloroanilina (para **43**).

Ejemplo **48**: 4-{3-[2,5-Bis(4-clorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo



En la preparación del compuesto del ejemplo **43** (40% de rendimiento), se obtuvo el compuesto del ejemplo **48** como un producto adicional con 23% de rendimiento. Peso molecular 637,12 ($C_{32}H_{24}Cl_2F_3N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 2,58 min. [B]; MS (ESI): 638,20 (MH^+).

Ejemplo **49**: 1-[2-(2,4-Difluorofenilamino)bencil]-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-fenil)imidazolidina-2,4-diona



1) Preparación de 5,5-dimetil-3-(4-fenoxifenil)imidazolidina-2,4-diona (**49.1**):

El compuesto **49.1** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, se suspendieron 7,8 g de hidrocloruro de terc-butil 2-amino-2-metilpropionato a temperatura ambiente en 100 ml de tetrahidrofurano seco, y se mezcló con 8,9 g de 4-fenoxifenil isocianato y 8, ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó a reflujo durante otras 2 h. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con acetato de etilo y agua; La fase orgánica se lavó con disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico y luego con disolución de cloruro de sodio concentrado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con éter diisopropílico, se filtró con succión, se lavó con más éter diisopropílico y se secó. Se obtuvieron **49.1** con un punto de fusión de 165°C y un rendimiento del 97%. Peso molecular 296,11 ($C_{17}H_{16}N_2O_3$); tiempo de retención R_t = 1,95 min.; MS (ESI): 297,42 (MH^+).

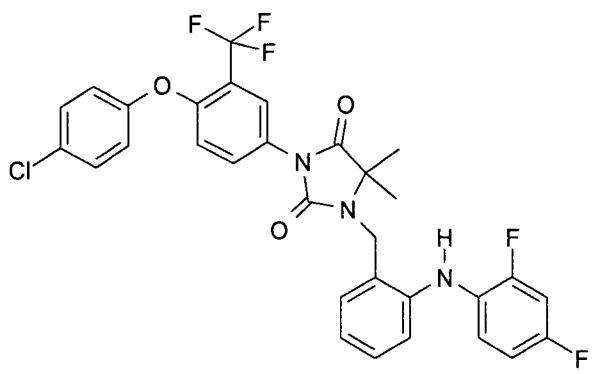
2) Preparación de 1-(2-bromobencil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxifenil)imidazolidina-2,4-diona (**49.2**):

El compuesto **49.2** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, el compuesto **49.1** se hizo reaccionar con bromuro de 2-bromobencilo como se describió en el ejemplo **1.2**. El compuesto **49.2** se obtuvo con un rendimiento del 98%. Peso molecular 464,07 ($C_{24}H_{21}BrN_2O_3$); tiempo de retención R_t = 2,58 min. [B]; MS (ESI): 465,33 (MH^+).

3) Preparación de 1-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-5,5-dimetil-3-(4-fenoxifenil)imidazolidina-2,4-diona (**49**):

Para preparar el compuesto del ejemplo **49**, se puede seguir el procedimiento "A". Análogamente al procedimiento descrito en el ejemplo **1.2**, se hicieron reaccionar **49.2** y 2,4-difluoro-anilina. **49**: Peso molecular 513,18 ($C_{30}H_{25}F_2N_3O_3$); tiempo de retención R_t = 2,41 min. [B]; MS (ESI): 514,23 (MH^+).

Ejemplo **50**: 3-[4-(4-Clorofenoxi)-3-trifluorometilfenil]-1-[2-(2,4-difluorofenil-amino)bencil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



1) Preparación de 3-[4-(4-clorofenoxi)-3-trifluorometilfenil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (**50.1**):

El compuesto **50.1** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, se cargaron inicialmente 0,51 g de di(N-succinimidil) carbonato a temperatura ambiente en 15 ml de acetonitrilo seco y se mezclaron lentamente (1 h) con una disolución de 0,29 g de 4-(4-cloro-fenoxi)-3-trifluorometilfenilamina en 10 ml de acetonitrilo seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con acetato de etilo y se enfrió en un baño de hielo, y el precipitado se filtró. El filtrado se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Para mayor procesamiento, el producto bruto (2,5-dioxopirrolidin-1-il[4-(4-clorofenoxi)-3-trifluorometilfenil]carbamato) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo seco a temperatura

ambiente y se mezcló sucesivamente con 0,15 g de hidrocloruro de metil 2-amino-2-metilpropionato y 0,14 ml de trietilamina, y se agitó a reflujo durante 2 h. Después, se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó posteriormente a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se mezcló cautelosamente con disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico con agitación y se extrajo agitando con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; 98/2 diclorometano/metanol) para obtener 3-[4-(4-clorofenoxi)-3-trifluorometilfenil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona con un rendimiento del 53%. ^{1}H RMN: 8,62, s, 1H; 7,9, d, 1H; 7,7, dd, 1H; 7,5, m, 2H; 7,15, m, 3H; 1,4, s, 6H.

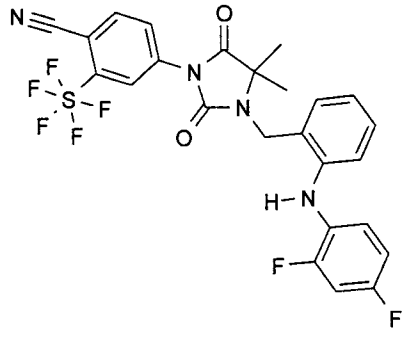
2) Preparación de 1-(2-bromobencil)-3-[4-(4-clorofenoxi)-3-trifluorometilfenil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**50.2**):

El compuesto **50.2** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, el compuesto **50.1** se hizo reaccionar con bromuro de 2-bromobencilo como se describió en el ejemplo **1.2**. El compuesto **50.2** se obtuvo con un rendimiento del 97%. Peso molecular 566,02 ($C_{25}H_{19}BrClF_3N_2O_3$); tiempo de retención R_t = 2,86 min. [B]; MS (ESI): 608,16 ($MH^+ + CH_3CN$).

3) Preparación de 3-[4-(4-clorofenoxi)-3-trifluorometilfenil]-1-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**50**):

Para preparar el compuesto del ejemplo **50**, se puede seguir el procedimiento "A". Análogamente al procedimiento descrito en el ejemplo **1.2**, se hicieron reaccionar **50.2** y 2,4-difluoroanilina. **50**: Peso molecular 615,13 ($C_{31}H_{23}ClF_5N_3O_3$); tiempo de retención R_t = 2,99 min. [B]; MS (ESI): 616,26 (MH^+).

Ejemplo **51**: 4-{3-[2-(2,4-Difluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo



A) Preparación de 4-amino-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51.9**:

1) 3-Pentafluorosulfanilfenilamina **51.3**

Se disolvieron 2 g (8 mmol) de 3-nitropentafluorosulfanilbenceno (CAS # 2613-26-5) en 20 ml de etanol, se mezclaron con 0,1 g de paladio (10%) sobre carbono y se hidrogenó a 5,5 bar hasta que la captación de hidrógeno había finalizado. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida. Peso molecular 219,01 ($C_6H_6F_5NS$); tiempo de retención R_t = 1,74 min. [C]; MS (ESI): 261,07 ($MH^+ + CH_3CN$).

2) 2-(3-Pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.4**

Se suspendieron 1,5 g (6,84 mmol) de 3-pentafluorosulfanilfenilamina **51.3** con 1,01 g (6,84 mmol) de anhídrido ftálico en 4 ml de ácido acético y se sometió a ebullición a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con 40 ml de agua, se trató en un baño de ultrasonido durante 30 min y se filtró. El residuo se lavó con agua y luego con un poco de etanol, y se secó a presión reducida. Se obtuvo 2-(3-pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.4** con un punto de fusión de 188-190°C.

3) 2-(4-Nitro-3-pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.5**
y 2-(2-nitro-5-pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.6**

Se disolvió 1 g (2,863 mmol) de 2-(3-pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.4** a 0°C en 3,29 ml de ácido nítrico concentrado, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Luego la mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La disolución de reacción se añadió a 50 g de agua con hielo y la mezcla se agitó durante 1 h; después, se filtró el precipitado con succión, se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con tolueno como el eluyente. Se obtuvieron 2-(4-nitro-3-pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.5** con un punto de fusión de 200-203°C y 2-(2-nitro-5-pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.6** con un punto de fusión de 175-177°C en una relación 1:2.

4) 2-(4-Amino-3-pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.7**

Se disolvieron 1,94 g (4,92 mmol) de 2-(4-nitro-3-pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.5** en 20 ml de metanol, se mezclaron con 53 mg de paladio al 10% sobre carbono activado y se hidrogenó a temperatura ambiente a presión de hidrógeno de 5 bar. Después de que la reacción se había completado, la mezcla se filtró desde el catalizador y se concentró el filtrado. El residuo se agitó en una mezcla de diclorometano y n-heptano, se filtró con succión y se secó a presión reducida. Se obtuvo 2-(4-amino-3-pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.7** con un punto de fusión de 176-178°C.

5) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51.8**

Se añadieron lentamente 0,46 ml (8,24 mmol) de ácido sulfúrico semiconcentrado a 0°C a una disolución de 1 g (2,74 mmol) de 2-(4-amino-3-pentafluorosulfanilfenil)isoindol-1,3-diona **51.7** en ácido acético. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min; luego, se añadió gota a gota y lentamente, una disolución de 189,4 mg de nitrito de sodio en 2 ml de agua con agitación, y la disolución resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Esta disolución se añadió lentamente gota a gota a una disolución, enfriada hasta 0°C, de 246 mg (2,74 mmol) de cianuro de cobre (I) y 536 mg (8,23 mmol) de cianuro de potasio en 5 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante otras 3 h. Después de que la reacción había terminado, la mezcla se añadió a agua y la fase acuosa se extrajo agitando dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice primero con tolueno y luego con 20/1 tolueno/acetato de etilo. Se obtuvo 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51.8**. ^{1}H RMN: 8,4, m, 2H; 8,1-7,95, m, 5H.

6) 4-Amino-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51.9**

y

éster etílico de N-(4-ciano-3-pentafluorosulfanilfenil)ftalamida **51.10**

Se disolvieron 610 mg (1,63 mmol) de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51.8** en 30 ml de etanol y se mezclaron con 100 mg (1,956 mmol) de hidrato de hidrazina (100%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (HPLC preparativa; Purospher STAR RP-18e (10 µm); eluyente: acetonitrilo/agua (ácido trifluoroacético al 0,5%) 5/95 → 95/5 [45 min.]). Se obtuvieron 4-amino-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51.9** (^{1}H RMN: 7,65, s, 1H; 7,2 , s, 1H; 6,8, m, 3H) y éster etílico de N-(4-ciano-3-pentafluorosulfanilfenil)ftalamida **51.10** (^{1}H RMN: 11,3, s, 1H; 8,6, s, 1H; 8,2, d, 1H; 8,1, d, 1H; 7,95, d, 1H; 7,75, m, 1H; 7,7, m, 2H; 4,2, q, 2H; 1,15, t, 3H).

B) Preparación de 4-{3-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51**:

1) 4-(4,4-Dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51.1**:

Para preparar el compuesto del ejemplo **51.1**, se puede seguir el procedimiento "A". Se disolvieron 505 mg de amina **51.9** y 227,1 mg de trifosgeno en 15 ml de tetrahidrofurano seco. A 0°C, durante 30 minutos, se añadieron gota a gota 0,864 ml

de trietilamina en 2,5 ml de tetrahidrofurano y luego la mezcla se agitó a 5°C durante otros 10 minutos. Se añadieron 404,7 mg del hidrocloruro de terc-butil 2-amino-2-metilpropionato, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se mezcló con 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. Para procesamiento, la mezcla se mezcló con agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se eliminó, se lavó con disolución de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación cromatográfica se efectuó de acuerdo con el método [RP1]. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida, el residuo se extrajo con agitación repetida con diclorometano, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se obtuvo **51.1** con 41% de rendimiento. ^{1}H RMN: 8,85, s, 1H; 8,4, s, 1H; 8,3, d, 1H; 8,02, d, 1H; 1,4, s, 6H.

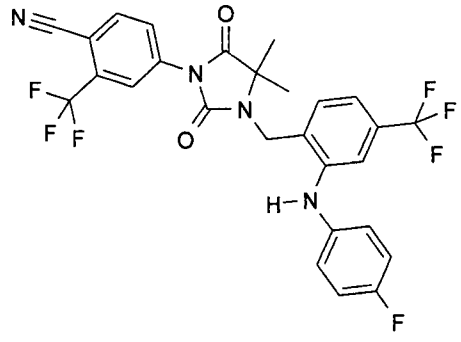
2) Preparación de 4-[3-(2-Bromobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51.2**:

El compuesto **51.2** se preparó tal como se describió para el **6.2**, haciendo reaccionar el compuesto **51.1** con bromuro de 2-bromobencilo. Se obtuvo 4-[3-(2-bromobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo con 71% de rendimiento. ^{1}H RMN: 8,45, s, 1H; 8,35, d,1H; 8,1, d, 1H; 7,65, d, 1H; 7,58, d, 1H; 7,4, t, 1H; 7,25, t, 1H; 4,65, s, 2H; 1,45, s, 6H.

3) Preparación de 4-{3-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51**:

La reacción posterior con 2,4-fluoroanilina para producir el compuesto del ejemplo **51** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo 4-{3-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-pentafluorosulfanilbenzonitrilo **51**. Peso molecular 572,11 ($C_{25}H_{19}F_7N_4O_2S$); tiempo de retención R_t = 2,36 min. [B]; MS (ESI): 573,13 (MH^+); ^{1}H RMN: 8,42, s, 1H; 8,35, d,1H; 8,08, d, 1H; 7,45, d,1H; 7,41, s, 1H; 7,26, t, 1H; 7,2, t, 1H; 6,9, m, 3H; 4,6, s, 2H; 1,4, s, 6H.

Ejemplo **55**: 4-{3-[2-(4-Fluorofenilamino)-4-trifluorometilbencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo



1) Preparación de 4-[3-(2-bromo-4-trifluorometilbencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **55.2**:

El compuesto **55.2** se preparó según se describió para el ejemplo **6.2**, haciendo reaccionar el compuesto **1.1** con bromuro de 2-bromo-4-trifluorometilbencilo. Se obtuvo 4-[3-(2-bromo-4-trifluorometilbencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo con 78% de rendimiento. ^{1}H RMN: 8,36, d, 1H; 8,25, s, 1H; 8,1, d, 1H; 8,05, s, 1H; 7,85, d, 1H; 7,73, d, 1H; 4,7, s, 2H; 1,48, s, 6H.

2) Preparación de 4-{3-[2-(4-Fluorofenilamino)-4-trifluorometilbencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **55**:

La reacción posterior con 4-fluoroanilina para producir el compuesto del ejemplo **55** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo 4-{3-[2-(4-fluorofenilamino)-4-trifluorometilbencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **55**. Peso molecular 564,13 ($C_{27}H_{19}F_7N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,40 min. [B]; MS (ESI): 565,09 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **56**, 4-{3-[2-(2,4-difluorofenilamino)-4-trifluorometilbencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 582,13 ($C_{27}H_{18}F_8N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,40 min. [B]; MS (ESI): 583,07 (MH^+)),

del ejemplo **57**, 4-{3-[2-(4-clorofenilamino)-4-trifluorometilbencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 580,11 ($C_{27}H_{19}ClF_6N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,51 min. [B]; MS (ESI): 581,06 (MH^+)),

del ejemplo **106**, metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-trifluorometilfenilamino}benzoato (peso molecular 604,15 ($C_{29}H_{22}F_6N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,31 min. [B]; MS (ESI): 605,21 (MH^+)),

del ejemplo **122**, terc-butil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-trifluorometilfenilamino}benzoato (peso molecular 646,20 ($C_{32}H_{28}F_6N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,50 min. [B]; MS (ESI): 591,14 ($MH^+ - C_4H_8$)),

y del ejemplo **165**, etil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-trifluorometilfenilamino}benzoato (peso molecular 618,17 ($C_{30}H_{24}F_6N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,38 min. [B]; MS (ESI): 619,15 (MH^+))

se prepararon como el compuesto del ejemplo **55**, con la diferencia que en la segunda etapa de la síntesis, en lugar de 4-fluoroanilina, se usaron

2,4-difluoroanilina (para **56**),

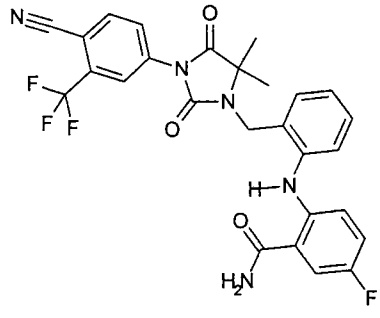
4-cloroanilina (para **57**),

metil 4-aminobenzoato (para **106**),

terc-butil 4-aminobenzoato (para **122**),

etil 4-aminobenzoato (para **165**),.

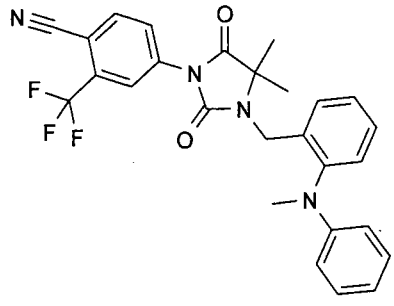
Ejemplo **58**: 2-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-5-fluorobenzamida



Se disolvieron 150 mg (0,288 mmol) del compuesto del ejemplo **53** en 1,5 ml de diclorometano. A 5°C, se añadieron 19,5 mg de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, 180 mg de hidróxido sódico en 0,133 ml de agua y 0,148 ml de peróxido de hidrógeno (30%). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego, se añadieron otros 148 µl de peróxido de hidrógeno y la mezcla se agitó durante otras 2 horas. Luego, se añadieron otros 148 µl de peróxido de hidrógeno y la mezcla se agitó durante otras 2 horas. Para procesamiento, se añadieron un poquito de agua y diclorometano a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se eliminó y purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvo 2-{2-[3-(4-ciano-3-trifluoro-metilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil-amino}-5-fluorobenzamida **58** con 52% de rendimiento. Peso molecular 539,15 ($C_{27}H_{21}F_4N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 2,04 min. [B]; MS (ESI): 540,06 (MH^+).

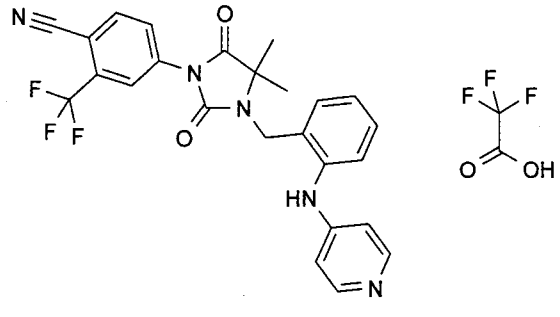
El compuesto del ejemplo **54** 4-{3-[2-(4-cianofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzamida se preparó análogamente usando el compuesto **33**. Peso molecular 521,16 ($C_{27}H_{22}F_3N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 1,72 min. [B]; MS (ESI): 522,10 (MH^+).

Ejemplo **59**: 4-{4,4-Dimetil-3-[2-(metilfenilamino)bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo



Se disolvieron 53 mg del compuesto del ejemplo **1** en 1,1 ml de acetonitrilo. Se añadieron 10,4 mg de cianoborohidruro de sodio a esta disolución. Posteriormente, se añadieron gota a gota 0,18 ml de una disolución de formalina al 37% y ácido acético glaciar al 0,05 ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h; entonces y otras 2 h más tarde, se añadieron gota a gota una vez más las mismas cantidades de disolución de cianoborohidruro de sodio y formalina. Para procesamiento, la mezcla se filtró a través de un cartucho de gel de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvo 4-{4,4-dimetil-3-[2-(metilfenilamino)bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **59** con 60% de rendimiento. Peso molecular 492,17 ($C_{27}H_{23}F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,33 min. [B]; MS (ESI): 493,05 (MH^+).

Ejemplo **61**: 4-{4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(piridin-4-ilamino)bencil]imidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo; sal de ácido trifluoroacético



1) Preparación de 4-[3-(2-aminobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **61.2**:

El compuesto del ejemplo **61.2** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Se mezclaron 370 mg (0,794 mmol) del compuesto del ejemplo **1.2** bajo una atmósfera de argón con 2,8 ml de dioxano seco con 216 mg de benzofenona imina, 776 mg de carbonato de cesio, 9 mg de acetato de paladio (II) y 46 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno. La mezcla se agitó a 95°C durante 6 h; Se añadieron 7,5 ml de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción enfriada. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 10 min y se neutralizó con disolución acuosa de hidróxido de sodio. Para procesamiento, la mezcla de reacción se extrajo agitando 3 x con diclorometano, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (método [RP2]). Se obtuvo 4-[3-(2-aminobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **61.2** con 78% de rendimiento. Peso molecular 402,13 ($C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 1,61 min. [B]; MS (ESI): 403,06 (MH^+).

2) Preparación de 4-{4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(piridin-4-ilamino)bencil]-imidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo; sal de ácido trifluoroacético **61**:

El compuesto del ejemplo **61** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Se mezclaron 50 mg (0,124 mmol) del compuesto del ejemplo **61.2** con 1 ml de tolueno seco en una atmósfera de argón con 30 mg de 4-bromopiridina, 30 mg de terc-butóxido de sodio, 5,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y 7,7 mg de (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. La mezcla se agitó a 90°C durante 8 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de gel de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvo la sal de ácido trifluoroacético de 4-{4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(piridin-4-ilamino)bencil]imidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **61**. Peso molecular 479,15 (base libre) ($C_{25}H_{20}F_3N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 1,41 min. [B]; MS (ESI): 480,13 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **83**, 4-{3-[2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 509,16 ($C_{26}H_{22}F_3N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 1,97 min. [B]; MS (ESI): 510,08 (MH^+)),

del ejemplo **84**, 4-(4,4-dimetil-3-{2-[4-(morfolin-4-sulfonil)-3-trifluorometilfenil-amino]bencil}-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 695,16 ($C_{31}H_{27}F_6N_5O_5S$); tiempo de retención R_t = 2,51 min. [B]; MS (ESI): 696,15 (MH^+)),

del ejemplo **85**, 4-{3-[2-(2-fluoro-4-trifluorometoxifenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 580,13 ($C_{27}H_{19}F_7N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,45 min. [B]; MS (ESI): 581,07 (MH^+)),

del ejemplo **86**, 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (peso molecular 601,16 ($C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$); tiempo de retención R_t = 2,17 min. [C]; MS (ESI): 602,24 (MH^+)),

del ejemplo **87**, metil 2-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato (peso molecular 536,16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,44 min. [B]; MS (ESI): 527,10 (MH^+)),

del ejemplo **88**, metil 3-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato (peso molecular 536,16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,25 min. [B]; MS (ESI): 537,11 (MH^+)),

del ejemplo **89**, dimetil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}isoftalato (peso molecular 594,17 ($C_{30}H_{25}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 2,33 min. [B]; MS (ESI): 595,13 (MH^+)),

del ejemplo **90**, metil 5-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}piridina-2-carboxilato (peso molecular 537,16 ($C_{27}H_{22}F_3N_5O_4$); tiempo de retención R_t = 1,76 min. [B]; MS (ESI): 538,08 (MH^+)),

del ejemplo **91**, sal del ácido trifluoroacético de 4-{4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(6-trifluorometilpiridin-3-ilamino)bencil]imidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 547,14 (base libre) ($C_{26}H_{19}F_6N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 2,18 min. [B]; MS (ESI): 548,06 (MH^+),

del ejemplo **96**, metil 2-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-5-fluorobenzoato (peso molecular 554,15 ($C_{28}H_{22}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,42 min. [B]; MS (ESI): 555,22 (MH^+),

del ejemplo **112**, 4-{4,4-dimetil-3-[2-(4-nitrofenilamino)bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 523,14 ($C_{26}H_{20}F_3N_5O_4$); tiempo de retención R_t = 2,66 min. [C]; MS (ESI): 524,33 (MH^+),

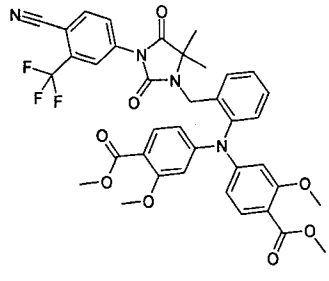
del ejemplo **113**, después de la hidrólisis ácida de la base Schiff, 4-{3-[2-(4-aminofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 493,17 ($C_{26}H_{22}F_3N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 1,48 min. [B]; MS (ESI): 494,14 (MH^+),

del ejemplo **128**, 4-{4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(4-fenoxifenilamino)bencil]imidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 570,18 ($C_{32}H_{25}F_3N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,44 min. [B]; MS (ESI): 571,17 (MH^+),

del ejemplo **129**, metil 5-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-metoxibenzoato (peso molecular 566,17 ($C_{29}H_{25}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 2,08 min. [B]; MS (ESI): 567,17 (MH^+),

del ejemplo **138**, (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenoxi)acetato de etilo (peso molecular 580,19 ($C_{30}H_{27}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 2,19 min. [B]; MS (ESI): 581,14 (MH^+),

del ejemplo **140**, metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-metoxibenzoato (peso molecular 566,17 ($C_{29}H_{25}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 2,03 min. [B]; MS (ESI): 567,15 (MH^+),

del ejemplo **141**,  (peso molecular 730,22 ($C_{38}H_{33}F_3N_4O_8$); tiempo de retención R_t = 2,19 min. [B]; MS (ESI): 731,19 (MH^+),

del ejemplo **142**, 4-{4,4-dimetil-3-[2-(2-metil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-6-ilamino)bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 564,16 ($C_{29}H_{23}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 2,15 min. [B]; MS (ESI): 565,15 (MH^+),

del ejemplo **150**, dimetil 2-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}tereftalato (peso molecular 594,17 ($C_{30}H_{25}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 2,29 min.; [B]; MS (ESI): 595,23 (MH^+),

del ejemplo **151**, 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-etilbencenosulfonamida (peso molecular 585,16 ($C_{28}H_{26}F_3N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,03 min.; [B]; MS (ESI): 586,25 (MH^+),

del ejemplo **152**, 3-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida (peso molecular 612,17 ($C_{29}H_{27}F_3N_6O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,97 min. [B]; MS (ESI): 613,27 (MH^+),

del ejemplo **179**, sal de 4-{3-[2-(6-metoxipiridazin-3-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo con ácido trifluoroacético (base libre: peso molecular 510,16 ($C_{25}H_{21}F_3N_6O_3$); tiempo de retención R_t = 1,45 min. [B]; MS (ESI): 511,30 (MH^+)),

del ejemplo **180**, sal de 4-{3-[2-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo con ácido trifluoroacético (base libre: peso molecular 510,16 ($C_{25}H_{21}F_3N_6O_3$); tiempo de retención R_t = 1,94 min. [B]; MS (ESI): 511,31 (MH^+)),

del ejemplo **181**, sal de 4-{4,4-dimetil-3-[2-(3-metilpiridin-4-ilamino)bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo con ácido trifluoroacético (base libre: peso molecular 493,17 ($C_{26}H_{22}F_3N_6O_2$); tiempo de retención R_t = 1,44 min. [B]; MS (ESI): 494,31 (MH^+)),

del ejemplo **199,** 4-{3-[2-(2,2-dimetil-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-7-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 578,17 ($C_{30}H_{25}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 2,11 min. [B]; MS (ESI): 579,19 (MH^+)),

del ejemplo **200**, 4-{4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilamino)bencil]imidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 534,15 ($C_{28}H_{21}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,47 min. [C]; MS (ESI): 535,26 (MH^+)),

del ejemplo **201**, 4-{4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilamino)bencil]imidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 534,15 ($C_{28}H_{21}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,33 min. [B]; MS (ESI): 535,19 (MH^+)),

del ejemplo **202**, terc-butil 6-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}naftaleno-2-carboxilato (peso molecular 628,22 ($C_{35}H_{31}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 3,27 min. [C]; MS (ESI): 629,50 (MH^+)),

del ejemplo **208**, 4-{3-[2-(2,4-di-terc-butoxipirimidin-5-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 624,26 ($C_{32}H_{35}F_3N_6O_4$); tiempo de retención R_t = 1,92 min. [B]; MS (ESI): 625,39 (MH^+)),

del ejemplo **211**, terc-butil 5-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-metoxibenzoato (peso molecular 608,22 ($C_{32}H_{31}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 2,37 min. [B]; MS (ESI): 553,22 ($MH^+ - C_4H_8$))

se obtuvieron con el compuesto del ejemplo **61**, haciendo reaccionar el compuesto **61.2** con

5-bromo-2-metoxipiridina (para **83**),

4-(4-bromo-2-trifluorometilbencenosulfonil)morfolina (para **84**; preparado haciendo reaccionar cloruro de 4-bromo-2-trifluorometilbencenosulfonilo con morfolina y carbonato de potasio en acetonitrilo a temperatura ambiente: ^{1}H RMN: 8,22, s, 1H; 8,15, d, 1H; 8,0, d, 1H; 3,65, m, 4H; 3,15, m, 4H),

1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno (para **85**),

4-bromo-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (para **86**),

metil 2-bromobenzoato (para **87**),

metil 3-bromobenzoato (para **88**),

dimetil 4-bromoisoftalato (para **89**),

metil 5-bromopiridina-2-carboxilato (para **90**),

5-bromo-2-trifluorometilpiridina (para **91**),

metil 2-bromo-5-fluorobenzoato (para **96**; el éster metílico se obtuvo haciendo reaccionar ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico con metanol bajo catálisis con ácido sulfúrico: ^{1}H RMN: 7,8, m, 1H; 7,65, m, 1H; 7,4, m, 1H; 3,85, s, 3H),

1-bromo-4-nitrobenceno (para **112**),

(4-bromofenil)[1-fenilmetilideno]amina (para **113**; la base Schiff se obtuvo por reacción de 4-bromofenilamina con benzaldehído: ^{1}H RMN: 8,65, s, 1H; 7,95, d, 2H; 7,61 – 7,5, m, 5H; 7,25, d, 2H),

1-bromo-4-fenoxibenceno (para **128**),

metil 5-bromo-2-metoxibenzoato (para **129**),

(4-bromofenoxi)acetato de etilo (para **138**),

metil 4-bromo-2-metoxibenzoato (para **140** y **141**),

6-bromo-2-metilbenzo[1,3]dioxin-4-ona (para **142**),

dimetil 2-bromotereftalato (para **150**),

4-bromo-N-etilbencenosulfonamida (para **151**),

3-bromo-N-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida (preparado a partir de 3-bromobencenosulfonamida con dimetilformamida dimetil acetal (peso molecular 289,97 ($C_9H_{11}BrN_2O_2S$); tiempo de retención R_t = 1,64 min. [B]; MS (ESI): 291,03/293,05 (MH^+)) análogamente al procedimiento descrito a continuación para el isómero 4-bromo **68.3**) para **152**),

3-cloro-6-metoxipiridazina (para **179**),

5-bromo-2-metoxipirimidina (para **180**),

4-bromo-3-metilpiridina (para **181**),

7-bromo-2,2-dimetilbenzo[1,3]dioxin-4-ona (para **199**),

6-bromo-3H-isobenzofuran-1-ona (para **200**),

5-bromo-3H-isobenzofuran-1-ona (para **201**),

terc-butil 6-bromonaftaleno-2-carboxilato (preparado a partir del correspondiente ácido carboxílico haciendo reaccionar cloruro de tionilo y la sal de litio de terc-butanol) (para **202**),

5-bromo-2,4-di-terc-butoxipirimidina (para **208**),

terc-butil 5-bromo-2-metoxibenzoato (para **211**; preparado a partir de ácido 5-bromo-2-metoxibenzoico por reacción de cloruro de tionilo y la sal de litio de terc-butanol).

En un modo análogo, los compuestos de los ejemplos **260** (4-{3-[4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo; peso molecular 527,15 ($C_{26}H_{21}F_4N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 2,80 min. [D]; MS (ESI): 528,21 (MH^+)),

261 (4-{3-[4-fluoro-2-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo; peso molecular 528,15 ($C_{25}H_{20}F_4N_6O_3$); tiempo de retención R_t = 2,66 min. [D]; MS (ESI): 529,23 (MH^+)),

263 (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}bencenosulfonamida, peso molecular 575,12 ($C_{26}H_{21}F_4N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,54 min. [D]; MS (ESI): 576,20 (MH^+), por hidrólisis ácida de 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}-N-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida (**262**),

271 (4-{3-[2-(1H-bencimidazol-5-ilamino)-4-fluorobencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo (^{1}H RMN: 14,2, s, ancho, 1H; 9,22, s, 1H; 8,35, d,1H; 8,21, s, 1H; 8,13, s, 1H; 8,07, d, 1H; 7,71, d, 1H; 7,58, t, 1H; 7,23, m, 2H; 7,05, d, 1H; 6,85, t, 1H; 4,6, s, 2H; 1,4, s, 6H),

se obtuvieron a partir del compuesto 4-[3-(2-amino-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (**260.1**; véase a continuación para preparación) por reacción con

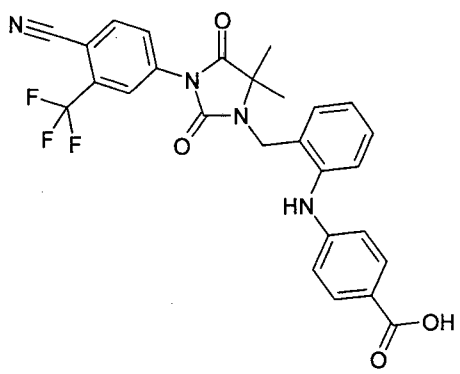
5-bromo-2-metoxipiridina (para **260**),

5-bromo-2-metoxipirimidina (para **261**),

4-bromo-N-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida **68.3** (para **262** y **263**),

terc-butil 5/6-bromobencimidazol-1-carboxilato (para **271**; se preparó terc-butil 5/6-bromobencimidazol-1-carboxilato (**271.1**) por reacción catalizada con 4-dimetilaminopiridina de 5-bromo-1H-bencimidazol con di-terc-butil pirocarbonato en acetonitrilo, peso molecular 296,01 ($C_{12}H_{13}BrN_2O_2$); tiempo de retención R_t = 2,65 min. [E]; MS (ESI): 297,08 (MH^+)).

Ejemplo **62**: Ácido 4-{4,4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico



Se disolvieron 64 mg del compuesto del ejemplo **60** en 0,32 ml de dioxano (tibio), se mezclaron con 0,36 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a 75°C durante 1 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con un poco de acetonitrilo y se purificó por cromatografía (método [RP1]). Después de liofilizar, se obtuvo ácido 4-{4,4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-

dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico **62**. Peso molecular 522,15 ($C_{27}H_{21}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,88 min. [B]; MS (ESI): 523,16 (MH^+).

Del mismo modo, se obtuvieron los compuestos **80**, **92**, **118**, **119**, **130**, **131**, **132**, **133**, **156**, **159**, **166 168 169 227 228 209**, **210**, **212** a partir de sus ésteres **72 82 115 117 124 123 126 125 192 194**, **195**, **193**, **196**, **225**, **226**, **202**, **203**, **211**:

80: ácido 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-3-fluorobenzoico; ^{1}H RMN: 12,6, s, 1H; 8,32, d, 1H; 8,2, s (ancho), 2H; 8,03, d, 1H; 7,6, m, 3H; 7,35, t, 1H; 7,25, m, 2H; 6,7, t, 1H; 4,58, s, 2H; 1,35, s, 6H.

92: ácido (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)acético; peso molecular 536,16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,95 min. [B]; MS (ESI): 537,26 (MH^+).

118: ácido 4-{2-[5,5-dimetil-3-(4-metilsulfanil-3-trifluorometilfenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico; peso molecular 543,14 ($C_{27}H_{24}F_3N_3O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,38 min. [C]; MS (ESI): 544,30 (MH^+).

119: ácido 4-{2-[3-(4-metanosulfonil-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico; peso molecular 575,13 ($C_{27}H_{24}F_3N_3O_6S$); tiempo de retención R_t = 2,17 min. [C]; MS (ESI): 576,13 (MH^+).

130: ácido 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-metoxifenilamino}benzoico; peso molecular 552,16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 1,91 min. [B]; MS (ESI): 553,15 (MH^+).

131: ácido 4-{5-cloro-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico; peso molecular 556,11 ($C_{27}H_{20}ClF_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,00 min. [B]; MS (ESI): 556,11 (MH^+).

132: ácido 4-{5-ciano-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico; peso molecular 547,14 ($C_{28}H_{20}F_3N_5O_4$); tiempo de retención R_t = 1,86 min. [B]; MS (ESI): 548,14 (MH^+).

133: ácido 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoico; peso molecular 540,14 ($C_{27}H_{20}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,96 min. [B]; MS (ESI): 541,14 (MH^+).

156: ácido 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico; peso molecular 533,13 ($C_{26}H_{20}F_5N_3O_4$); tiempo de retención R_t = 2,00 min. [B]; MS (ESI): 534,25 (MH^+).

159: ácido 4-{2-[3-(4-ciano-3-ciclopropilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoico; peso molecular 512,18 ($C_{29}H_{25}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,94 min. [B]; MS (ESI): 513,24 (MH^+).

166: ácido 4-{2-[3-(4-ciano-3-metilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoico; peso molecular 486,17 ($C_{27}H_{23}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,85 min. [B]; MS (ESI): 487,31 (MH^+).

168: ácido 4-{2-[3-(2-terc-butilpiridin-4-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoico x HCl; peso molecular (ácido libre) 504,21 ($C_{28}H_{29}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,50 min. [B]; MS (ESI): 505,18 (MH^+).

169: ácido 4-{2-[3-(3-terc-butil-4-cianofenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoico; peso molecular 528,21 ($C_{30}H_{29}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,06 min. [B]; MS (ESI): 529,16 (MH^+).

227: ácido 4-{2-[3-(6-cianobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoico; peso molecular 548,18 ($C_{32}H_{25}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,96 min. [B]; MS (ESI): 549,23 (MH^+).

228: ácido 4-{2-[3-(4'-cloro-6-cianobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoico; peso molecular 582,14 ($C_{32}H_{24}ClFN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,06 min. [B]; MS (ESI): 583,19 (MH^+).

209: ácido 6-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}naftaleno-2-carboxílico; peso molecular 572,16 ($C_{31}H_{23}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,54 min. [C]; MS (ESI): 573,41 (MH^+).

210: ácido 4'-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bifenil-4-carboxílico; peso molecular 598,18 ($C_{33}H_{25}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,52 min. [B]; MS (ES^-): 597,10 ($M\text{-}H^+$).

212: ácido 5-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-metoxibenzoico; peso molecular 552,16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 1,94 min. [B]; MS (ESI): 553,23 (MH^+).

Del mismo modo, excepto que usando ácido bromhídrico en ácido acético glaciar, se obtuvieron los compuestos **99**, **100**, **101**, **108** a partir de sus ésteres **87**, **88**, **89, 96**:

99: ácido 2-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico; Peso molecular 522,15 ($C_{27}H_{21}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,12 min. [B]; MS (ESI): 523,11 (MH^+).

100: ácido 3-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico; Peso molecular 522,15 ($C_{27}H_{21}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,94 min. [B]; MS (ESI): 523,11 (MH^+).

101: ácido 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}isoftálico; peso molecular 566,14 ($C_{28}H_{21}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 1,79 min. [B]; MS (ESI): 567,12 (MH^+).

108: ácido 2-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-5-fluorobenzoico; peso molecular 540,14 ($C_{27}H_{20}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,12 min. [B]; MS (ESI): 541,22 (MH^+).

Del mismo modo, se obtuvieron también los compuestos **102** y **103** a partir del éster **90**, y los compuestos **105** y **107** a partir de los ésteres **104** y **106**:

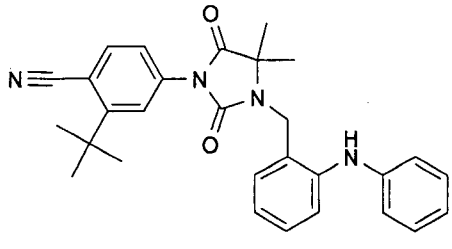
102: ácido 5-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}piridina-2-carboxílico; peso molecular 523,14 ($C_{26}H_{20}F_3N_5O_4$); tiempo de retención R_t = 1,52 min. [B]; MS (ESI): 524,09 (MH^+).

103: ácido 5-{4-bromo-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}piridina-2-carboxílico; peso molecular 601,05 ($C_{26}H_{19}BrF_3N_5O_4$); tiempo de retención R_t = 1,68 min. [B]; MS (ESI): 602,01 (MH^+).

105: ácido 4-{3,5-dicloro-2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico; peso molecular 590,07 ($C_{27}H_{19}Cl_2F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,18 min. [B]; MS (ESI): 591,12 (MH^+).

107: ácido 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-trifluorometilfenilamino}benzoico; peso molecular 590,13 ($C_{28}H_{20}F_6N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,00 min. [B]; MS (ESI): 591,20 (MH^+).

Ejemplo **63**: 2-terc-Butil-4-[4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fenilaminobencil)imidazolidin-1-il]benzonitrilo



1) 2-terc-Butil-4-nitrobenzonitrilo **63.3**:

Se disolvió 1,1 g de 2-terc-butil-4-nitrofenilamina en 5 ml de ácido acético glaciar y se mezcló con 2 ml de ácido sulfúrico al 30% con enfriamiento en hielo. Al cabo de 30 minutos, se añadieron lentamente 460 mg de nitrito de sodio a 0°C y la mezcla se agitó luego a 0°C durante 5 h. La disolución se filtró y se añadió gota a gota a una disolución a 75°C de 1,9 g de cianuro de potasio y 1,3 g de cianuro de cobre en 20 ml de agua. La mezcla se agitó a 75°C durante otra hora. La mezcla de reacción enfriada se filtró con succión y se lavó con agua. El residuo se agitó en metanol y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 80/20 n-heptano/acetato de etilo. Se obtuvo **63.3** con 61% de rendimiento. ^{1}H RMN: 8,25-8,15, m, 3H; 1,51, s, 9H.

2) Preparación de 4-amino-2-terc-butilbenzonitrilo **63.4**:

Se suspendieron 0,6 g del compuesto del ejemplo **63.3** a temperatura ambiente en 19,4 ml de ácido yodhídrico (57%) y se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se absorbió en acetato de etilo y se lavó sucesiva y cautelosamente con disolución saturada de tiosulfato de sodio, disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico y disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 70/30 n-heptano/acetato de etilo. Se obtuvo **63.4** con 88% de rendimiento. Peso molecular 174,11 ($C_{11}H_{14}N_2$); tiempo de retención R_t = 1,89 min. [B]; MS (ESI): 175,22 (MH^+).

3)Preparación de 2-terc-butil-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo **63.1**:

Para preparar el compuesto del ejemplo **63.1**, se puede seguir el procedimiento "A". Con este fin, se cargó inicialmente un matraz con 2,5 ml de una disolución al 20% de fosgeno en tolueno bajo una atmósfera de argón. Se añadieron lentamente y gota a gota 0,45 g del compuesto del ejemplo **63.4** disueltos en 10 ml de acetonitrilo a esta disolución y luego la mezcla se agitó a 75°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida, se mezcló con tolueno y se concentró nuevamente. El residuo se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano seco y la disolución se mezcló con 0,36 g de hidrocloruro de metil 2-amino-2-metilpropionato. Se añadieron lentamente 0,5 ml de trietilamina a esta mezcla que luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de añadir 2,4 ml de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. Para tratamiento, la mezcla de reacción enfriada se mezcló cautelosamente con disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 70/30 n-heptano/acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto **63.1** con 76% de rendimiento. Peso molecular 285,14 ($C_{16}H_{19}N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 1,88 min. [B]; MS (ES^-): 284,50 ($(M-H)^+$).

4)Preparación de 4-[3-(2-bromobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-terc-butilbenzonitrilo **63.2**:

El compuesto **63.2** se preparó tal como se describió para el ejemplo **6.2**, haciendo reaccionar el compuesto **63.1** con bromuro de 2-bromobencilo. Se obtuvo 4-[3-(2-bromobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-terc-butilbenzonitrilo con

98% de rendimiento. Peso molecular 453,10 ($C_{23}H_{24}Br_3N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,65 min. [B]; MS (ESI): 454,38 (MH^+).

5)Preparación de 2-terc-butil-4-[4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fenilaminobencil)-imidazolidin-1-il]benzonitrilo **63**:

La reacción posterior con anilina para producir el compuesto del ejemplo **63** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo 2-terc-butil-4-[4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fenilaminobencil)imidazolidin-1-il]benzonitrilo **63**. Peso molecular 466,23 ($C_{29}H_{30}N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 3,09 min. [C]; MS (ESI): 467,29 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **64**, 2-terc-butil-4-{3-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}benzonitrilo (peso molecular 502,21 ($C_{29}H_{28}F_2N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,81 min. [B]; MS (ESI): 503,45 (MH^+)),

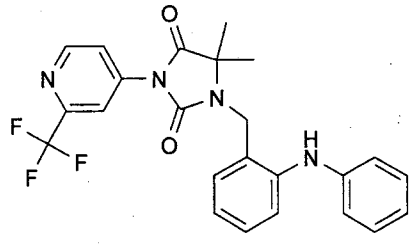
se obtuvo análogamente al compuesto del ejemplo **63** haciendo reaccionar el compuesto **63.2** con 2,4-difluoroanilina.

El compuesto del ejemplo **157**, metil 4-{2-[3-(3-terc-butil-4-cianofenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato, se obtuvo en un modo análogo. Con este fin, se hizo reaccionar **63.1** con 2-bromo-1-bromometil-4-fluorobenceno para producir 4-[3-(2-bromo-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-terc-butilbenzonitrilo (**157.2**; peso molecular 471,09 ($C_{23}H_{23}BrFN_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,31 min. [B]; MS (ESI): 472,24 (MH^+)). La reacción de metil 4-aminobenzoato con **157.2** bajo las condiciones anteriormente descritas produjo el compuesto del ejemplo **157**; peso molecular 542,23 ($C_{31}H_{31}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,31 min. [B]; MS (ESI): 543,31 (MH^+).

En un modo análogo, la reacción de **157.2** con terc-butil 4-aminobenzoato produjo el compuesto **196** (terc-butil 4-{2-[3-(3-terc-butil-4-cianofenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato; peso molecular 584,27 ($C_{34}H_{37}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,60 min. [B]; MS (ESI): 529,18 ($MH^+ - C_4H_8$)).

En un modo análogo, la reacción de **157.2** con 2,4-difluoroanilina produjo los compuestos **221** (2-terc-butil-4-{3-[2-(2,4-difluorofenilamino)-4-fluorobencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}benzonitrilo; peso molecular 520,20 ($C_{29}H_{27}F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,80 min. [B]; MS (ESI): 521,23 (MH^+)).

Ejemplo **65**: 5,5-Dimetil-1-(2-fenilaminobencil)-3-(2-trifluorometilpiridin-4-il)imidazolidina-2,4-diona



1) N-óxido de 2-(trifluorometil)piridina **65.3**:

Se disolvieron 5,1 g (35 mmol) de trifluorometilpiridina a temperatura ambiente en 100 ml de diclorometano seco, se mezclaron con 17,3 g de ácido m-cloroperbenzoico y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Luego, la mezcla se mezcló con disolución de hidróxido sódico 1 N y se extrajo cuatro veces con diclorometano; las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se absorbió en agua, se agitó y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo **65.3** con 47% de rendimiento. ^{1}H RMN: 8,46, d, 1H; 7,96, d, 1H; 7,7, m, 1H; 7,5, m, 1H.

2) N-óxido de 4-nitro-2-trifluorometilpiridina **65.4**:

Se cargaron inicialmente 2,66 g del compuesto del ejemplo **65.3** en 8,5 ml de ácido sulfúrico concentrado a 0°C; posteriormente, a 0°C, el ácido nitrante (13,3 ml de ácido nítrico fumante y 8,5 ml de ácido sulfúrico concentrado) se añadió lentamente y gota a gota. Luego la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua con hielo y se neutralizó cautelosamente con carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 70/30 n-heptano/acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto **65.4** con 26% de rendimiento. ^{1}H RMN: 8,69, d, 1H; 8,59, d, 1H; 8,5, m, 1H.

3) 2-Trifluorometilpiridin-4-ilamina **65.5**:

Se disolvieron 0,86 g del compuesto del ejemplo 65,4 a temperatura ambiente en 50 ml de etanol seco y se mezclaron bajo argón con 88 mg de catalizador paladio/carbono (10%), y se hidrogenó a temperatura ambiente y 5 bar durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró con succión a través de un filtro profundo y se lavó con etanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 95/5 diclorometano/metanol. Se obtuvo el compuesto **65.5** con 88% de rendimiento. ^{1}H RMN: 8,10, d, 1H; 6,9, s, 1H; 6,65, d, 1H; 6,52, s, 2H.

4) Metil 2-metil-2-[3-(2-trifluorometilpiridin-4-il)ureido]propionato **65.6**:

Se cargaron inicialmente 3,8 ml de disolución de fosgeno (20% en tolueno) en una atmósfera de argón. A 75°C, se añadieron lentamente y gota a gota 0,58 g del compuesto **65.5** disueltos en 20 ml de acetonitrilo seco; la mezcla se agitó entonces a 80°C durante 4 h. La mezcla se concentró repetidamente con tolueno a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano seco y se mezcló con 0,55 g de hidrocloruro de metil aminoisobutirato. Se añadieron lentamente y gota a gota 0,76 ml de trietilamina a la mezcla que se agitó luego a temperatura ambiente durante 4 h y se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 95/5 diclormetano/metanol. Se obtuvo la urea **65.6** con 59% de rendimiento. Peso molecular 305,09 ($C_{12}H_{14}F_3N_3O_3$); tiempo de retención R_t = 1,66 min. [B]; MS (ESI): 306,44 (MH^+).

5) 5,5-Dimetil-3-(2-trifluorometilpiridin-4-il)imidazolidina-2,4-diona **65.1**:

Se disolvieron 0,52 g del compuesto **65.6** a temperatura ambiente en 15 ml de tetrahidrofurano seco, se mezclaron con 1,7 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla se enfrió, se absorbió en acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 95/5 diclormetano/metanol. Se obtuvo el compuesto **65.1** con rendimiento cuantitativo. Peso molecular 273,07 ($C_{11}H_{10}F_3N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 1,62 min. [B]; MS (ESI): 274,33 (MH^+).

6) 1-(2-Bromobencil)-5,5-dimetil-3-(2-trifluorometilpiridin-4-il)imidazolidina-2,4-diona **65.2**:

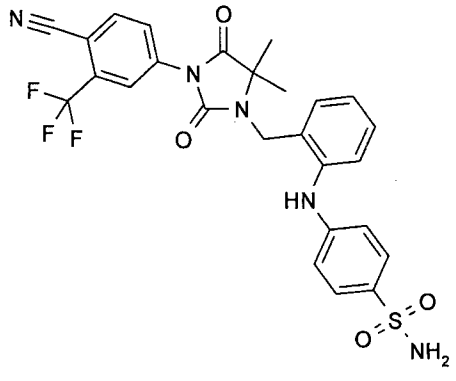
Se disolvieron 0,18 g del compuesto **65.1** a temperatura ambiente en 10 ml de acetonitrilo seco, se mezclaron con 0,18 g de bromuro de 2-bromobencilo y 0,24 g de carbonato de cesio y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se dejó en reposo durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se absorbió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo **65.2** con 89% de rendimiento. Peso molecular 441,03 ($C_{18}H_{15}BrF_3N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,45 min. [B]; MS (ESI): 442,29 (MH^+).

7) 5,5-Dimetil-1-(2-fenilaminobencil)-3-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-imidazolidina-2,4-diona **65**:

La reacción posterior con anilina para producir el compuesto del ejemplo **65** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo 5,5-dimetil-1-(2-fenilaminobencil)-3-(2-trifluorometilpiridin-4-il)imidazolidina-2,4-diona **65**. Peso molecular 454,16 ($C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,25 min. [B]; MS (ESI): 455,19 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **66**, 1-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-5,5-dimetil-3-(2-trifluorometilpiridin-4-il)imidazolidina-2,4-diona (peso molecular 490,14 ($C_{24}H_{19}F_5N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,27 min. [B]; MS (ESI): 491,16 (MH^+)), se obtuvo análogamente al compuesto del ejemplo **65** haciendo reaccionar el compuesto **65.2** con 2,4-difluoroanilina.

Ejemplo **68**: 5,5-4-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencenosulfonamida



1) Síntesis alternativa de 4-[3-(2-aminobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo **61.2**:

El compuesto del ejemplo **61.2** también se puede preparar por otra ruta de acuerdo con el procedimiento "A":

a) terc-Butil (2-bromometilfenil)carbamato **68.1**:

Se disolvieron 1,3 g de terc-butil (2-hidroximetilfenil)carbamato en 20 ml de diclorometano; a 5°C, se añadió luego gota a gota una disolución de 630 mg de tribromuro de fósforo en 5 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó luego a 5°C durante 2 h. Para procesamiento, la mezcla se mezcló cautelosamente con hidrógenocarbonato sódico y 1 ml de agua, se agitó a 5°C durante 30 min, se filtró a través de un cartucho y se concentró a presión reducida. Se obtuvo terc-butil (2-bromometilfenil)carbamato con 67% de rendimiento. ^{1}H RMN: 8,71, s, 1H; 7,45, d,1H; 7,42, d, 1H; 7,3, t, 1H; 7,1, t, 1H; 4,78, 2, 2H; 1,45, s, 9H.

b) terc-Butil {2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil}carbamato **68.2**:

Se disolvieron 1,1 g de 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-trifluorometil-benzonitrilo **1.1** y 1,1 g del compuesto **68.1** en 11 ml de acetonitrilo seco, se mezclaron con 1,5 g de carbonato de cesio y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo agitando con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (método [RP2]). A las fracciones que comprendían el producto deseado se les extrajo el acetonitrilo por destilación; el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrajo agitando con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo terc-butil {2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil}carbamato **68.2.** ^{1}H RMN: 8,81, s, 1H; 8,25, d, 1H; 8,23, s, 1H; 8,08, d, 1H; 7,41, d, 1H; 7,3, d, 1H; 7,22, t, 1H; 7,12, t, 1H; 4,55, s, 2H; 1,45, s, 9H; 1,35, s, 6H.

c) Hidrocloruro de 4-[3-(2-aminobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (sal de **61.2**):

Se disolvieron 0,369 g del compuesto **68.2** en 3,7 ml de acetato de etilo y se mezclaron con 1,47 ml de una disolución 2 molar de HCl en éter dietílico, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron dos veces más 4 equivalentes en cada caso de disolución de HCl etérea y la disolución se dejó en reposo durante 24 h cada vez. Para procesamiento, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua y se liofilizó. Se obtuvo hidrocloruro de 4-[3-(2-aminobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo con rendimiento cuantitativo. Peso molecular (base libre) 402,13 ($C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 1,59 min. [B]; MS (ESI): 403,14 (MH^+).

2) Preparación de 4-bromo-N-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida **68.3**:

Se mezclaron 0,325 g de 4-bromobencenosulfonamida con 0,82 g de dimetil-formamida dimetil acetal en 1,6 ml de dimetilformamida seca y se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Para procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con 10 ml de agua, y el precipitado se filtró con succión, se filtró y se secó a presión reducida. Se obtuvo 4-bromo-N-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida con 85% de rendimiento. Peso molecular 289,97 ($C_9H_{11}BrN_2O_2S$); tiempo de retención R_t = 1,3 min. [B]; MS (ESI): 290,96 (MH^+).

3) Preparación de 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-[1-dimetilaminometilideno]-bencenosulfonamida **68.4**:

Análogamente al procedimiento descrito para el ejemplo **61**, la base libre de **68.1.c** se hizo reaccionar con el compuesto **68.3**. Se obtuvo 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida con 94% de rendimiento. Peso molecular 612,17 ($C_{29}H_{27}F_3N_6O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,37 min. [C]; MS (ESI): 613,24 (MH^+).

4) 5,5-4-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencenosulfonamida **68**:

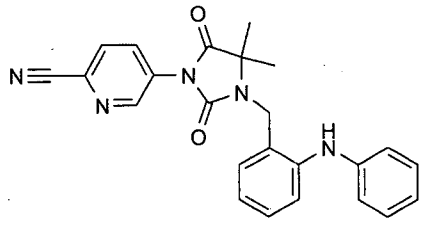
Se disolvieron 0,143 g del compuesto 68,4 en 2,3 ml de etanol, se mezclaron con 1,15 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se neutralizó cautelosamente con hidrógenocarbonato de sodio sólido y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con agua y se extrajo agitando tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvo 5,5-4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencenosulfonamida con 64% de rendimiento. Peso molecular 557,13 ($C_{26}H_{22}F_3N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,85 min. [B]; MS (ESI): 558,28 (MH^+).

El compuesto **81** (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-3-fluorobencenosulfonamida (peso molecular 575,12 ($C_{26}H_{21}F_4N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,87 min. [B]; MS (ESI): 576,11 (MH^+)) se obtuvo por el procedimiento recientemente descrito vía 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-[1-dimetilaminometilideno]-3-fluorobencenosulfonamida **81.1**, peso molecular 630,16 ($C_{29}H_{26}F_4N_6O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,92 min. [B]; MS (ESI): 631,11 (MH^+), que se había obtenido a partir de 4-bromo-N-[1-dimetilaminometilideno]-3-fluorobencenosulfonamida **81.2** y la base libre de **68.1.c**.

El compuesto **98** 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2,5-difluorobencenosulfonamida (peso molecular 593,11 ($C_{26}H_{20}F_5N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,88 min. [B]; MS (ESI): 594,18 (MH^+)) se obtuvo por el procedimiento recientemente descrito vía 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-[1-

dimetilaminometilideno]-2,5-difluorobencenosulfonamida **98.1**, peso molecular 648,15 ($C_{29}H_{25}F_5N_6O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,95 min. [B]; MS (ESI): 649,08 (MH^+), que se había obtenido a partir de 4-bromo-N-[1-dimetilaminometilideno]-2,5-difluorobencenosulfonamida **98.2** y la base libre de **68.1.c**.

Ejemplo **69**: 5,5-4-{5-[4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fenilaminobencil)imidazolidin-1-il]piridina-2-carbonitrilo



1) Preparación de metil 2-[3-(6-cianopiridin-3-il)ureido]-2-metilpropionato **69.3**:

Se cargaron inicialmente 3,8 ml de una disolución de fosgeno en tolueno (20%) bajo argón; a 75°C, se añadieron lentamente 0,43 g de 5-amino-2-cianopiridina en 20 ml de acetonitrilo seco gota a gota y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida, se mezcló con tolueno y se concentró nuevamente a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano seco y se mezcló con 0,55 g de hidrocloruro de 2-amino-2-metilpropionato; con agitación, se añadieron lentamente y gota a gota 0,76 ml de trietilamina y la mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 8 h. Para procesamiento, la mezcla se mezcló con agua y se extrajo luego con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo metil 2-[3-(6-cianopiridin-3-il)ureido]-2-metilpropionato con rendimiento cuantitativo. Peso molecular 262,10 ($C_{12}H_{14}N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 1,6 min. [B]; MS (ESI): 263,49 (MH^+).

2) Preparación de 5-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piridina-2-carbonitrilo **69.1**:

Se disolvieron 0,94 g de la urea **69.3** a temperatura ambiente en 20 ml de tetrahidrofurano seco, se mezclaron con 3,6 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitaron a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se absorbió en acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se agitó con metil terc-butil éter, se filtró con succión, se lavó y se secó. Se obtuvo 5-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piridina-2-carbonitrilo con 52% de rendimiento. Peso

molecular 230,08 ($C_{11}H_{10}N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 1,31 min. [B]; MS (ESI): 231,24 (MH^+),

3) Preparación de 5-[3-(2-bromobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]piridina-2-carbonitrilo **69.2**:

El compuesto **69.2** se preparó tal como se describió para el **1**, haciendo reaccionar el compuesto **69.1** con bromuro de 1-bromo-2-bromometilbeceno. Peso molecular 398,03 ($C_{18}H_{15}BrN_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,24 min. [B]; MS (ESI): 399,32 (MH^+).

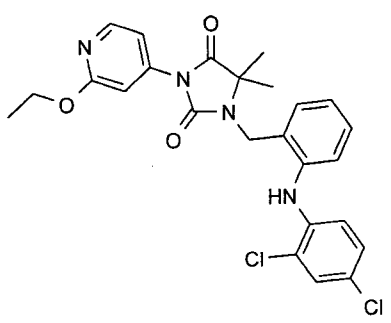
4) 5,5-4-{5-[4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-(2-fenilaminobencil)imidazolidin-1-il]-piridina-2-carbonitrilo **69**:

El compuesto del ejemplo **69**, peso molecular 411,16 ($C_{24}H_{21}N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 2,04 min. [B]; MS (ESI): 412,37 (MH^+), se obtuvo análogamente al compuesto del ejemplo **1**, etapa 3, por reacción con anilina.

El compuesto del ejemplo **70**, 5-{3-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}piridina-2-carbonitrilo (peso molecular 447,37 ($C_{24}H_{19}F_2N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 2,07 min. [B]; MS (ESI): 448,40 (MH^+)),

se obtuvo análogamente al compuesto del ejemplo **69** haciendo reaccionar el compuesto **69.2** con 2,4-difluoroanilina.

Ejemplo **71**: 5,5-1-[2-(2,4-Diclorofenilamino)bencil]-3-(2-etoxipiridin-4-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



1) Preparación de terc-butil 2-[3-(2-etoxipiridin-4-il)ureido]-2-metilpropionato **71.3**:

Cuando, como se describió en la preparación de **69.3**, se usó 2-etoxi-4-aminopiridina en lugar de 5-amino-2-cianopiridina y éster terc-butílico en lugar del éster metílico del ácido 2-amino-2-metilpropiónico, se obtuvo terc-butil 2-[3-(2-etoxipiridin-4-il)ureido]-2-metilpropionato. Peso molecular 323,18 ($C_{16}H_{25}N_3O_4$); tiempo de retención R_t = 1,28 min. [B]; MS (ESI): 324,16 (MH^+).

2) Preparación de 3-(2-etoxipiridin-4-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona **71.1**:

Bajo las condiciones descritas para la preparación de **69.1**, también se obtuvo el compuesto **71.1**. Peso molecular 249,11 ($C_{12}H_{15}N_3O_3$); tiempo de retención R_t = 1,06 min. [B]; MS (ESI): 250,08 (MH^+).

3) Preparación de 1-(2-bromobencil)-3-(2-etoxipiridin-4-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona **71.2**:

El compuesto **71.2** se preparó tal como se describió para el ejemplo **1**, etapa 2, por reacción de **71.1** con bromuro de 1-bromo-2-bromometilbeceno. Peso molecular 417,06 ($C_{19}H_{20}BrN_3O_3$); tiempo de retención R_t = 21,97 min. [B]; MS (ESI): 418,10 (MH^+).

4) 5,5-1-[2-(2,4-Diclorofenilamino)bencil]-3-(2-etoxipiridin-4-il)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona **71**:

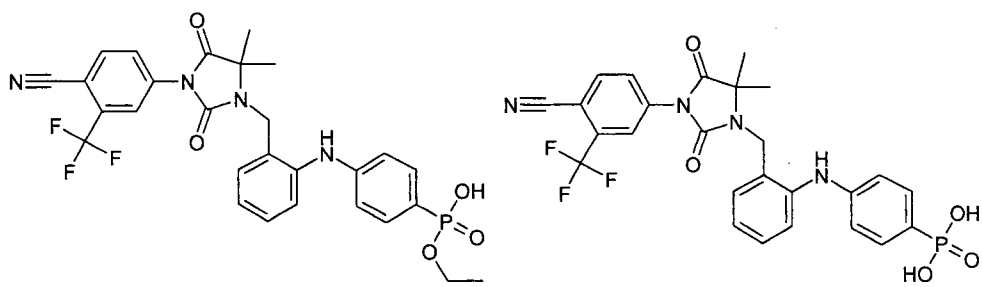
El compuesto del ejemplo **71**, peso molecular 498,12 ($C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,84 min. [B]; MS (ESI): 499,40 (MH^+), se obtuvo análogamente al compuesto del ejemplo **1**, etapa 3, por reacción con 2,4-dicloroanilina.

Ejemplos **93** y **94**:

Monoetil (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)fosfonato **93**

y

ácido (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)fosfónico **94**

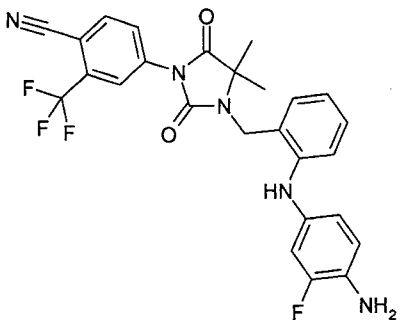


Se disolvieron 0,17 g del compuesto del ejemplo **79** a temperatura ambiente en 3 ml de dioxano seco, se mezclaron con 0,23 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a 80°C durante 4 h. Luego se añadieron otros 0,43 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 h más. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvieron el monoéster **93** y el ácido fosfórico **94**.

93: Peso molecular 586,15 ($C_{28}H_{26}F_3N_4O_5P$); tiempo de retención R_t = 1,75 min. [B]; MS (ESI): 587,10 (MH^+).

94: Peso molecular 558,12 ($C_{26}H_{22}F_3N_4O_5P$); tiempo de retención R_t = 1,92 min. [C]; MS (ESI): 559,26 (MH^+).

Ejemplo **95**: 4-{3-[2-(4-Amino-3-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo



1) Preparación de N'-(2-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformamidina **95.1**:

Se disolvieron 5 g de 2-fluoro-4-nitroanilina en 35 ml de dimetilformamida seca, se mezclaron a temperatura ambiente con 19,90 g de dimetilformamida dimetil acetal y se agitó durante 90 min. Para procesamiento, se añadieron 250 ml de agua a la mezcla de reacción y el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo N'-(2-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformamidina con 85% de rendimiento. Peso molecular 211,07 ($C_9H_{10}FN_3O_2$); tiempo de retención R_t = 0,49 min. [B]; MS (ESI): 212,03 (MH^+).

2) Preparación de N'-(4-amino-2-fluorofenil)-N,N-dimetilformamidina **95.2**:

Se disolvieron 5,37 g del compuesto **95.1** en 110 ml de metanol. Se añadieron 747 mg de níquel Raney, y luego la mezcla se hidrogenó a 5 bar hasta que la captación de hidrógeno se había completado. Para procesamiento, se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se precipitó añadiendo agua, se filtró y se lavó con un poco de agua. El filtrado se extrajo repetidamente con una mezcla 4:1 de diclorometano e isopropanol. El extracto se concentró a presión reducida y se secó. Se obtuvo N'-(4-amino-2-fluorofenil)-N,N-dimetilformamidina con 83% de rendimiento. Peso molecular 181,10 ($C_9H_{12}FN_3$); tiempo de retención R_t = 0,15 min. [B]; MS (ESI): 182,10 (MH^+).

3) Preparación de N'-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-fluorofenil)-N,N-dimetilformamidina **95.3**:

La reacción posterior del compuesto **95.2** con el compuesto **1.2** para producir el compuesto del ejemplo **95.3** se efectuó como se describió para el ejemplo **1**, etapa 3.

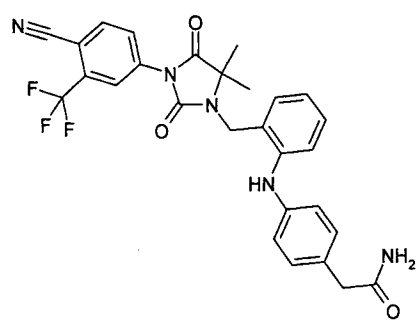
Se obtuvo N'-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-fluorofenil)-N,N-dimetilformamidina. Peso molecular 566,20 ($C_{29}H_{26}F_4N_6O_2$); tiempo de retención R_t = 1,55 min. [B]; MS (ESI): 567,10 (MH^+).

4) 4-{3-[2-(4-Amino-3-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo **95**:

Se disolvieron 520 mg del compuesto **95.3** en una mezcla de terc-butanol/agua (10 ml), se mezclaron con 30 mg de hidróxido de paladio y se hidrogenó a 60°C y 6 bar. Se obtuvo 4-{3-[2-(4-amino-3-fluorofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo.

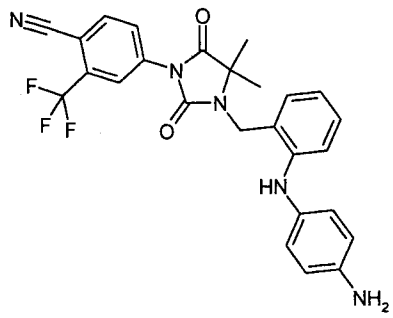
Peso molecular 511,16 ($C_{26}H_{21}F_4N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 1,58 min. [B]; MS (ESI): 512,26 (MH^+).

Ejemplo **97**: 2-(4-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)acetamida:



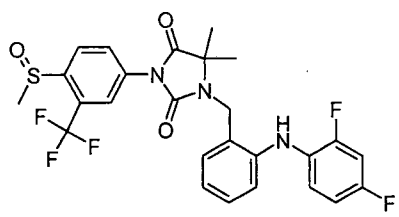
Se disolvieron 265 mg del compuesto **78** en 0,56 ml de ácido acético glaciar y se mezclaron con 0,44 ml de ácido bromhídrico (33% en ácido acético). La mezcla se agitó a 75°C durante 2 h, y al día siguiente a 100°C durante otras 8 h. La disolución enfriada se mezcló con agua, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvo **97** con 42% de rendimiento. Peso molecular 535,18 ($C_{28}H_{24}F_3N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 2,18 min. [C]; MS (ESI): 536,21 (MH^+).

Ejemplo **113**: 4-{3-[2-(4-Aminofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo

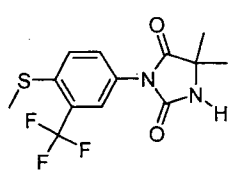


Se puede obtener no solamente vía la hidrólisis del correspondiente compuesto de bencilideno (como se describió anteriormente), sino también por reducción del compuesto nitro **112** con níquel Raney e hidrógeno en una mezcla de metanol y diclorometano. ^{1}H RMN: 8,35, d,1H; 8,8,24, s, 1H; 8,07, d, 1H; 7,33, d, 1H; 7,08, t, 1H; 6,96, s, 1H; 6,83, s, 1H; 6,79, d, 2H; 6,72, t, 1H; 6,57, d, 2H; 4,8, s, 2H; 4,59, s, 2H; 1,41, s, 6H.

Ejemplo **114**: 1-[2-(2,4-Difluorofenilamino)bencil]-3-(4-metanosulfinil-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



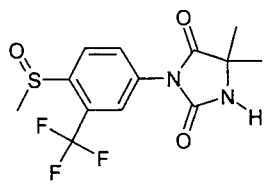
1) Preparación de 5,5-dimetil-3-(4-metilsulfanil-3-trifluorometilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (**114.1**):



El compuesto **114.1** se puede preparar mediante el procedimiento "A". Con este fin, se disolvieron 1,04 g de 4-metilsulfanil-3-trifluorometilfenilamina en 25 ml de acetonitrilo seco. Esta disolución se añadió gota a gota con agitación a una disolución al 20%, calentada hasta 70°C, de fosgeno en tolueno y luego se agitó durante 80°C durante 2 h. La disolución de reacción enfriada se concentró a presión reducida, y el residuo se absorbió en tolueno y se concentró nuevamente a presión reducida. Finalmente, el residuo se disolvió en 25 ml de tetrahidrofurano seco y la disolución se mezcló agitando con 0,88 g de hidrocloruro de terc-butil 2-amino-2-metilpropionato. Se añadieron lentamente y gota a gota 1,05 ml de trietilamina a la mezcla de reacción que se agitó luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se mezcló

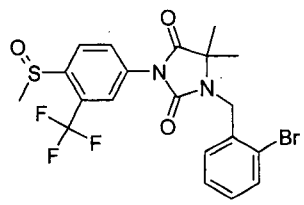
con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvo terc-butil 2-metil-2-[3-(4-metilsulfanil-3-trifluorometilfenil)ureido]propionato (peso molecular 392,13 ($C_{17}H_{23}F_3N_2O_3S$); tiempo de retención R_t = 2,40 min. [B]; MS (ESI): 337,26 ($MH^+ - C_4H_8$)). La urea se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano, se mezcló con 4,9 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se mezcló con acetato de etilo y agua. Se eliminó la fase orgánica, se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y luego con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 96/4 diclormetano/metanol. Se obtuvieron 21,2 g (90% rendimiento) de 5,5-dimetil-3-(4-metilsulfanil-3-trifluorometilfenil)imidazolidin-2,4-diona **114.1**. Peso molecular 318,06 ($C_{13}H_{13}F_3N_2O_2S$); tiempo de retención R_t = 1,93 min. [B]; MS (ES^-): 317,07 ($M-H^+$).

2) Preparación de 3-(4-metanosulfinil-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (**114.1a**):



Se disolvieron 470 mg de peryodato sódico en 5 ml de agua y se mezclaron lentamente con 640 mg de **114.1**, disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron otros 210 mg de peryodato sódico y la mezcla se agitó durante otras 8 horas. Luego, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación cromatográfica (gel de sílice; 96/4 diclorometano/metanol) proporcionó 3-(4-metanosulfinil-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**114.1a**). Peso molecular 334,05 ($C_{13}H_{13}F_3N_2O_3S$); tiempo de retención R_t = 1,69 min. [B]; MS (ES^-): 335,19 ($M-H^+$).

3) Preparación de 1-(2-bromobencil)-3-(4-metanosulfinil-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**114.2**):

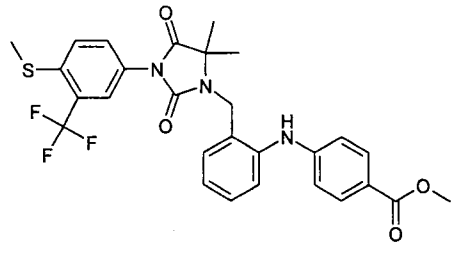


El compuesto **114.2** se preparó por el método descrito para el compuesto **1.2**. Con este fin, se hizo reaccionar **114.1a** con bromuro de 2-bromobencilo en acetonitrilo con carbonato de potasio. Se obtuvo 1-(2-bromobencil)-3-(4-metanosulfinil-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona con un peso molecular de 502,01 ($C_{20}H_{18}BrF_3N_2O_3S$); tiempo de retención R_t = 2,24 min. [B]; MS (ESI): 503,21 (MH^+).

4) Preparación de 1-[2-(2,4-difluorofenilamino)bencil]-3-(4-metanosulfinil-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**114**):

La reacción de **114.2** con 2,4-difluoroanilina bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto **1** produjo **114**. Peso molecular 551,13 ($C_{26}H_{22}F_5N_3O_3S$); tiempo de retención R_t = 2,06 min. [B]; MS (ESI): 552,17 (MH^+).

Ejemplo **115**: Metil 4-{2-[5,5-dimetil-3-(4-metilsulfanil-3-trifluorometilfenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato



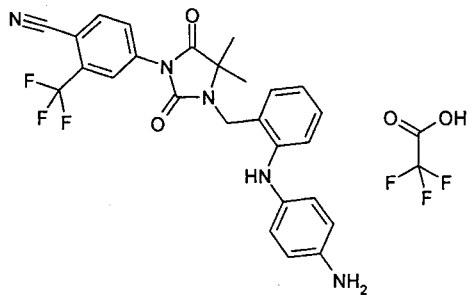
La reacción de **114.1** con bromuro de 2-bromobencilo produjo 1-(2-bromobencil)-5,5-dimetil-3-(4-metilsulfanil-3-trifluorometilfenil)imidazolidina-2,4-diona (**115.2**). La reacción posterior con metil 4-aminobenzoato bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto **1** produjo metil 4-{2-[5,5-dimetil-3-(4-metilsulfanil-3-trifluorometilfenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato; peso molecular 557,15 ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,22 min. [B]; MS (ESI): 558,21 (MH^+).

En un modo análogo, se obtuvo **116** (metil 4-{2-[3-(4-metanosulfinil-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato) a partir de **114.2** con metil 4-aminobenzoato; peso molecular 573,15 ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_5S$); tiempo de retención R_t = 1,91 min. [B]; MS (ESI): 574,19 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **117**, metil 4-{2-[3-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato (peso molecular 589,14 ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_6S$); tiempo de retención R_t = 2,47 min. [C]; MS (ESI): 590,06 (MH^+)) se obtuvo por reacción del metil éster de 4-aminobenzoato con 1-(2-bromobencil)-3-(4-metanosulfonil-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**117.2**). Se obtuvo **117.2** por reacción de bromuro de 2-bromobencilo con 3-(4-metanosulfonil-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**117.1**).

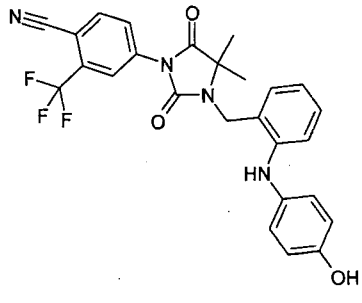
117.1 (^{1}H RMN: 8,8, s, 1H; 8,37, d, 1H; 8,2, s, 1H; 5,1, d, 1H; 3,32, s, 3H; 1,42, s, 6H) se obtuvo a partir de **114.1** por oxidación con ácido meta-cloroperbenzoico.

Ejemplo **121**: 4-{3-[2-(4-Aminofenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo · ácido trifluoroacético:



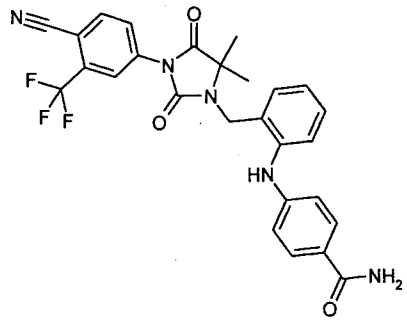
La sal del ácido trifluoroacético **121** se obtuvo por reacción de la amina libre **113** con ácido trifluoroacético en acetonitrilo. ^{1}H RMN: 9,3, s (ancho), 2H; 8,35, d,1H; 8,21, s, 1H; 8,05, d, 1H; 7,8, s, 1H; 7,5, d, 1H; 7,28, t, 1H; 7,2, d, 1H; 7,12, d, 2H; 7,08, t, 1H; 6,9, d,2H; 4,56, s, 2H; 1,35, s, 6H.

Ejemplo **135**: 4-{3-[2-(4-Hidroxifenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo:

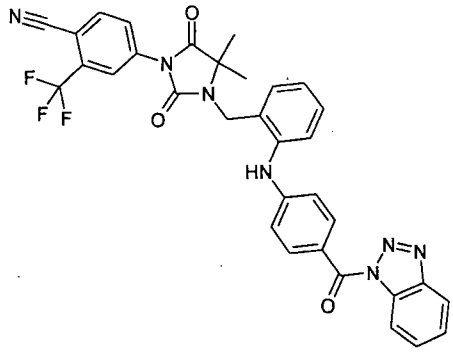


Se disolvieron 110 mg del compuesto **127** en 3,3 ml de diclorometano seco y se mezclaron gota a gota a -10°C con 1,025 ml de disolución de tricloruro de boro (1 molar en xileno) con agitación. La mezcla se agitó a -10°C durante 2 h, luego se calentó hasta 0°C y se agitó a 0°C durante otra hora. Se añadieron gota a gota otros 5 equivalentes de tricloruro de boro y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Finalmente, se añadieron otros 5 equivalentes de trifluoruro de boro y la mezcla se agitó a 0°C durante otra hora. La mezcla de reacción se mezcló con 1,1 ml de metanol, se agitó durante 30 min y luego se concentró tres veces con metanol a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (método [RP1]) y produjo 4-{3-[2-(4-hidroxifenilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo. Peso molecular 494,15 ($C_{26}H_{21}F_3N_4O_3$); tiempo de retención R_t = 2,50 min. [C]; MS (ESI): 495,33 (MH^+).

Ejemplo **136**: 4-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzamida:



1) Preparación de 4-(3-{2-[4-(benzotriazol-1-carbonil)fenilamino]bencil}-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo **136.1**:



Se disolvieron 550,2 mg del ácido **62**, 207,7 mg de 1-metanosulfonil-1H-benzotriazol (A. R. Katritzky et al.: J. Org. Chem. **2005**, *70*, 9191-9197) y 0,205 ml de trietilamina en 5,5 ml de tetrahidrofurano seco y se agitó a temperatura de reflujo durante 6 horas. Se añadió otro equivalente del derivado de benzotriazol y trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida, se absorbió con 10 ml de diclorometano y se extrajo agitando dos veces con agua, y se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; 1/9 a 1/2 n-heptano/acetato de etilo). Se obtuvo 4-(3-{2-[4-(benzotriazol-1-carbonil)fenilamino]bencil}-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo. Peso molecular 623,18 ($C_{33}H_{24}F_3N_7O_3$); tiempo de retención R_t = 2,75 min. [B]; MS (ES^-): 622,14 ($M-H^+$).

2) Preparación de 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzamida **136**:

Se disolvieron 430,3 mg del compuesto **136.1** en 2,5 ml de tetrahidrofurano seco y se mezclaron con 0,2 ml de una disolución de amoníaco en tetrahidrofurano (7 N en metanol). La disolución se dejó a temperatura ambiente durante 3 días, y se concentró luego a presión reducida y se purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvo 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzamida **136**. Peso molecular 521,16 ($C_{27}H_{22}F_3N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 1,75 min. [B]; MS (ESI): 522,19 (MH^+).

Los compuestos de los ejemplos **137**, 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)benzamida (peso molecular 595,20 ($C_{30}H_{28}F_3N_5O_5$); tiempo de retención R_t = 1,64 min. [B]; MS (ESI): 596,22 (MH^+)),

149, 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-(2-hidroxietil)benzamida (peso molecular 565,19 ($C_{29}H_{26}F_3N_5O_4$); tiempo de retención R_t = 1,74 min. [B]; MS (ESI): 566,27 (MH^+)),

161, N-carbamoilmetil-4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzamida (peso molecular 578,18 ($C_{29}H_{25}F_3N_6O_4$); tiempo de retención R_t = 1,69 min. [B]; MS (ESI): 579,16 (MH^+)),

162, terc-butil 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoilamino)-2-metilpropionato (peso molecular 663,26 ($C_{35}H_{36}F_3N_5O_5$); tiempo de retención R_t = 2,26 min. [B]; MS (ESI): 664,39 (MH^+)),

163, 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{2-[4-(piperidina-1-carbonil)fenilamino]bencil}-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (peso molecular 589,62 ($C_{32}H_{30}F_3N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 2,14 min. [B]; MS (ESI): 590,18 (MH^+)),

se obtuvieron como se describió para **136**, a partir de **136.1** por reacción con

2-aminopropano-1,3-diol (para **137**),

2-aminoetanol (para **149**),

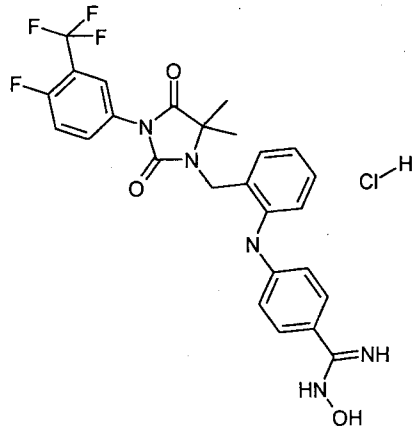
2-aminoacetamida (para **161**),

terc-butil 2-amino-2-metilpropionato (para **162**),

piperidina (para **163**)

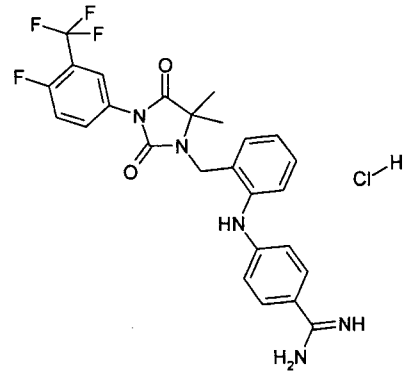
y diisopropiletilamina.

Ejemplo **143**: Hidrocloruro de 4-{2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-hidroxibenzamidina:



Se disolvieron 250 mg del compuesto del ejemplo **134** en 2,5 ml de etanol y se mezclaron sucesivamente con 70 mg de hidrocloruro de hidroxilamina y 102 mg de trietilamina. La mezcla se agitó a 65° C durante 2 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo agitando dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó por cromatografía (método [RP1]). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron, se disolvieron en un poco de acetato de etilo y se acidificaron con ácido clorhídrico 2 N en éter. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetonitrilo, y se liofilizó nuevamente. Se obtuvo el hidrocloruro de 4-{2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-hidroxibenzamidina, peso molecular 29,17 ($C_{26}H_{23}F_4N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 1,51 min. [B]; MS (ESI): 530,13 (MH^+).

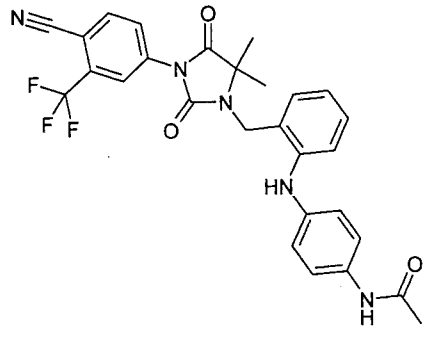
Ejemplo **144**: Hidrocloruro de 4-{2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzamidina:



El compuesto del ejemplo **144** se obtuvo a partir de **134** después de la conversión al imidato y la reacción con amoníaco y la reacción subsiguiente con ácido clorhídrico. Base libre: Peso molecular 513,17 ($C_{26}H_{23}F_4N_5O_2$); tiempo de retención R_t = 1,52 min. [B]; MS (ESI): 514,24 (MH^+).

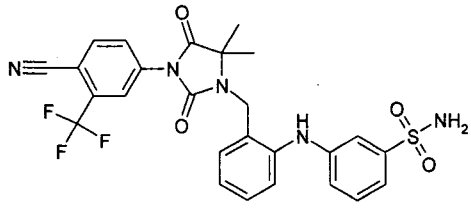
Alternativamente, el compuesto **144** se puede obtener por hidrogenación de **143** a presión reducida (5 bar, paladio activado al 10% sobre carbono, metanol, 20 h).

Ejemplo **148**: N-(4-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)acetamida:



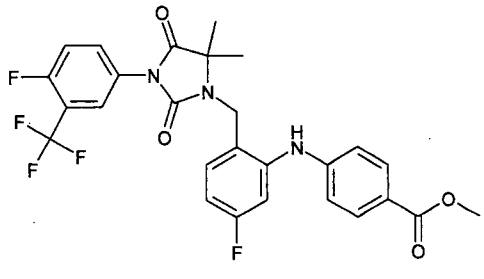
El compuesto del ejemplo **148** se obtuvo por reacción de **113** con cloruro de acetilo e hidrógenocarbonato sódico en acetonitrilo. Peso molecular 535,18 ($C_{28}H_{24}F_3N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 1,92 min. [B]; MS (ESI): 536,27 (MH^+).

Ejemplo **153**: 3-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencenosulfonamida:

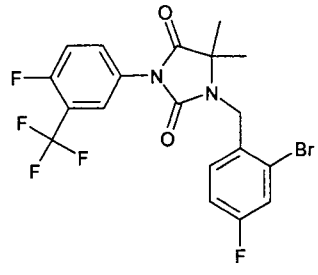


El compuesto del ejemplo **153** se preparó tal como se describió para el ejemplo **68**, eliminando el grupo protector de dimetilaminometilideno con ácido clorhídrico. Se obtuvo 3-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencenosulfonamida (peso molecular 557,13 ($C_{26}H_{22}F_3N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,91 min. [B]; MS (ESI): 558,26 (MH^+)).

Ejemplo **154**: Metil 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato:



1) Preparación de 1-(2-bromo-4-fluorobencil)-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidine-2,4-diona **154.2**:



El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar **23.1** con 2-bromo-1-bromometil-4-fluorobenceno bajo las condiciones anteriormente descritas para **1.2**. ^{1}H RMN: 7,98, m, 1H; 7,9, m, 1H; 7,7 – 7,6, m, 3H; 7,26, m,1H; 4,6, s, 2H; 1,4, s, 6H.

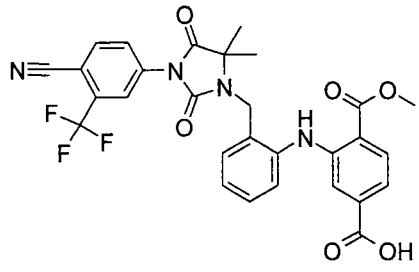
2) Preparación de metil 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato **154**:

La reacción posterior de **154.2** con metil 4-aminobenzoato se efectuó bajo las condiciones anteriormente descritas para la preparación del ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo **154** con un peso molecular de 547,15 ($C_{27}H_{22}F_5N_3O_4$); tiempo de retención R_t = 2,27 min. [B]; MS (ESI): 548,26 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **192**, terc-butil 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato se obtuvo en un modo análogo, usando terc-butil 4-aminobenzoato. Peso molecular 589,20 ($C_{30}H_{28}F_5N_3O_4$); tiempo de retención R_t = 2,56 min. [B]; MS (ESI): 534,23 (MH^+ - C_4H_8).

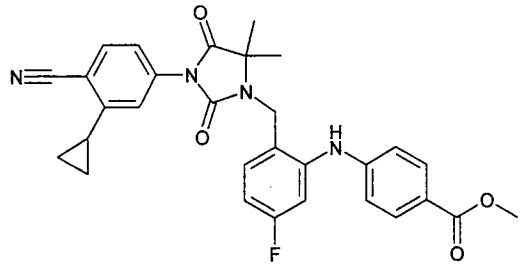
El compuesto del ejemplo **247**, metil 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-metoxibenzoato se obtuvo en un modo análogo, usando metil 5-bromo-2-metoxibenzoato. Peso molecular 577,16 ($C_{28}H_{24}F_5N_3O_5$); tiempo de retención R_t = 2,21 min. [B]; MS (ESI): 578,17 (MH^+).

Ejemplo **155**: 1-Metil 2-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}tereftalato:

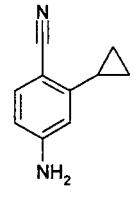


Se disolvieron 0,2 g del compuesto **150** a temperatura ambiente en 5 ml de dioxano seco, se mezclaron con 0,25 ml de ácido bromhídrico (62%) y se agitó a 80°C durante 30 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvo monometil éster 1-metil 2-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}tereftalato. ^{1}H RMN: 13,15, s, 1H; 9,2, s, 1H; 8,25, d, 1H; 8,17, s, 1H; 8,05, d, 1H; 7,97, d, 1H; 7,62, d, 1H; 7,4, m, 3H; 7,28, m, 2H, 4,6, s, 2H; 3,8, s, 3H; 1,35, s, 6H.

Ejemplo **158**: Metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-ciclopropilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato:



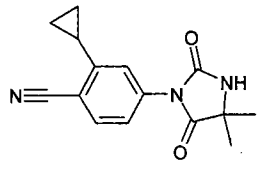
1) Preparación de 4-amino-2-ciclopropilbenzonitrilo (**158.3**):



Se añadieron 269 mg de acetato de paladio bajo una atmósfera de argón a una suspensión de 916 mg de 2-cloro-4-aminobenzonitrilo, 773 mg de ácido ciclopropilbórico, 5,094 g de fosfato de potasio y 673 mg de triciclohexilfosfina en una mezcla de 10,5 ml de tolueno y 1,74 ml de agua. La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con agua y acetato de etilo y se filtró, y el filtrado se extrajo tres veces con una mezcla de acetato de etilo con tolueno. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (método

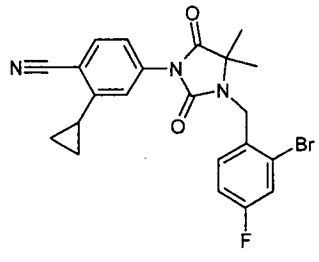
[PR1]) y produjo 4-amino-2-ciclopropilbenzonitrilo. ^{1}H RMN: 7,3, d, 1H; 6,4, d, 1H; 6,1, d, 1H; 4,0, s (ancho), 2H; 2,0, m, 1H; 1,0, m, 2H; 0,65, m, 2H.

2) Preparación de 2-ciclopropil-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (**158.1**):



El compuesto **158.1** se preparó mediante el procedimiento descrito para **1.1** por reacción de **158.3** con hidrocloruro de terc-butil 2-amino-2-metilpropionato y fosgeno (disolución en tolueno). Peso molecular 269,11 ($C_{15}H_{15}N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 1,43 min. [B]; MS (ESI): 270,18 (MH^+).

3) Preparación de 4-[3-(2-bromo-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-ciclopropilbenzonitrilo (**158.2**):



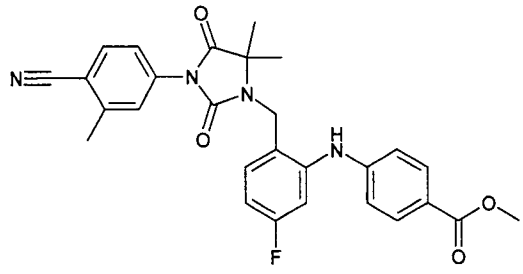
Bajo las condiciones descritas para la preparación de **1.2**, se hizo reaccionar el compuesto **158.1** con 2-bromo-1-bromometil-4-fluorobenceno y se produjo **158.2**. Peso molecular 455,06 ($C_{22}H_{19}BrFN_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,15 min. [B]; MS (ESI): 456,02 (MH^+).

4) Preparación de metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-ciclopropilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato (**158**):

La reacción posterior de **158.2** con metil 4-aminobenzoato se efectuó bajo las condiciones anteriormente descritas para la preparación del ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo **158** con un peso molecular de 526,20 ($C_{30}H_{27}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,19 min. [B]; MS (ESI): 527,28 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **194** (terc-butil 4-{2-[3-(4-ciano-3-ciclopropilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato se obtuvo en un modo análogo, por reacción de **158.2** con terc-butil 4-aminobenzoato. Peso molecular 568,24 ($C_{33}H_{33}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,49 min. [B]; MS (ESI): 513,26 (MH^+-C_4H_8).

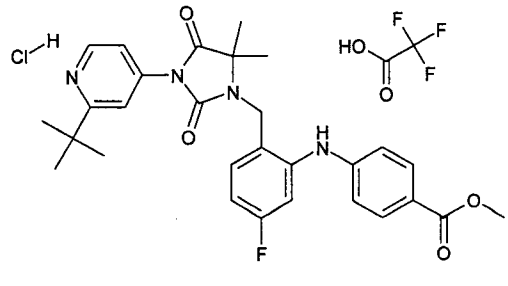
Ejemplo **160**: Metil 4-{2-[3-(4-ciano-3-metilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato:



En la síntesis del compuesto del ejemplo **160**, el procedimiento se realizó como en la preparación del compuesto del ejemplo **158**: se redujo 2-metil-4-nitrobenzonitrilo con ácido yodhídrico (análogamente al procedimiento para la síntesis del compuesto **63.4**) a 4-amino-2-metilbenzonitrilo (**160.3**; ^{1}H RMN: 7,3, d, 1H; 6,48, s, 1H; 6,42, d, 1H; 6,02, s, 2H; 227, s, 3H). La anilina **160.3** se convirtió con métodos estándar, usando hidrocloruro de terc-butil 2-amino-2-metilpropionato y fosgeno (disolución en tolueno) al compuesto **160.1** (4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il)-2-metilbenzonitrilo; ^{1}H RMN: 8,7, s, 1H; 7,88, d, 1H; 7,55, s, 1H; 7,44, d, 1H; 1,4, s, 3H), que a su vez reaccionó con 2-bromo-1-bromometil-4-fluorobenceno para proporcionar **160.2** (4-[3-(2-bromo-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-2-metilbenzonitrilo; peso molecular 429,04 ($C_{20}H_{17}BrFN_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,08 min. [B]; MS (ESI): 430,05 (MH^+)). La reacción de **160.2** con metil 4-aminobenzoato proporcionó el compuesto del título **160**. Peso molecular 500,18 ($C_{28}H_{25}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,14 min. [B]; MS (ESI): 501,23 (MH^+).

El compuesto del ejemplo **195** (terc-butil 4-{2-[3-(4-ciano-3-metilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato) se obtuvo en un modo análogo, haciendo reaccionar **160.2** con terc-butil 4-aminobenzoato. peso molecular 542,23 ($C_{31}H_{31}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,40 min. [B]; MS (ESI): 487,21 (MH^+- C_4H_8).

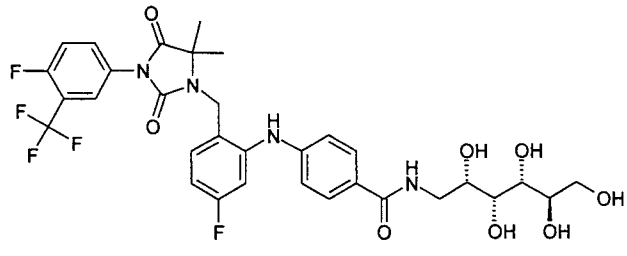
Ejemplo **167**: Metil 4-{2-[3-(2-terc-butilpiridin-4-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato · HCl · ácido trifluoroacético:



El compuesto del ejemplo **167** se obtuvo vía la secuencia de 2-terc-butilpiridin-4-ilamina → 3-(2-terc-butilpiridin-4-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona **167.1** (peso molecular 261,14 ($C_{14}H_{19}N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 0,91 min. [B]; MS (ESI): 262,19 (MH^+)) → 1-(2-bromo-4-fluorobencil)-3-(2-terc-butilpiridin-4-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona **167.2** (peso molecular 447,09 ($C_{21}H_{23}BrFN_3O_2$); tiempo de retención R_t = 1,59 min. [B]; MS (ESI): 448,07 (MH^+)) → metil 4-{2-[3-(2-terc-butilpiridin-4-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenil-amino}benzoato · HCl · ácido trifluoroacético **167** (base libre: peso molecular 518,23 ($C_{29}H_{31}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,68 min. [B]; MS (ESI): 519,18 (MH^+)).

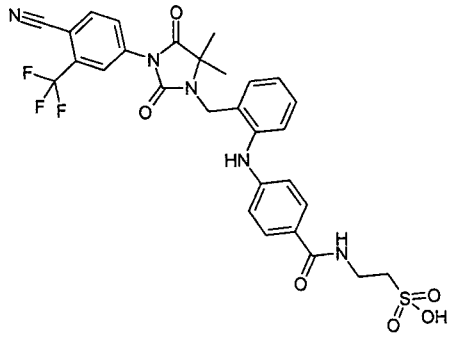
El compuesto del ejemplo **193**, el éster terc-butílico correspondiente al compuesto **167**, se preparó en un modo análogo, usando terc-butil 4-aminobenzoato. Peso molecular 560,27 ($C_{32}H_{37}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,94 min. [B]; MS (ESI): 561,35 (MH^+).

Ejemplo **170**: 4-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)benzamida:



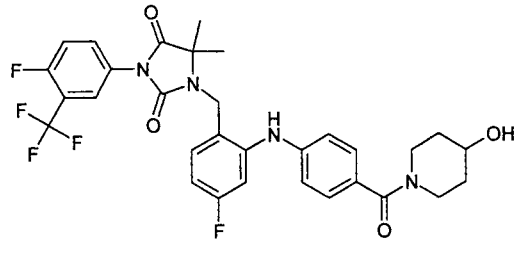
El compuesto del ejemplo **170** se preparó haciendo reaccionar **156** con hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol, etil-diisopropilamina y D-glucamina en dimetilformamida. Se obtuvo 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)benzamida; peso molecular 696,22 ($C_{32}H_{33}F_5N_4O_8$); tiempo de retención R_t = 1,86 min. [C]; MS (ESI): 697,33 (MH^+).

Ejemplo **164**: Ácido 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoilamino)etanosulfónico:



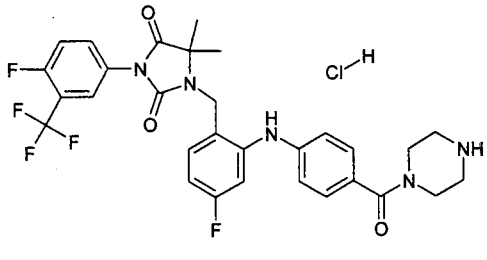
En un modo análogo, excepto que usando el compuesto del ejemplo **62** y taurina, se obtuvo el compuesto del ejemplo **164**, ácido 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoilamino)etanosulfónico (peso molecular 629,15 ($C_{29}H_{26}F_3N_5O_6S$); tiempo de retención R_t = 1,63 min. [B]; MS (ESI): 630,25 (MH^+)).

Ejemplo **171**: 1-{4-Fluoro-2-[4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino]bencil}-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona:



En un modo análogo y usando el compuesto del ejemplo **156** con piperidin-4-ol, se obtuvo el compuesto del ejemplo **171**, 1-{4-fluoro-2-[4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenilamino]bencil}-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (peso molecular 616,21 ($C_{31}H_{29}F_5N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,18 min. [C]; MS (ESI): 617,24 (MH^+)).

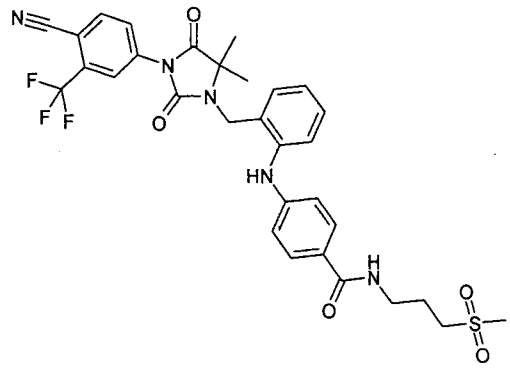
Ejemplo **172**: 1-{4-Fluoro-2-[4-(piperazina-1-carbonil)fenilamino]bencil}-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona, sal con ácido clorhídrico:



El compuesto del ejemplo **172** se preparó como se describió para **170**, con la diferencia que el componente de amina utilizado, en lugar de D-glucamina, fue piperazina, y la amida se convirtió posteriormente al hidrocloruro con ácido clorhídrico

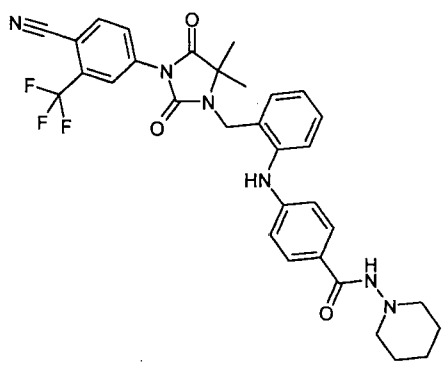
en dioxano. Peso molecular (base libre) 601,21 ($C_{30}H_{28}F_5N_5O_3$); tiempo de retención R_t = 1,71 min. [C]; MS (ESI): 602,25 (MH^+).

Ejemplo **173**: 4-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-(3-metanosulfonilpropil)benzamida:



En un modo análogo y usando el compuesto del ejemplo **62** y 3-metano-sulfonilpropilamina, se preparó el compuesto del ejemplo **173**, 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-(3-metanosulfonilpropil)benzamida (peso molecular 641,19 ($C_{31}H_{30}F_3N_5O_5S$); tiempo de retención R_t = 1,79 min. [B]; MS (ESI): 642,18 (MH^+)).

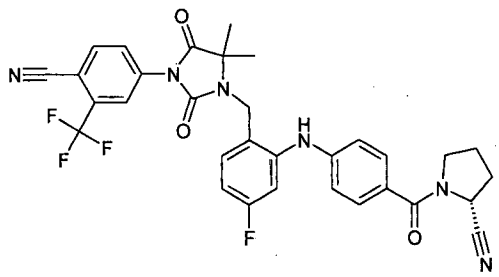
Ejemplo **174**: 4-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-N-piperidin-1-ilbenzamida:



Se disolvieron 100 mg del compuesto del ejemplo **62** en 2,5 ml de dimetilformamida y se mezclaron sucesivamente con 45,9 mg de hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 36,6 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 30,9 mg de etildiisopropilamina, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron 0,031 ml de N-aminopiperidina y la mezcla se agitó durante otras 6 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvo 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil-amino}-N-piperidin-1-

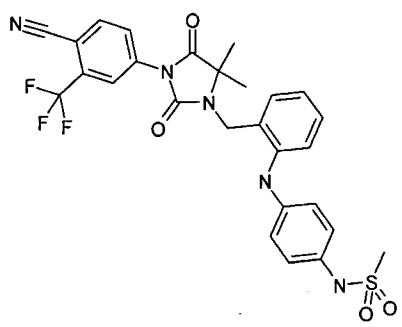
ilbenzamida; peso molecular 604,24 ($C_{32}H_{31}F_3N_6O_3$); tiempo de retención R_t = 1,60 min. [B]; MS (ESI): 605,24 (MH^+).

Ejemplo **237**: (R)-1-(4-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoil)pirrolidina-2-carbonitrilo:



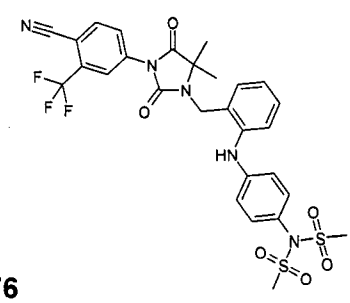
En un modo análogo, excepto que usando el compuesto del ejemplo **133** y (R)-pirrolidina-2-carbonitrilo, se preparó el compuesto del ejemplo **237**, (R)-1-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoil)pirrolidina-2-carbonitrilo (peso molecular 618,20 ($C_{32}H_{26}F_4N_6O_3$); tiempo de retención R_t = 2,01 min. [B]; MS (ESI): 619,22 (MH^+)).

Ejemplo **175**: N-(4-{2-[3-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)metanosulfonamida:



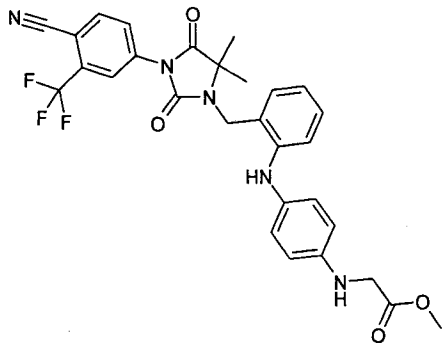
El compuesto del ejemplo **175** se obtuvo por reacción de **113** con cloruro de metanosulfonilo e hidrógenocarbonato sódico en acetonitrilo. Peso molecular 571,15 ($C_{27}H_{24}F_3N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,95 min. [B]; MS (ESI): 572,24 (MH^+).

Como otro producto de reacción, se obtuvo el compuesto del ejemplo



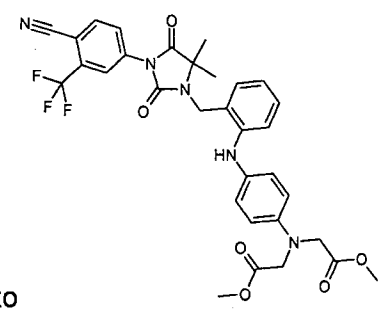
176. Peso molecular 649,12 ($C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S_2$); tiempo de retención R_t = 2,06 min. [B]; MS (ESI): 650,26 (MH^+).

Ejemplo **177**: Metil (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenilamino)acetato:



El compuesto del ejemplo **177** se obtuvo por reacción de **113** con metil bromo-acetato e hidrógenocarbonato sódico en acetonitrilo. Peso molecular 565,19 ($C_{29}H_{26}F_3N_5O_4$); tiempo de retención R_t = 1,96 min. [B]; MS (ESI): 566,29 (MH^+).

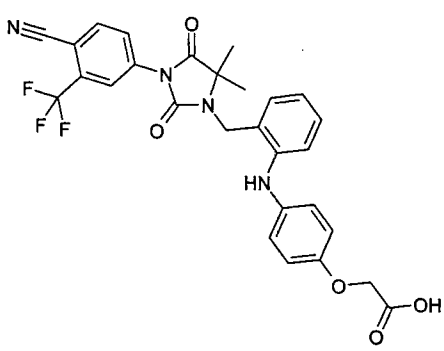
Como otro producto de reacción, se obtuvo el compuesto del ejemplo **178**, metil [(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il-



metil]fenilamino}fenil)metoxicarbonilmetilamino]acetato .

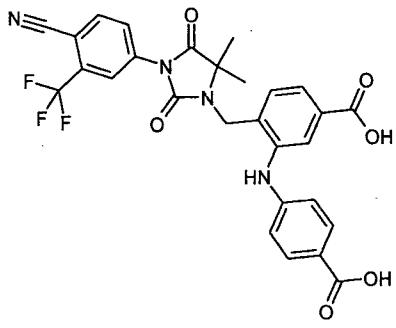
Peso molecular 637,21 ($C_{32}H_{30}F_3N_5O_6$); tiempo de retención R_t = 2,14 min. [B]; MS (ESI): 638,31 (MH^+).

Ejemplo **182**: Ácido (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenoxi)acético:

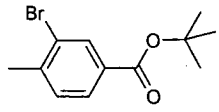


El compuesto del ejemplo **182** se obtuvo por reacción de **191** con ácido clorhídrico 4 N en dioxano. peso molecular 552,16 ($C_{28}H_{23}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 1,93 min. [B]; MS (ESI): 553,17 (MH^+).

Ejemplo **183**: Ácido 3-(4-carboxifenilamino)-4-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]benzoico:

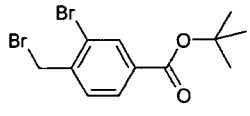


1) Preparación de terc-butil 3-bromo-4-metilbenzoato (**183.1**):



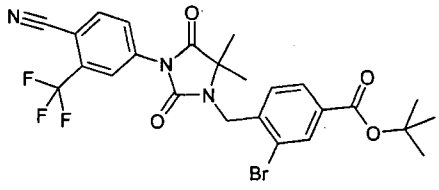
Se suspendieron 2 g de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico en 9,4 g de cloruro de tionilo y se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida, se absorbió en 20 ml de acetonitrilo, se mezcló con 887 mg de terc-butóxido de litio y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; n-heptano) y produjo terc-butil 3-bromo-4-metilbenzoato. ^{1}H RMN: 8,0, s, 1H; 7,8, d, 1H; 7,5, d, 1H; 2,4, s, 3H; 1,55, s, 9H.

2) Preparación de terc-butil 3-bromo-4-bromometilbenzoato (**183.2**):



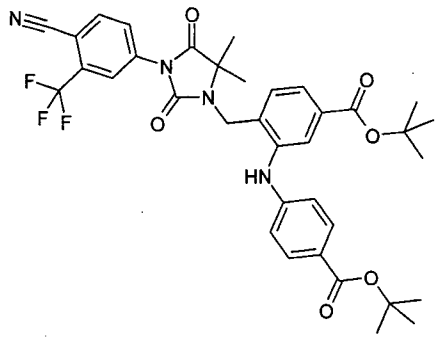
La bromación del radical libre del compuesto **183.1** con N-bromosuccinimida y peróxido de dibenzoílo en clorobenceno a 120°C produjo **183.2**, terc-butil 3-bromo-4-bromometilbenzoato. ^{1}H RMN: 8,06, s, 1H; 7,9, d, 1H; 7,75, d, 1H; 4,78, s, 2H; 1,55, s, 9H.

3) Preparación de terc-butil 3-bromo-4-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]benzoato (**183.3**):



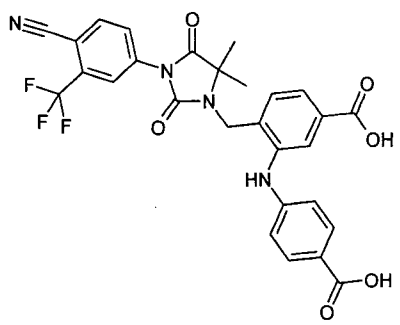
Bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto del Ejemplo **6.2,** se hizo reaccionar el compuesto **1.1** con **183.2** para dar **183.3**. ^{1}H RMN: 8,35, d,1H; 8,25, s, 1H; 8,1, d, 1H; 8,09, s, 1H; 7,88, d, 1H; 7,7, d, 2H; 4,69, s, 2H; 1,55, s, 9H; 1,43, s, 6H.

4) Preparación de terc-butil 3-(4-terc-butoxicarbonilfenilamino)-4-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]benzoato (**214**):



Bajo las condiciones anteriormente descritas para la preparación del compuesto **126**, se obtuvo **214** por reacción de **183.3** con terc-butil 4-aminobenzoato. Peso molecular 678,26 ($C_{36}H_{37}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 2,62 min. [B]; MS (ESI): 623,20 ($MH^+ - C_4H_8$).

5) Ácido 3-(4-carboxifenilamino)-4-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]benzoico **183**:



La escisión del éster de **214** para formar **183** ocurrió como se describió anteriormente para el Ejemplo **62**. **183**: peso molecular 566,14 ($C_{28}H_{21}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 1,69 min. [B]; MS (ESI): 567,17 (MH^+).

Los compuestos de los Ejemplos **185**, **220**, **187**, **188** y **189** se prepararon en una secuencia similar:

185: ácido 4-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-3-(4-trifluorometilfenilamino)benzoico (peso molecular 590,13 ($C_{28}H_{20}F_6N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,04 min. [B]; MS (ESI): 591,15 (MH^+) vía la secuencia de **183.3** □ terc-butil 4-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-

imidazolidin-1-ilmetil]-3-(4-trifluorometilfenilamino)benzoato (**215**, peso molecular 646,20 ($C_{32}H_{28}F_6N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,55 min. [B]; MS (ESI): 647,23 (MH^+)) □ **185**;

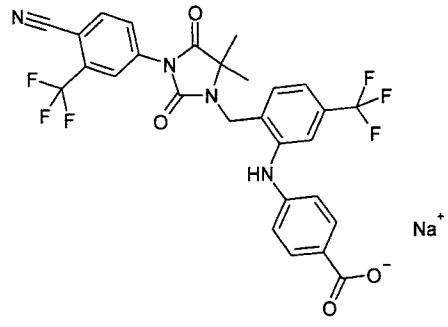
220: ácido 4-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-3-(4-fluorofenilamino)benzoico (peso molecular 540,14 ($C_{27}H_{20}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,95 min. [B]; MS (ESI): 541,15 (MH^+) vía la secuencia de **183.3** □ terc-butil 4-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-3-(4-fluorofenilamino)benzoato (**216**, peso molecular 596,20 ($C_{31}H_{28}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,46 min. [B]; MS (ESI): 597,19 (MH^+)) □ **220**;

187: ácido 4-(4-carboxifenilamino)-3-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]benzoico (peso molecular 566,14 ($C_{28}H_{21}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 1,68 min. [B]; MS (ESI): 567,17 (MH^+) vía la secuencia de **187.1** (terc-butil 4-bromo-3-metilbenzoato, ^{1}H RMN: 7,85, s, 1H; 7,72, d, 1H; 7,62, d, 1H; 2,4, s, 3H; 1,53, s, 9H) → **187.2** (terc-butil 4-bromo-3-bromometilbenzoato, ^{1}H RMN: 8,12, s, 1H; 7,8, d, 1H; 7,75, d, 1H; 4,8, s, 2H; 1,56, s, 9H) → **187.3** (terc-butil 4-bromo-3-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]benzoato, peso molecular 565,08 ($C_{25}H_{23}BrF_3N_3O_4$); tiempo de retención R_t = 3,03 min. [C]; MS (ESI): 566,14 (MH^+)) → **217** (terc-butil 4-(4-terc-butoxicarbonilfenilamino)-3-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]benzoato; Peso molecular 678,26 ($C_{36}H_{37}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 2,67 min. [B]; MS (ESI): 623,23 (MH^+ - C_4H_8)) → **187** (los compuestos **187.1**, **187.2**, **187.3** y **217** son isómeros de los compuestos **183.1**, **183.2**, **183.3** y **214**, y se prepararon mediante el procedimiento allí descrito);

188: ácido 3-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-4-(4-trifluorometilfenilamino)benzoico (peso molecular 590,13 ($C_{28}H_{20}F_6N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,09 min. [B]; MS (ESI): 591,17 (MH^+) vía la secuencia de **187.3** → terc-butil 3-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-4-(4-trifluorometilfenilamino)benzoato (**218**, (peso molecular 646,20 ($C_{32}H_{28}F_6N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,59 min. [B]; MS (ESI): 591,16 (MH^+ - C_4H_8)) → **188**;

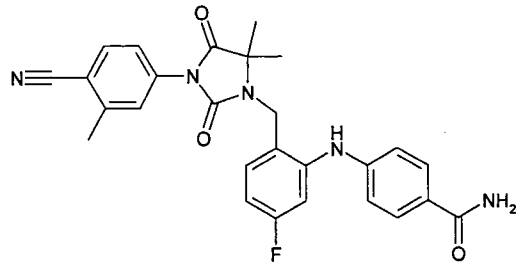
189: ácido 3-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluorofenilamino)benzoico (peso molecular 540,14 ($C_{27}H_{20}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 1,98 min. [B]; MS (ESI): 541,16 (MH^+) vía la secuencia de **187.3** → terc-butil 3-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluorofenilamino)benzoato (**219**, (peso molecular 596,20 ($C_{31}H_{28}F_4N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,49 min. [B]; MS (ESI): 541,16 (MH^+ - C_4H_8)) → **189**.

Ejemplo **184**: Sal de sodio del ácido 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-trifluorometilfenilamino}benzoico



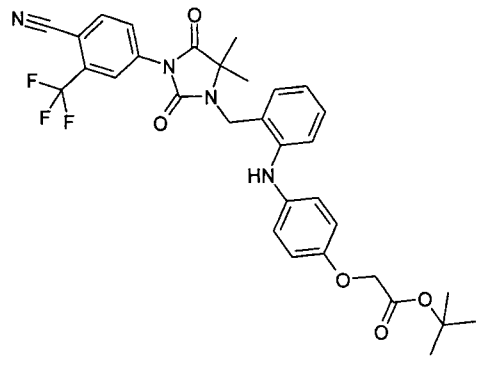
La sal del sodio del ácido **107** se obtuvo añadiendo hidrógenocarbonato de sodio sólido a una disolución del ácido en una mezcla de agua y acetonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El exceso de hidrógenocarbonato de sodio se eliminó añadiendo Amberlit ® IPR-64 forma H^+ (débilmente ácida). Después de la filtración a través de un filtro de jeringa y liofilización, se obtuvo **184**; ^{1}H RMN: 8,35, d,1H; 8,24, s, 1H; 8,1, d, 2H; 8,0, s, 1H; 7,79, d, 2H; 7,7, d, 1H; 7,44, s, 1H; 7,.26, 1H; 6,9, d,2H; 4,62, s, 2H; 1,42, s, 6H;

Ejemplo **190**: 4-{2-[3-(4-Ciano-3-metilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzamida:



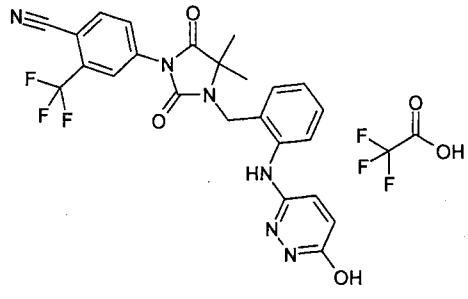
El compuesto del Ejemplo **190** se preparó como se describió para **170**, con la diferencia que el componente ácido utilizado fue el compuesto **166** y el componente de amina utilizado fue amoníaco (disolución acuosa concentrada). Peso molecular 485,18 ($C_{27}H_{24}FN_5O_3$); tiempo de retención R_t = 1,68 min. [B]; MS (ESI): 486,22 (MH^+).

Ejemplo **191**: terc-Butil (4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenoxi)acetato:



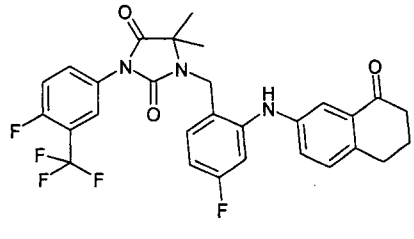
El compuesto del ejemplo **191** se obtuvo por reacción de **135** con bromoacetato de terc-butilo y carbonato de cesio en acetonitrilo. Peso molecular 608,22 ($C_{32}H_{31}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 3,04 min. [C]; MS (ESI): 609,25 (MH^+).

Ejemplo **198**: 4-{3-[2-(6-Hidroxipiridazin-3-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo · ácido trifluoroacético:



Se disolvieron 275 mg del compuesto del Ejemplo **179** en 10 ml de acetonitrilo seco, se mezclaron con 219 mg de yoduro de potasio y 169 □l de cloruro de trimetilsililo, y se calentó hasta 85°C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se mezcló con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se purificó por cromatografía (método [RP1]) y produjo 4-{3-[2-(6-hidroxi-piridazin-3-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo como la sal con ácido trifluoroacético. Peso molecular 496,14 ($C_{24}H_{19}F_3N_6O_3$); tiempo de retención R_t = 1,63 min. [C]; MS (ESI): 497,16 (MH^+).

Ejemplo **204**: 1-[4-Fluoro-2-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona:



1) Preparación de 1-(2-amino-4-fluorobencil)-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**204.2**):

Análogamente al procedimiento descrito para la preparación del compuesto **61.2**, se obtuvo **204.2** por reacción de **154.2** con benzofenona imina. Peso molecular 413,11 ($C_{19}H_{16}F_5N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,45 min. [C]; MS (ESI): 414,23 (MH^+).

2) Preparación de 1-[4-fluoro-2-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**204**):

La reacción de **204.2** con 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto del Ejemplo **61** produjo 1-[4-fluoro-2-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**204**). Peso molecular 557,17 ($C_{29}H_{24}F_5N_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,33 min. [B]; MS (ESI): 558,25 (MH^+).

Los compuestos del Ejemplo **205**, 1-[4-fluoro-2-(3-oxoindan-5-ilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (peso molecular 543,15 ($C_{28}H_{22}F_5N_3O_3$); tiempo de retención R_t = 2,09 min. [B]; MS (ESI): 544,24 (MH^+)),
del Ejemplo **206**, 1-[4-fluoro-2-(1-oxoindan-5-ilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluoro-metilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (peso molecular 543,15 ($C_{28}H_{22}F_5N_3O_3$); tiempo de retención R_t = 2,07 min. [B]; MS (ESI): 544,23 (MH^+)),
del Ejemplo **207**, 1-[2-(2,2-dimetil-4-oxocroman-6-ilamino)-4-fluorobencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (peso molecular 587,18 ($C_{30}H_{26}F_5N_3O_4$); tiempo de retención R_t = 2,38 min. [B]; MS (ESI): 588,25 (MH^+)),
del Ejemplo **213**, 1-[4-fluoro-2-(4-metanosulfonilfenilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (peso molecular 567,12 ($C_{26}H_{22}F_5N_3O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,00 min. [B]; MS (ESI): 568,10 (MH^+)),
del Ejemplo **222**, sal de HCl de 3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencenosulfonamida, peso molecular (base libre) 568,12 ($C_{25}H_{21}F_5N_4O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,39 min. [C]; MS (ESI): 569,41 (MH^+), preparado por hidrólisis del ácido clorhídrico de N-[1-dimetilaminometilideno]-3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencenosulfonamida (**222.1**, peso molecular 623,16 ($C_{28}H_{26}F_5N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,48 min. [C]; MS (ESI): 624,33 (MH^+)),
del Ejemplo **230**, 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-

dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencenosulfonamida, peso molecular 568,12 ($C_{25}H_{21}F_5N_4O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,88 min. [B]; MS (ESI): 569,31 (MH^+), preparado por hidrólisis del ácido clorhídrico de N-[1-dimetilaminometilideno]-4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-bencenosulfonamida (**230.1**, peso molecular 623,16 ($C_{28}H_{26}F_5N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,95 min. [B]; MS (ESI): 624,05 (MH^+)), del Ejemplo **239**, 1-[4-fluoro-2-(4-oxocroman-6-ilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona, peso molecular 559,15 ($C_{28}H_{22}F_5N_3O_4$); tiempo de retención R_t = 2,19 min. [B]; MS (ESI): 560,22 (MH^+) se obtuvieron bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto del Ejemplo **204** por reacción del compuesto **204.2** con

6-bromoindan-1-ona (para **205**),

5-bromoindan-1-ona (para **206**),

6-bromo-2,2-dimetilcroman-4-ona (para **207**),

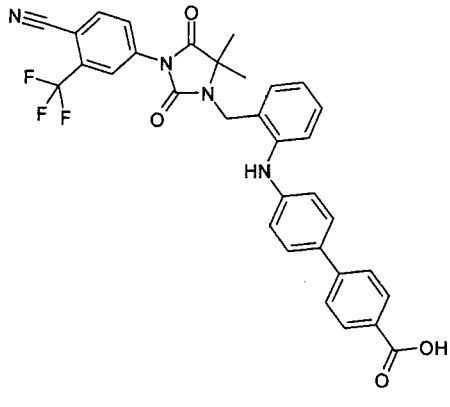
1-bromo-4-metanosulfonilbenceno (para **213**),

3-bromo-N-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida (preparado por reacción de 3-bromobencenosulfonamida con dimetilformamida dimetil acetal para **222.1** y **222**),

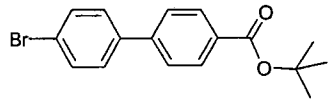
4-bromo-N-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida (preparado por reacción de 4-bromobencenosulfonamida con dimetilformamida dimetil acetal para **230.1** y **230**),

6-bromocroman-4-ona (para **239**, usando, como catalizador, dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II) y, como base, carbonato de cesio).

Ejemplo **210**: Ácido 4'-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bifenil-4-carboxílico:

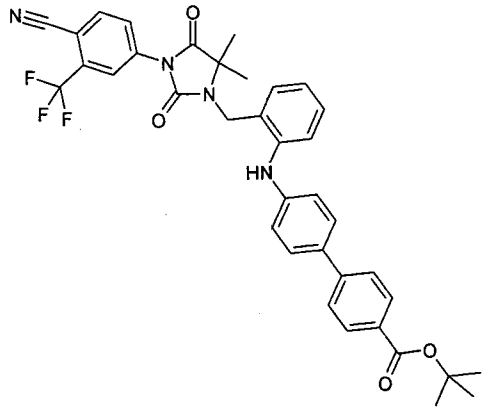


1) Preparación de terc-butil 4'-bromobifenil-4-carboxilato (**210.1**):



El compuesto **210.1** se preparó como se describió para la preparación de **183.1** a partir de ácido 4'-bromobifenil-4-carboxílico, cloruro de tionilo y terc-butóxido de litio. ^{1}H RMN: 7,99, d, 2H; 7,8, d, 2H; 7,7, s, 4H; 1,57, s, 9H.

2) Preparación de terc-butil 4'-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bifenil-4-carboxilato (**203**):

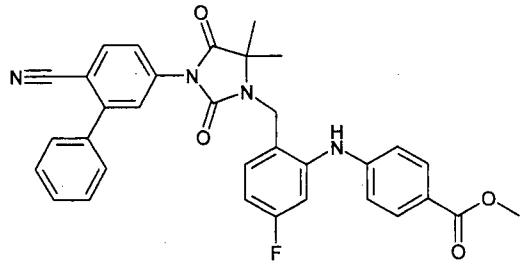


Bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto del Ejemplo **61,** se hizo reaccionar el compuesto **61.2** con **210.1** para dar **203**. Peso molecular 654,24 ($C_{37}H_{33}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 3,43 min. [C]; MS (ESI): 655,51 (MH^+).

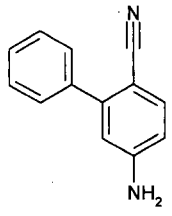
3) Preparación de ácido 4'-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bifenil-4-carboxílico (**210**):

El compuesto **210** se obtuvo por hidrólisis ácida del éster **203** (análogamente al método de la preparación **62**). Peso molecular 598,18 ($C_{33}H_{25}F_3N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,52 min. [B]; MS (ES^-): 597,10 ($M\text{-}H^+$).

Ejemplo **223**: Metil (4-{2-[4-{2-[3-(6-cianobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato:

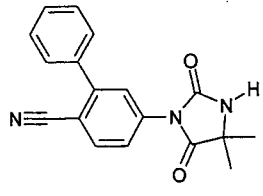


1) Preparación de 5-aminobifenil-2-carbonitrilo (**223.3**):



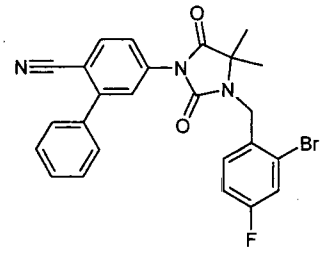
Se suspendieron 534 mg de ácido fenilbórico, 79 mg de acetato de paladio (II), 287 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 1,486 g de fosfato de potasio (K_3PO_4) y 305 mg de 2-cloro-4-aminobenzonitrilo en 7 ml de tolueno y se agitaron a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 12 h. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con agua y acetato de etilo, y se filtró. El filtrado se extrajo tres veces con una mezcla de acetato de etilo y tolueno. Las fases orgánicas se eliminaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. ^{1}H RMN: 7,52 – 7,42, m, 6H; 6,63, m, 2H; 6,25, s (ancho), 2H.

2) Preparación de 5-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)bifenil-2-carbonitrilo (**223.1**):



El compuesto **223.1** se preparó mediante el procedimiento descrito para **1.1** por reacción de **223.3** con hidrocloruro de terc-butil 2-amino-2-metilpropionato y fosgeno (disolución en tolueno). ^{1}H RMN: 8,73, s, 1H; 8,09, d, 1H; 7,75, s, 1H; 7,69, d, 1H; 7,62 – 7,5, m, 5H; 1,42, s, 6H;

3) Preparación de 5-[3-(2-bromo-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]bifenil-2-carbonitrilo (**223.2**):



Bajo las condiciones descritas para la preparación de **1.2**, se hizo reaccionar el compuesto **223.1** con 2-bromo-1-bromometil-4-fluorobenceno y se produjo **223.2**. Peso molecular 491,06 ($C_{25}H_{19}BrFN_3O_2$); tiempo de retención R_t = 2,68 min. [B]; MS (ESI): 492,31 (MH^+).

4) Preparación de metil (4-{2-[4-{2-[3-(6-cianobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato (**223**):

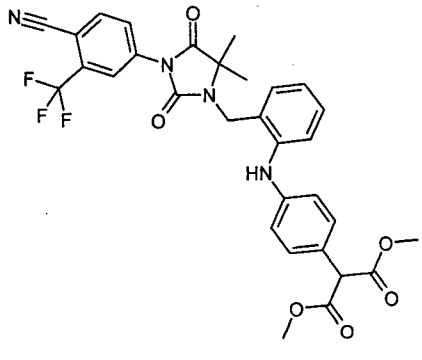
La reacción posterior de **223.2** con metil 4-aminobenzoato se efectuó bajo las condiciones anteriormente descritas para la preparación del Ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo **223** con un peso molecular de 562,20 ($C_{30}H_{27}F_4N_4O4$); tiempo de retención R_t = 2,87 min. [C]; MS (ESI): 563,29 (MH^+).

El compuesto del Ejemplo **225** (terc-butil 4-{2-[3-(6-cianobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato, peso molecular 604,24 ($C_{36}H_{33}FN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 3,22 min. [C]; MS (ESI): 605,36 (MH^+)), se obtuvo en un modo análogo a partir de **223.2** con terc-butil 4-aminobenzoato.

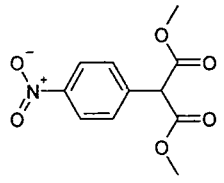
El compuesto del Ejemplo **224** (metil 4-{2-[3-(4'-cloro-6-cianobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato, peso molecular 596,16 ($C_{33}H_{26}ClFN_4O_4$); tiempo de retención R_t = 3,03 min. [C]; MS (ESI): 597,16 (MH^+)), se obtuvo en un modo análogo vía la secuencia de 5-amino-4'-clorobifenil-2-carbonitrilo (**224.3**, ^{1}H RMN: 7,59 – 7,49, m, 5H; 6,63, m, 2H; 6,3, s (ancho), 2H) → 4'-cloro-5-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)bifenil-2-carbonitrilo (**224.1**, ^{1}H RMN: 8,75, s, 1H; 8,09, d, 1H; 7,76, s, 1H; 7,7, d, 1H; 7,62, m,4H; 1,42, s, 6H) → 5-[3-(2-bromo-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-4'-clorobifenil-2-carbonitrilo (**224.2**, ^{1}H RMN: 8,12, d, 1H; 7,82, s, 1H; 7,78, d, 1H; 7,69 – 7,6, m, 6H; 7,28, t, 1H; 4,61, s, 2H; 1,4, s, 6H) □ **224**.

El compuesto del Ejemplo **226** (terc-butil 4-{2-[3-(4'-cloro-6-cianobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato, ^{1}H RMN: 8,39, s, 1H; 8,1, d, 1H; 7,8 – 7,52, m, 9H, 7,1, d, 1H; 6,94, m, 3H; 4,55, s, 2H; 1,51, s, 9H; 1,35, s, 6H) se obtuvo en un modo análogo a partir de **224.2** con terc-butil 4-aminobenzoato.

Ejemplo **229**: Dimetil 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)malonato:

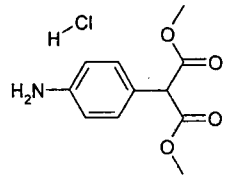


1) Preparación de dimetil 2-(4-nitrofenil)malonato (**229.1**):



Se disolvieron 2,0 g de dimetil malonato, 3,36 g de 1-bromo-4-nitrobenceno, 9,64 g de fosfato de potasio, 85 mg de acetato de paladio (II) y 394 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno bajo una atmósfera de argón en 25 ml de dioxano seco y se agitó a 90°C durante 8 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; n-heptano/15-35% acetato de etilo). Se obtuvo dimetil 2-(4-nitrofenil)malonato (**229.1**). Peso molecular 253,05 ($C_{11}H_{11}NO_6$); tiempo de retención R_t = 1,88 min. [B]; MS (ESI): 254,03 (MH^+).

2) Preparación de hidrocloruro de dimetil 2-(4-aminofenil)malonato (**229.2**):



Se hidrogenaron 349 mg del compuesto **229.1** en metanol con adición de paladio (10%) sobre carbono hasta que la captación de hidrógeno había finalizado. El producto bruto filtrado se purificó por cromatografía (método [RP1]). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se mezcló con ácido clorhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua, y la disolución se liofilizó. Se obtuvo el hidrocloruro de dimetil 2-(4-aminofenil)malonato **229.2**. Peso molecular 223,08 ($C_{11}H_{13}NO_4$); tiempo de retención R_t = 0,52 min. [B]; MS (ESI): 224,17 (MH^+).

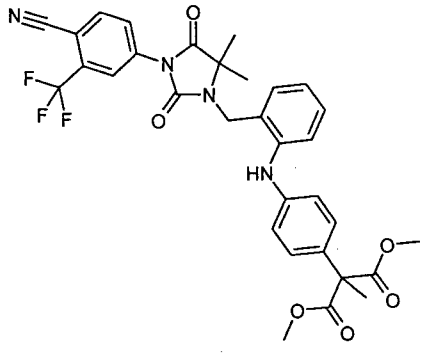
3) Preparación de dimetil 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)malonato (**229**):

Se obtuvo **229** haciendo reaccionar el compuesto **229.2** con el compuesto **1.2** bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto **1**. Peso molecular 608,18 ($C_{31}H_{27}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 2,14 min. [B]; MS (ESI): 609,13 (MH^+).

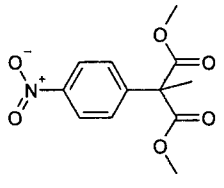
El correspondiente éster di-terc-butílico **235** se obtuvo vía la secuencia análoga de **235.1** (di-terc-butil 2-(4-nitrofenil)malonato; ^1H RMN: 8,24, d, 2H; 7,68, d, 2H; 4,97, s, 1H; 1,41, s, 18H) → **235.2** hidrocloruro de (di-terc-butil 2-(4-aminofenil)malonato;

peso molecular (base libre) 307,17 ($C_{17}H_{25}NO_4$); tiempo de retención R_t = 1,53 min. [C]; MS (ESI): 252,24 (MH^+ - C_4H_8)) → .**235** (di-terc-butil 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)malonato; peso molecular 692,28 ($C_{37}H_{39}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 2,59 min. [B]; MS (ESI): 637,22 (MH^+ - C_4H_8)).

Ejemplo **231**: Dimetil 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)-2-metilmalonato:

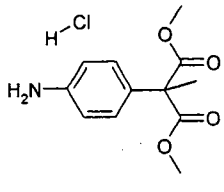


1) Preparación de dimetil 2-metil-2-(4-nitrofenil)malonato (**231.1**):



Se disolvieron 640 mg del compuesto **229.1** en 12 ml de tetrahidrofurano seco y se mezclaron con 138 mg de hidruro de sodio (60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se añadió gota a gota una disolución de 393 µl de yoduro de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano seco y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló cautelosamente con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; n-heptano/0-10% acetato de etilo). Se obtuvo dimetil 2-metil-2-(4-nitrofenil)malonato (**231.1**); ^{1}H RMN: 8,22, d, 2H; 7,61, d, 2H; 3,71, s, 6H; 1,82, s, 3H.

2) Preparación de hidrocloruro de dimetil 2-(4-aminofenil)-2-metilmalonato (**231.2**):



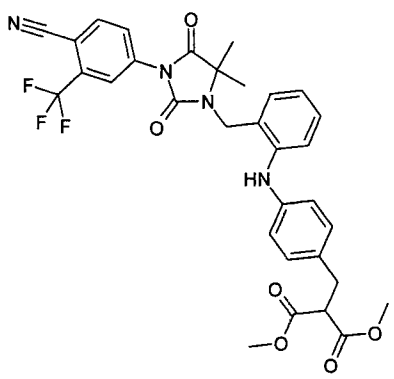
Se obtuvo **231.2** como se describió anteriormente para la preparación de **229.1**. Peso molecular 237,10 ($C_{12}H_{15}NO_4$); tiempo de retención R_t = 0,80 min. [C]; MS (ESI): 238,21 (MH^+).

3) Preparación de dimetil 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)-2-metilmalonato (**231**):

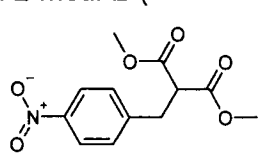
Se obtuvo **231** haciendo reaccionar el compuesto **231.2** con el compuesto **1.2** bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto **1**. Peso molecular 622,20 ($C_{32}H_{29}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 2,20 min. [B]; MS (ESI): 623,29 (MH^+).

El correspondiente éster di-terc-butílico **236** se obtuvo vía la secuencia análoga de **236.1** (di-terc-butil 2-metil-2-(4-nitrofenil)malonato; ^1H RMN: 8,22, d, 2H; 7,64, d, 2H; 1,71, s, 3H; 1,41, s, 18H) → **236.2** hidrocloruro de (di-terc-butil 2-(4-aminofenil)-2-metilmalonato; peso molecular (base libre) 321,19 ($C_{18}H_{27}NO_4$); tiempo de retención R_t = 1,61 min. [C]; MS (ESI): 322,21 (MH^+)) → **236** (di-terc-butil 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)-2-metilmalonato; peso molecular 706,29 ($C_{38}H_{41}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 2,66 min. [B]; MS (ESI): 707,38 (MH^+)).

Ejemplo **232**: Dimetil 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencil)malonato:

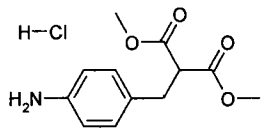


1) Preparación de dimetil 2-metil-2-(4-nitrofenil)malonato (**232.1**):



La alquilación de dimetil malonato con bromuro de 4-nitrobencilo bajo las condiciones anteriormente descritas para la preparación del compuesto **231.1** produjo dimetil 2-metil-2-(4-nitrofenil)malonato. Peso molecular 267,07 ($C_{12}H_{13}NO_6$); tiempo de retención R_t = 1,97 min. [B]; MS (ESI): 268,05 (MH^+).

2) Preparación de hidrocloruro de dimetil 2-(4-aminobencil)malonato (**232.2**):

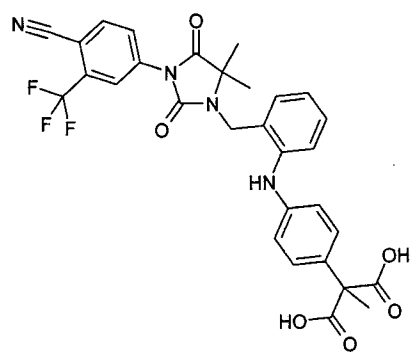


Se obtuvo **232.2** como se describió anteriormente para la preparación de **229.1**. Peso molecular 237,10 ($C_{12}H_{15}NO_4$); tiempo de retención R_t = 0,70 min. [C]; MS (ESI): 238,22 (MH^+).

3) Preparación de dimetil 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencil)malonato (**232**):

Se obtuvo **232** haciendo reaccionar el compuesto **232.2** con el compuesto **1.2** bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto **1**. Peso molecular 622,20 ($C_{32}H_{29}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 2,21 min. [B]; MS (ESI): 623,21 (MH^+).

Ejemplo **233**: Ácido 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)-2-metilmalónico:



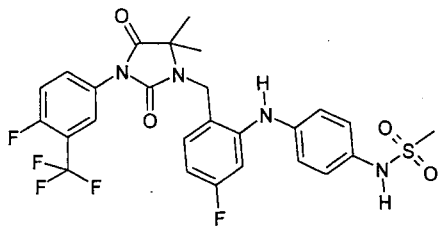
El éster **236** se preparó como se describió para la preparación del compuesto del Ejemplo **62**, mezclado con ácido clorhídrico en dioxano, y produjo el ácido **233**. Peso molecular 594,17 ($C_{30}H_{25}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 1,83 min. [B]; MS (ESI): 595,33 (MH^+).

El compuesto del Ejemplo **234** (ácido 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}bencil)malónico) se obtuvo en un modo análogo al compuesto **232**. ^1H RMN: ~ 12,85, s (muy ancho), 2H; 8,32, d, 1H; 8,22, s, 1H; 8,06, d, 1H; 7,55, s, 1H; 7,45, d,1H; 7,21, m, 2H; 7,08, d, 2H; 6,98, m,1H; 6,81, d, 2H; 4,59, s, 2H; 3,55 – 3,3, señal de agua ancha, 2,92, s (ancho), 2H; 1,38, s, 6H.

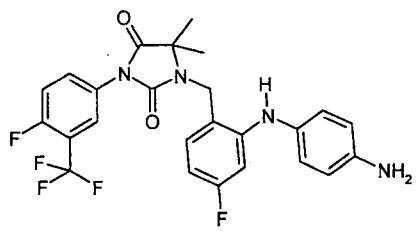
El compuesto del Ejemplo **238** (ácido 2-(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)malónico) se obtuvo en un

modo análogo a partir del compuesto **235**. Peso molecular 580,15 ($C_{29}H_{23}F_3N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 1,78 min. [B]; MS (ESI): 581,17 (MH^+). Como otro producto, se obtuvo el derivado de ácido fenilacético **92** (ácido(4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)acético).

Ejemplo **240**: N-(4-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)metanosulfonamida:



1) Preparación de 1-[2-(4-aminofenilamino)-4-fluorobencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**240.1**):

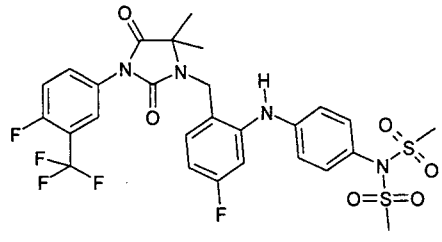


El compuesto **240.1** se preparó como el compuesto **113**, pero con la diferencia que, en lugar de la anilina **61.2**, la anilina **204.2** se hizo reaccionar con la base Schiff (4-bromofenil)[1-fenilmetilideno]amina. La hidrogenólisis subsiguiente produjo 1-[2-(4-aminofenilamino)-4-fluorobencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona. Peso molecular 504,15 ($C_{25}H_{21}F_5N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 1,81 min. [C]; MS (ESI): 505,15 (MH^+).

2) Preparación de N-(4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)metanosulfonamida (**240**):

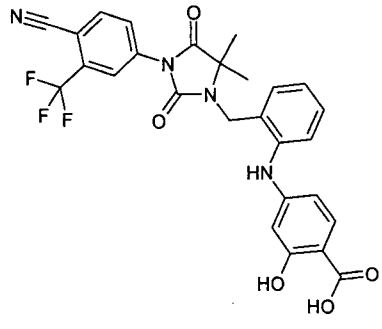
Se disolvieron 150 del compuesto **240.1** en 5 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 145 mg de carbonato de cesio y 41 mg de cloruro de metanosulfonilo. Posteriormente, la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h; al día siguiente, se añadieron otros 1,2 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó a 60°C durante otras 8 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (método [RP1]). Se obtuvo N-(4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}fenil)metanosulfonamida. Peso molecular 582,13 ($C_{26}H_{23}F_5N_4O_4S$); tiempo de retención R_t = 3,88 min. [C]; MS (ESI): 583,14 (MH^+).

Como un producto adicional, se obtuvo



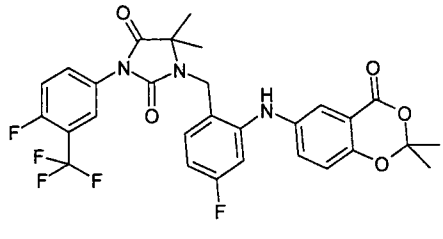
(**241**). Peso molecular 660,11 ($C_{27}H_{25}F_5N_4O_6S_2$); tiempo de retención R_t = 2,49 min. [B]; MS (ES-): 659,03 ($M-H^+$).

Ejemplo **243**: Ácido 4-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-hidroxibenzoico:

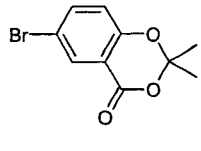


Se disolvieron 115 mg del compuesto del Ejemplo **199** en 1,5 ml de dioxano, se mezclaron con 0,5 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante cuatro días. Para procesamiento, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua y luego se liofilizó. Se obtuvo **243** con un peso molecular de 538,14 ($C_{27}H_{21}F_3N_4O_5$); tiempo de retención R_t = 1,96 min. [B]; MS (ESI): 539,12 (MH^+).

Ejemplo **244**: 1-[2-(2,2-Dimetil-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-6-ilamino)-4-fluorobencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona:



1) Preparación de 6-bromo-2,2-dimetilbenzo[1,3]dioxin-4-ona (**244.1**):

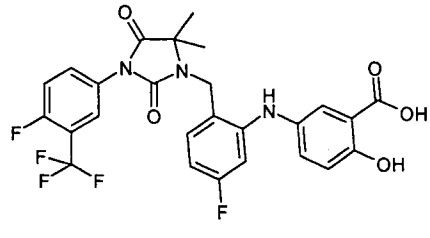


Se calentaron 5 g de ácido 5-bromosalicílico a reflujo con 6,7 g de acetona en una mezcla de 25 ml de ácido trifluoroacético con 5 ml de anhídrido trifluoroacético durante 5 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con disolución de hidrógenocarbonato sódico y se extrajo repetidamente con éter dietílico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; 9/1 n-heptano/acetato de etilo). Se obtuvo **244.1.** ^{1}H RMN: 7,98, s, 1H; 7,88, d, 1H; 7,13, d, 1H; 1,7, s, 6H.

2) Preparación de 1-[2-(2,2-dimetil-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-6-ilamino)-4-fluoro-bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**244**):

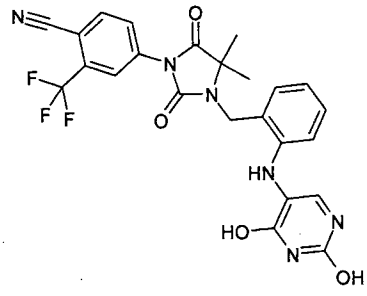
La reacción de **204.2** con 6-bromo-2,2-dimetilbenzo[1,3]dioxin-4-ona (**244.1**) bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto del Ejemplo **61** produjo 1-[2-(2,2-dimetil-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-6-ilamino)-4-fluorobencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**244**). Peso molecular 589,16 ($C_{29}H_{24}F_5N_3O_5$); tiempo de retención R_t = 2,32 min. [B]; MS (ESI): 590,17 (MH^+).

Ejemplo **245**: Ácido 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-hidroxibenzoico:



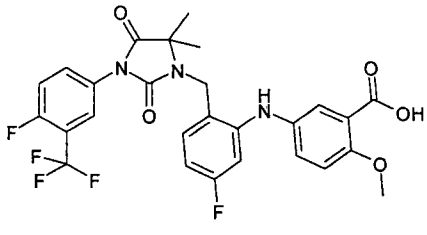
La hidrólisis del compuesto **244** al compuesto **245** se efectuó bajo las condiciones anteriormente descritas para la preparación de **243** a partir de **199**. Se obtuvo ácido 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino} -2-hidroxibenzoico (**245**). Peso molecular 549,13 ($C_{26}H_{20}F_5N_3O_5$); tiempo de retención R_t = 2,06 min. [B]; MS (ESI): 550,13 (MH^+).

Ejemplo **246**: 4-{3-[2-(2,4-Dihidroxipirimidin-5-ilamino)bencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-2-trifluorometilbenzonitrilo:



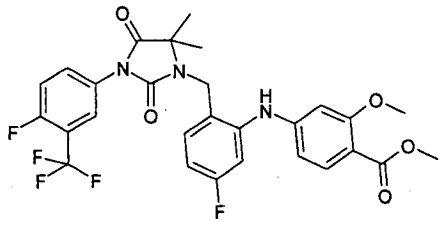
La hidrólisis ácida (ácido clorhídrico 4N en dioxano) del compuesto **208** produjo el compuesto **246**. Peso molecular 512,14 ($C_{24}H_{19}F_3N_6O_4$); tiempo de retención R_t = 1,62 min. [B]; MS (ESI): 513,11 (MH^+).

Ejemplo **248**: Ácido 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-metoxibenzoico:



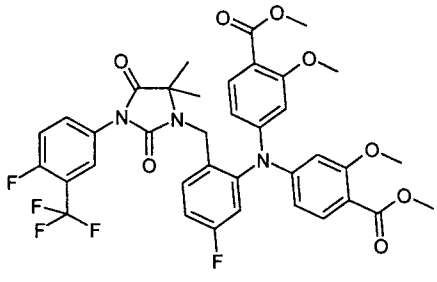
Se disolvieron 140 mg del éster **247** en 4 ml de tetrahidrofurano seco, se mezclaron con 311 mg de silanolato de potasio y luego se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Para procesamiento, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida; el residuo se absorbió con 10 ml de agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y la fase acuosa se extrajo agitando dos veces con 3/1 diclorometano/isopropanol. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con acetonitrilo y agua, y luego se liofilizó. Se obtuvo el ácido 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-metoxibenzoico (**248**). Peso molecular 563,14 ($C_{27}H_{22}F_5N_3O_5$); tiempo de retención R_t = 2,01 min. [B]; MS (ESI): 564,15 (MH^+).

Ejemplo **249**: Metil 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-metoxibenzoato:



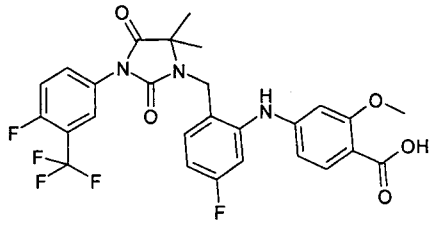
La reacción de **204.2** con metil 4-bromo-2-metoxibenzoato bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto del Ejemplo **61** produjo metil 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-metoxibenzoato (**249**). Peso molecular 577,16 ($C_{28}H_{24}F_5N_3O_5$); tiempo de retención R_t = 4,06 min. [D]; MS (ESI): 578,25 (MH^+).

Como un producto de reacción adicional, se obtuvo el compuesto

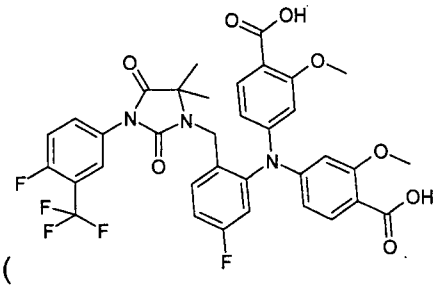


(**250**). Peso molecular 741,21 ($C_{37}H_{32}F_5N_3O_8$); tiempo de retención R_t = 4,25 min. [D]; MS (ESI): 578,25 (MH^+).

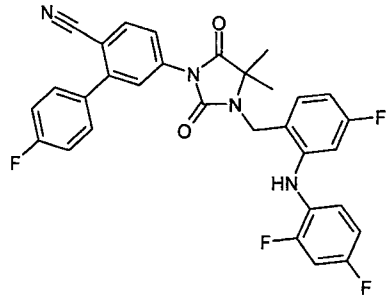
Ejemplo **252**: Ácido 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}-2-metoxibenzoico:



La reacción del éster **249** con silanolato de potasio en tetrahidrofurano, tal como se describió para la preparación de **248**, proporcionó el ácido carboxílico **252**. Peso molecular 563,14 ($C_{27}H_{22}F_5N_3O_5$); tiempo de retención R_t = 1,95 min. [B]; MS (ESI): 564,15 (MH^+).

En un modo análogo, se obtuvo **251** () a partir de **250**. Peso molecular 714,19 ($C_{35}H_{28}F_5N_3O_8$); tiempo de retención R_t = 1,88 min. [B]; MS (ESI): 714,19 (MH^+).

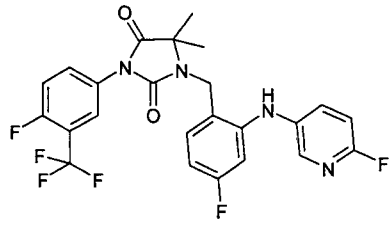
Ejemplo **253**: 5-{3-[2-(2,4-Difluorofenilamino)-4-fluorobencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-4'-fluorobifenil-2-carbonitrilo:



El compuesto del Ejemplo **253** (5-{3-[2-(2,4-difluorofenilamino)-4-fluorobencil]-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}-4'-fluorobifenil-2-carbonitrilo, peso molecular 558,16 ($C_{31}H_{22}F_4N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,38 min. [B]; MS (ESI): 559,15 (MH^+)) se obtuvo de manera similar a aquella descrita para la preparación del compuesto del Ejemplo **223** vía la secuencia de 4-amino-2-clorobenzonitrilo → 5-amino-4'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (**253.3**, ^{1}H RMN: 7,54 – 7,49, m, 3H; 7,31, t, 2H, 6,61, m, 2H; 6,25, s, 2H) → 5-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-4'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (**253.1**, ^{1}H RMN: 8,73, s, 1H; 8,09, d, 1H; 7,74, s, 1H; 7,65, m,3H; 7,41, m, 2H; 1,42, s, 6H) → 5-[3-(2-bromo-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-4'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (**253.2**, ^{1}H RMN: 8,1, d, 1H; 7,8, s, 1H; 7,75, d, 1H; 7,69 – 7,59, m, 4H; 7,41, t, 1H; 4,61, s, 2H; 1,4, s, 6H) → **253** (a partir de **253.2** por reacción con 2,4-difluorofenilamina).

El compuesto del Ejemplo **256** (terc-butil 4-{2-[3-(6-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoato, peso molecular 622,23 ($C_{36}H_{32}F_2N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,56 min. [B]; MS (ESI): 623,23 (MH^+)) se obtuvo en un modo análogo a partir de **253.2** con terc-butil 4-aminobenzoato.

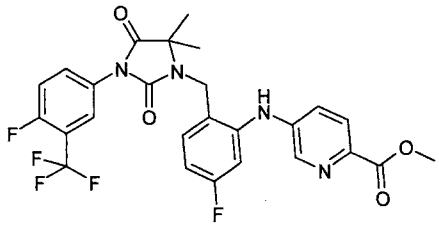
Ejemplo **254**: 1-[4-Fluoro-2-(6-fluoropiridin-3-ilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona:



La reacción de **204.2** con 5-bromo-2-fluoropiridina bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto del Ejemplo **61** proporcionó 1-[4-fluoro-2-(6-fluoro-piridin-3-ilamino)bencil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-

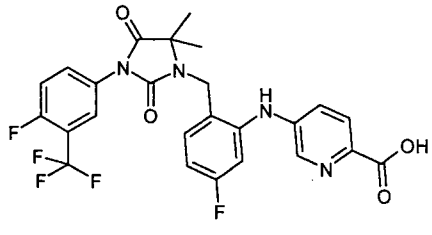
imidazolidina-2,4-diona (**254**). Peso molecular 508,13 ($C_{24}H_{18}F_6N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,95 min. [E]; MS (ESI): 509,12 (MH^+).

Ejemplo **255**: Metil 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}piridina-2-carboxilato:



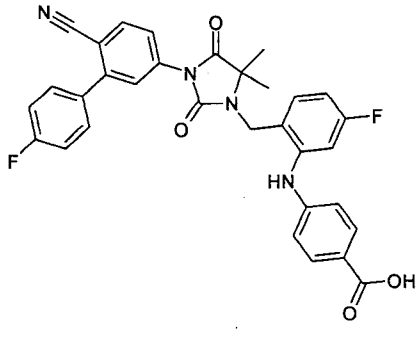
La reacción de **204.2** con metil 5-bromopiridina-2-carboxilato bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto del Ejemplo **61** proporcionó metil 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}piridina-2-carboxilato (**255**). Peso molecular 548,14 ($C_{26}H_{21}F_5N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,64 min. [C]; MS (ESI): 549,11 (MH^+).

Ejemplo **257**: Ácido 5-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}piridina-2-carboxílico:



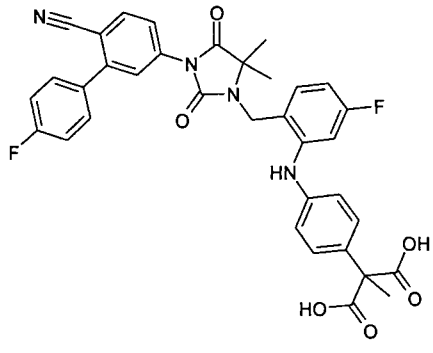
La reacción del éster **255** con silanolato de potasio en tetrahidrofurano, tal como se describió para la preparación de **248**, proporcionó el ácido carboxílico **257**. Peso molecular 534,13 ($C_{25}H_{19}F_5N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,32 min. [D]; MS (ESI): 535,16 (MH^+).

Ejemplo **258**: Ácido 4-{2-[3-(6-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}benzoico:



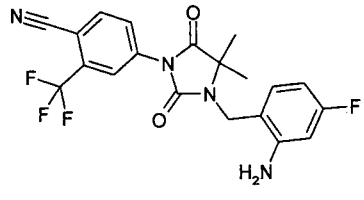
Se disolvieron 160 mg del compuesto del Ejemplo **256** en 3,2 ml de dioxano, se mezclaron con 1,6 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Para procesamiento, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua y luego se liofilizó. Se obtuvo **258** con un peso molecular de 566,17 ($C_{32}H_{24}F_2N_4O_4$); tiempo de retención R_t = 2,77 min. [C]; MS (ESI): 567,13 (MH^+).

Ejemplo **259**: Ácido 2-(4-{2-[3-(6-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}fenil)-2-metilmalónico:



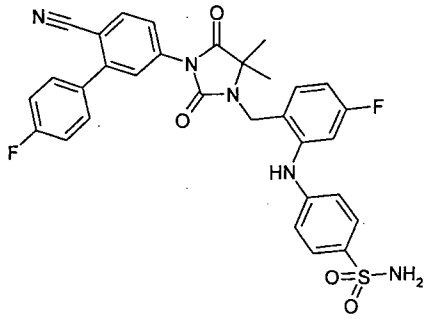
El compuesto del Ejemplo **259** se obtuvo tal como se describió para la preparación del Ejemplo **233**, obtenido vía el éster terc-butílico correspondiente. El éster di-terc-butílico **259.3** se obtuvo vía la secuencia de **236.1** (di-terc-butil 2-metil-2-(4-nitrofenil)-malonato; ^1H RMN: 8,22, d, 2H; 7,64, d, 2H; 1,71, s, 3H; 1,41, s, 18H) □ **236.2** hidrocloruro de (di-terc-butil 2-(4-aminofenil)-2-metilmalonato; peso molecular (base libre) 321,19 ($C_{18}H_{27}NO_4$); tiempo de retención R_t = 1,61 min. [C]; MS (ESI): 322,21 (MH^+)) □ **259.3** (di-terc-butil 2-(4-{2-[3-(6-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}fenil)-2-metilmalonato (por reacción con **253.3**)). La reacción del producto bruto con ácido clorhídrico 4N en dioxano produjo el compuesto **259**; peso molecular 638,19 ($C_{35}H_{28}F_2N_4O_6$); tiempo de retención R_t = 2,59 min. [D]; MS (ESI): 639,30 (MH^+).

Preparación de **260.1**: 4-[3-(2-Amino-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo:

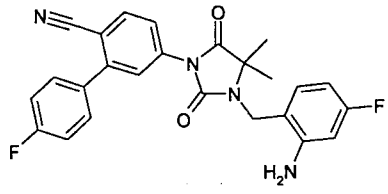


Análogamente al método descrito para la preparación de **61.2**, se hizo reaccionar **111.2** con benzofenona imina para dar **260.1**. Peso molecular 420,12 ($C_{20}H_{16}F_4N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,71 min. [E]; MS (ESI): 421,08 (MH^+).

Ejemplo **264**: 4-{2-[3-(6-Ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}bencenosulfonamida:

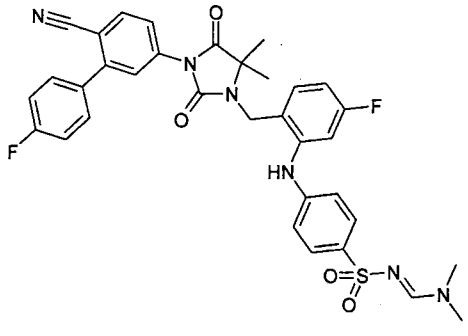


1) Preparación de 5-[3-(2-amino-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-4'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (**264.1**):



El compuesto **253.2** (5-[3-(2-bromo-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-4'-fluorobifenil-2-carbonitrilo) se hizo reaccionar como se describe para la preparación de **61.2**, con benzofenona imina, para obtener **264.1**. Peso molecular 446,15 ($C_{25}H_{20}F_2N_4O_2$); tiempo de retención R_t = 2,78 min. [E]; MS (ESI): 447,12 (MH^+).

2) Preparación de 4-{2-[3-(6-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}-N-[1-dimetilamino-metilideno]bencenosulfonamida (**264.2**):

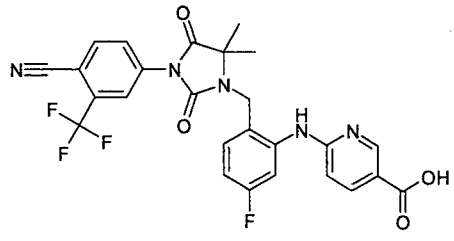


El compuesto **264.2** se obtuvo por el procedimiento descrito para la preparación de **68.4**, por reacción de **264.1** con **68.3**. Peso molecular 656,20 ($C_{34}H_{30}F_2N_6O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,73 min. [F]; MS (ESI): 657,15 (MH^+).

3) Preparación de 4-{2-[3-(6-ciano-4'-fluorobifenil-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}bencenosulfonamida (**264**):

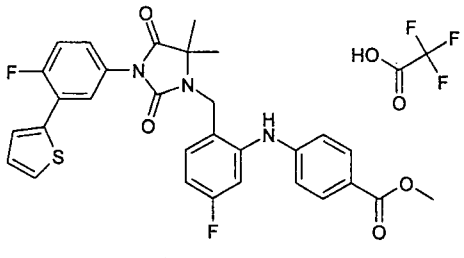
El compuesto **264** se obtuvo a partir de **264.2** por tratamiento (80°C) con ácido clorhídrico concentrado en dioxano. Peso molecular 601,15 ($C_{31}H_{25}F_2N_5O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,60 min. [E]; MS (ESI): 602,24 (MH^+).

Ejemplo **266**: Ácido 6-{2-[3-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-5-fluorofenilamino}nicotínico:

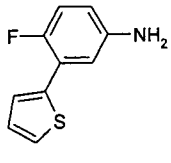


La reacción del éster **256** con silanolato de potasio en tetrahidrofurano, tal como se describió para la preparación de **248**, proporcionó el ácido carboxílico **266**. Peso molecular 541,13 ($C_{26}H_{19}F_4N_5O_4$); tiempo de retención R_t = 2,42 min. [E]; MS (ESI): 542,13 (MH^+).

Ejemplo **267**: Metil 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-tiofen-2-ilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato, sal con ácido trifluoroacético:



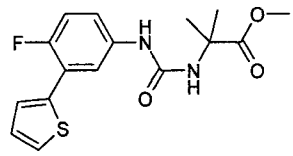
1) Preparación de 4-fluoro-3-tiofen-2-ilfenilamina (**267.4**).



Se añadieron 768 mg de ácido tiofen-2-bórico, 90 mg de acetato de paladio (II), 328 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 1,7 g de fosfato de potasio y 562 mg de 3-cloro-4-fluoroanilina a 8 ml de tolueno seco. La mezcla se agitó a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con agua y acetato de etilo y se filtró, y el filtrado se extrajo agitando tres veces con una mezcla de acetato de etilo y tolueno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión

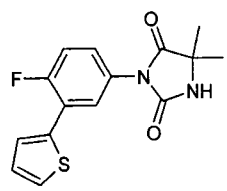
reducida. La purificación cromatográfica del residuo se efectuó por el método [RP1]. Se obtuvo 4-fluoro-3-tiofen-2-il-fenilamina (**267.4**). Peso molecular 193,03 ($C_{10}H_8FNS$); tiempo de retención R_t = 1,18 min. [B]; MS (ESI): 235,08 ($MH^+ + CH_3CN$).

2) Preparación de metil 2-[3-(4-fluoro-3-tiofen-2-ilfenil)ureido]-2-metil-propionato (**267.3**):



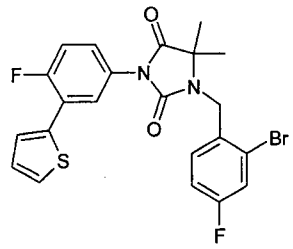
De acuerdo con el procedimiento "A'", se disolvieron 0,12 g de la sal del ácido trifluoroacético del compuesto **267.4** a temperatura ambiente en 5 ml de tetrahidrofurano seco, se mezclaron con 0,17 ml de trietilamina y luego gota a gota con una disolución de 0,10 g de metil isocianatometilpropionato en 2 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Para procesamiento, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se agitó con agua, se filtró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo metil 2-[3-(4-fluoro-3-tiofen-2-ilfenil)ureido]-2-metil-propionato (**267.3**). Peso molecular 336,39 ($C_{16}H_{17}FN_2O_3S$); tiempo de retención R_t = 1,46 min. [F]; MS (ESI): 337,05 (MH^+).

3) Preparación de 3-(4-fluoro-3-tiofen-2-ilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**267.2**):



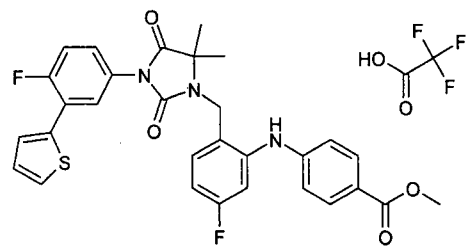
Se disolvieron 0,62 g del compuesto 267.3 a temperatura ambiente en 5 ml de tetrahidrofurano seco, se mezclaron con 0,62 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se absorbió en acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con éter diisopropílico, se filtró y se secó. Se obtuvo 3-(4-fluoro-3-tiofen-2-il-fenil)-5,5-dimetilimidazolidine-2,4-diona (**267.2**). Peso molecular 304,06 ($C_{15}H_{13}FN_2O_2S$); tiempo de retención R_t = 2,25 min. [E]; MS (ESI): 346,09 ($MH^+ + CH_3CN$).

4) Preparación de 1-(2-bromo-4-fluorobencil)-3-(4-fluoro-3-tiofen-2-ilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**267.1**):



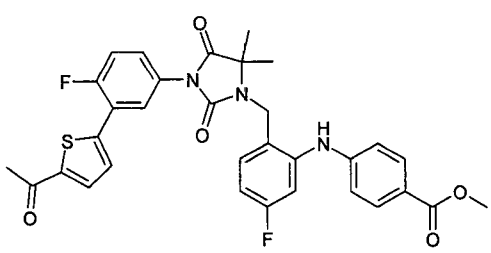
Bajo las condiciones descritas para la preparación de **1.2**, se hizo reaccionar el compuesto **267.2** con 2-bromo-1-bromometil-4-fluorobenceno y se produjo **267.1**. Peso molecular 490,01 ($C_{22}H_{17}BrF_2N_2O_2S$); tiempo de retención R_t = 3,05 min. [E]; MS (ESI): 493,08 (MH^+).

5) Preparación de metil 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-tiofen-2-ilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoato, sal con ácido trifluoroacético (**267**):



La reacción posterior de **267.1** con metil 4-aminobenzoato se efectuó bajo las condiciones anteriormente descritas para la preparación del Ejemplo **1**, etapa 3. Se obtuvo **267** con un peso molecular de 561,15 ($C_{30}H_{25}F_2N_3O_4S$); tiempo de retención R_t = 3,08 min. [E]; MS (ESI): 562,28 (MH^+).

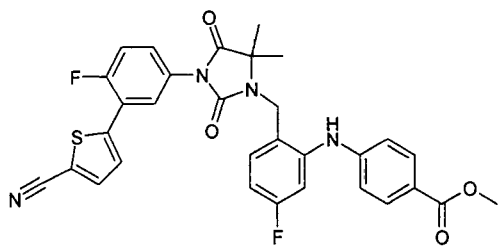
Ejemplo **268**: Metil 4-(2-{3-[3-(5-acetiltiofen-2-il)-4-fluorofenil]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil}-5-fluorofenilamino)benzoato:



El compuesto del Ejemplo **268**, (^{1}H RMN: 8,49, s, 1H; 8,01, d, 1H; 7,98, d, 1H; 7,82, d, 2H; 7,69, d, 1H; 7,6 – 7,47, m, 3H; 7,13, d, 1H; 6,98 – 6,2, m, 3H; 4,56, s, 2H; 3,8, s, 3H; 2,6, s, 3H; se obtuvo 1,38, s, 6H) en un modo similar a aquel descrito para la preparación del compuesto del Ejemplo **267**, vía la secuencia de 3-cloro-4-fluoroanilina → 1-[5-(5-amino-2-fluorofenil)tiofen-2-il]etanona (**268.4**, peso molecular 235,04 ($C_{12}H_{10}FNOS$); tiempo de retención R_t = 1,54 min. [B]; MS (ESI): 236,17 (MH^+)) → metil 2-{3-[3-(5-acetiltiofen-2-il)-4-fluorofenil]ureido}-2-metilpropionato (**268.3**, peso

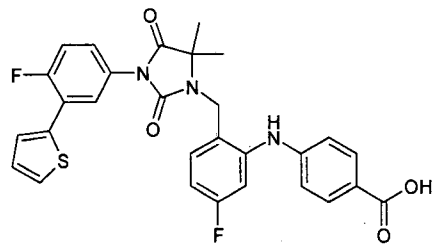
molecular 378,43 ($C_{18}H_{19}FN_2O_4S$); tiempo de retención R_t = 1,36 min. [F]; MS (ESI): 379,05 (MH^+)) → 3-[3-(5-acetiltiofen-2-il)-4-fluorofenil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**268.2**, peso molecular 346,07 ($C_{17}H_{15}FN_2O_3S$); tiempo de retención R_t = 2,08 min. [E]; MS (ESI): 347,18 (MH^+)) → 3-[3-(5-acetiltiofen-2-il)-4-fluorofenil]-1-(2-bromo-4-fluorobencil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (**268.1**, peso molecular 532,02 ($C_{24}H_{19}BrF_2N_2O_3S$); tiempo de retención R_t = 2,87 min. [E]; MS (ESI): 533,05/535,03 (MH^+)) → metil 4-(2-{3-[3-(5-acetiltiofen-2-il)-4-fluorofenil]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil}-5-fluorofenilamino)benzoato (**268**).

Ejemplo **269**: Metil 4-(2-{3-[3-(5-cianotiofen-2-il)-4-fluorofenil]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil}-5-fluorofenilamino)benzoato:



El compuesto del Ejemplo **269**, (peso molecular 586,14 ($C_{31}H_{24}F_2N_4O_4S$); tiempo de retención R_t = 3,02 min. [E]; MS (ESI): 587,17 (MH^+)) se obtuvo en un modo similar a aquel descrito para la preparación del compuesto del Ejemplo **267**, vía la secuencia de 3-cloro-4-fluoroanilina □ 5-(5-amino-2-fluorofenil)tiofeno-2-carbonitrilo (**269.4**, peso molecular 218,03 ($C_{11}H_7FN_2S$); tiempo de retención R_t = 1,74 min. [B]; MS (ESI): 260,19 (MH^+ + CH_3CN)) → metil 2-{3-[3-(5-cianotiofen-2-il)-4-fluorofenil]ureido}-2-metilpropionato (**269.3**, peso molecular 361,40 ($C_{17}H_{16}FN_3O_3S$); tiempo de retención R_t = 1,38 min. [F]; MS (ESI): 362,05 (MH^+)) → 5-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenil]tiofeno-2-carbonitrilo (**269.2**, peso molecular 329,06 ($C_{16}H_{12}FN_3O_2S$); tiempo de retención R_t = 2,17 min. [E]; MS (ESI): 659,31 (2M + H^+)) → 5-{5-[3-(2-bromo-4-fluorobencil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-fluorofenil}tiofeno-2-carbonitrilo (**269.1**, ^1H RMN: 8,1 – 8,01, m, 2H; 7,77, d, 1H; 7,66 – 758, m, 4H; 7,29, m, 1H; 4,61, s, 2H; 1,41, s, 6H) → metil 4-(2-{3-[3-(5-cianotiofen-2-il)-4-fluorofenil]-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil}-5-fluorofenilamino)benzoato (**269**).

Ejemplo **270**: Ácido 4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-tiofen-2-ilfenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenilamino}benzoico:



La reacción del éster **267** con silanolato de potasio en tetrahidrofurano, tal como se describió para la preparación de **248**, proporcionó el ácido carboxílico **270**. Peso molecular 547,13 ($C_{29}H_{23}F_2N_3O_4S$); tiempo de retención R_t = 2,69 min. [E]; MS (ESI): 548,22 (MH^+).

Ensayos farmacológicos:

Ensayos *in vitro*:

Ensayos funcionales *in vitro* con células recombinantes:

Los ensayos funcionales se realizaron con la técnica FLIPR ("Lectora de Placas de Imágenes Fluorométricas", Molecular Devices Corp.).

Con este fin, se determinaron los cambios inducidos por ligando en la concentración intracelular de Ca^{2+} en células HEK293 recombinantes, que expresaban tanto el receptor canabinoide (CB1 o CB2) como la proteína G Galpha16. Para los estudios, se sembraron células en placas de microtitulación de 96 pocillos (60 000 células/pocillo) y se dejaron desarrollar durante la noche. El medio se retiró y las células se incubaron en tampón que contenía el colorante fluorescente Fluo-4. Después de esta carga con colorante, las células se lavaron, se añadió sustancia de ensayo en tampón, la mezcla se incubó durante 20 minutos, se añadió un agonista del receptor canabinoide conocido como agonista de referencia en tampón y se midieron los cambios en la concentración de Ca^{2+} intracelular en la unidad FLIPR.

Los resultados se presentaron como el cambio en porcentaje relativo al control (0%: experimento análogo sin la sustancia de ensayo y sin el agonista de referencia, es decir, únicamente con tampón; 100%: experimento análogo sin la sustancia de ensayo, pero con el agonista de referencia en exceso), y se utilizaron para calcular las curvas de dosis/acción, y se determinaron los valores CI_{50}.

Resultados:

Los valores del ensayo funcional según lo comparado con el receptor canabinoide 1 incluyendo selectividades ilustrativas en comparación con el receptor canabinoide 2 receptor se pueden tomar de la siguiente tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo No.	hCB1R: FLIPR; CI_{50} [nM]	hCB2R: FLIPR; CI_{50} [nM]
1	10	>10000
2	11	>10000
3	22	
4	4	
5	44	>10000
11	0,7	>10000
14	108	
20	21	
21	10	
22	46	
30	208	>10000
33	4	
35	15	
36	11	>10000
37	21	
38	70	
39	69	
40	30	
41	28	
42	12	>10000
43	77	
44	7	
55	10	
56	8	>10000
57	36	>10000
60	2	>10000
64	16	>10000
65	145	
66	25	>10000
67	1	>10000

Ejemplo No.	hCB1R: FLIPR; CI_{50} [nM]	hCB2R: FLIPR; CI_{50} [nM]
68	44	
72	24	
73	7	>10000
74	4	>10000
75	49	>10000
78	4	>10000
80	33	
81	144	>10000
82	52	>10000
83	9	>10000
85	7	>10000
90	39	>10000
91	30	>10000
92	137	>10000
95	31	
97	7	>10000
104	15	
105	49	
106	12	
107	112	
113	4	
125	110	
127	7	
130	32	
131	15	
133	10	
135	1	
136	5	>10000
137		>10000
138	4	>10000
140		>10000

Ejemplo No.	hCB1R: FLIPR; CI_{50} [nM]	hCB2R: FLIPR; CI_{50} [nM]
142		>10000
143	13	>10000
144		>10000
145	14	
148	11	
154	8	
156	10	
158	9	
159	2	
164	137	
166	76	
169	9	
175	9	
177	1	
178	4	
180	1	
181	8	
190	76	
197	19	
198	23	
200	8	
201	5	
204	46	
205	17	
206	24	
208	13	
209	62	
213	117	
221	10	
227	16	
228	61	

Ejemplo No.	hCB1R: FLIPR; CI_{50} [nM]	hCB2R: FLIPR; CI_{50} [nM]
232	112	
233	22	
238	10	
239	103	
240	11	
243	99	
246	7	
253	29	
254	2	
255	28	
258	31	

Unión al receptor CB1:

Compuestos de ensayo: Los compuestos (3 µl, 10 mM, 100% DMSO), se introdujeron con pipeta a placas de microtitulación PP de 96 pocillos, se diluyeron con 27 µl de 100% DMSO (dimetilsulfóxido). Procediendo a partir de esta disolución, se realizaron otras etapas de dilución triples transfiriendo 10 µl en cada caso a una nueva placa de microtitulación PP y añadiendo otros 20 µl de 100% DMSO. En cada caso, se transfirieron 6 µl de estas disoluciones a nuevas placas de microtitulación de 96 pocillos y conformaron un volumen de tampón de ensayo de 144 µl. Las concentraciones finales estuvieron en el intervalo de 10 µM a 0,005 µM.

Control negativo: Se añadió AM 251, disuelto en tampón de ensayo con 1% DMSO, a la serie de dilución en las placas de microtitulación como control. La concentración final fue de 1 µM.

Control blanco: se añadió tampón de ensayo con 1% DMSO a la serie de dilución de las placas de microtitulación como control blanco.

Sumario de los parámetros del ensayo:

Volumen de ensayo		200 µl
Receptor	CHO-K1/ proteína canabinoide CB1	2 µg / pocillo

Ligando	[^{3}H]-SR141716A	0,5 nM 0,0195 µCi / pocillo
Iones	Tris-HCl	50 mM, pH 7,4
	$MgCl_2$	5 mM
	EDTA	2,5 mM
	BSA (libre de ácido graso)	0,2%
Unión no específica	AM 251	1 µM
Compuesto	en 1% DMSO	10 µM a 0,0050 µM

Análisis de los datos:

Control alto: Unión ^{3}H sin adición del compuesto

Control bajo: Unión de ^{3}H en presencia de 1 µM AM 251

Los valores se calcularon usando los datos en bruto corregidos.

Inhibición de unión del ligando (%) $= 100 * \left(1 - \frac{(muestra - control\ bajo)}{(control\ alto - control\ bajo)}\right)$

Los valores exhibidos se obtuvieron como valores promedio de una determinación doble. Los valores CI_{50} se calcularon a partir de las mediciones con el programa Xlfit, fórmula 205. Los valores Ki se obtuvieron a partir del CI_{50} y los valores Kd utilizando la ecuación Cheng-Prusoff:

$$Ki = \frac{IC50}{1 + \frac{C}{Kd}}$$

(C= concentración del radioligando)

Bibliografía: Cheng, Y.-C. y Prusoff, W.H. (1973) Biochem. Pharmacol 22, 3099-3108

Resultados: Valores K_i de los compuestos del ejemplo; Tabla 2:

Ejemplo No.	hCB1R; unión K_i [nM]
1	13
5	7
6	21
7	15

Ejemplo No.	hCB1R; unión K_i [nM]
8	15
9	13
10	24
11	1
12	0,9
13	0,9
15	2
16	2
17	3
18	5
19	5
23	10
24	11
25	6
26	39
27	17
28	87
29	107
32	3
34	14
42	1
50	11
51	2
52	3
53	2
55	8
56	3
60	1
61	19
62	16
63	9

Ejemplo No.	hCB1R; unión K_i [nM]
64	5
66	7
67	1
68	16
69	113
70	27
110	5
111	1
112	1
120	5
126	23
128	2
129	10
132	6
134	4
137	51
140	26
142	3
144	19
149	6
151	155
153	20
157	5
160	3
161	8
165	16
167	7
170	113
171	120
172	8
173	34

Ejemplo No.	hCB1R; unión K_i [nM]
174	144
176	130
179	16
223	4
224	6
227	36

Se puede observar a partir de los datos del ensayo que los compuestos de la invención de la fórmula I actúan como antagonistas de CB1R y son, por lo tanto, muy adecuados para tratar el síndrome metabólico, la diabetes tipo II y la obesidad.

Ensayos *in vivo*:

"Consumo de leche en ratones"

El ensayo se utiliza para estudiar la potencia anorexigénica de las sustancias de ensayo. Se usan ratones NMRI hembra, con un peso de 25-35 g. Los ratones se habitúan a las condiciones de alojamiento durante por lo menos una semana y a la leche condensada provista durante 2 días.

Se les quita la alimentación a los ratones durante 24 horas, pero tienen acceso constante a agua. El día del experimento, los animales se colocan en jaulas individuales; las tapas de las jaulas pueden albergar pipetas rellenas con leche. Las sustancias de ensayo se administran oral, intraperitoneal o subcutáneamente. Después de la administración, los ratones se colocan en sus jaulas y reciben acceso a la leche 30 min más tarde. El consumo de leche se lee cada 30 min durante 7 horas; al mismo tiempo, se observan los cambios obvios en el comportamiento de los animales.

"Antagonización de hipotermia mediada por CB1"

El ensayo se usó para medir la potencia de los antagonistas del receptor canabinoide CB1 (CB1). Lo que se mide es el grado al que los antagonistas de CB1 que se han de ensayar son capaces de prevenir o antagonizar la hipotermia inducida por un agonista de CB1.

Se usan ratones NMRI hembra, con un peso de 25-35 g. Los ratones se habitúan a las condiciones de alojamiento durante por lo menos una semana.

A los 0 min, los animales se tratan oral, intravenosa o intraperitoneal con el antagonista CB1 que se ha de ensayar. 30 min más tarde, el agonista de CB1

CP55.940, 1,25 mg/kg, se administra a los ratones en forma intraperitoneal. Esto produce una disminución de la temperatura corporal de 5-6°C al cabo de 30 min. La temperatura corporal se mide rectalmente durante el primer tiempo, 30 min antes de la administración de la sustancia de ensayo y luego cada 30 min después de la administración, si corresponde inmediatamente antes de la administración de la sustancia, durante 4 horas.

La potencia de las sustancias de ensayo se describe como la disminución en porcentaje del área bajo la curva de temperatura-tiempo de los animales tratados exclusivamente con el antagonista de CB1.

"Movilidad intestinal en ratones"

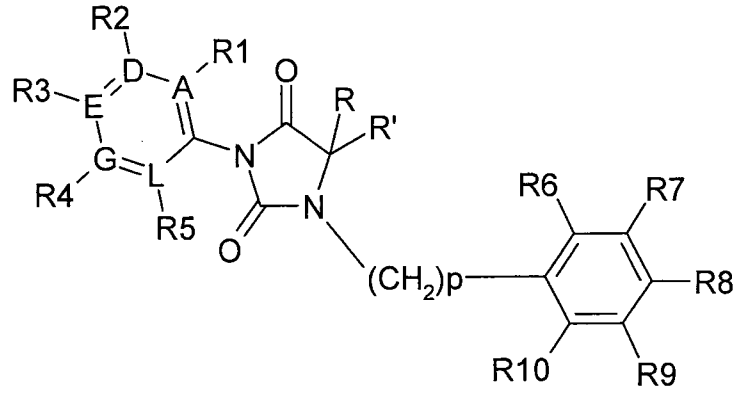
El método sirve en primer lugar para estudiar la influencia de las sustancias de ensayo propiamente dichas sobre la movilidad del intestino delgado y, en segundo lugar, para estudiar a qué grado los efectos específicamente inducidos en la movilidad del intestino delgado pueden prevenirse o antagonizarse, por ejemplo la demora en el pasaje intestinal por el agonista del canabinoide CB1, CP55.940.

Se usan ratones NMRI hembra, con un peso de 25-35 g. Los ratones se habitúan a las condiciones de alojamiento durante por lo menos una semana.

Se les quita la alimentación a los ratones durante 24 horas, pero tienen acceso constante a agua. Las sustancias de ensayo se administran por vía oral, intravenosa, subcutánea, pero no intraperitoneal. Si se ha de antagonizar un efecto específico, la sustancia de ensayo se administra 30-120 min antes del efector específico. 30 min después de esta administración, se introduce una cantidad definida de una carga no calórica teñida en el estómago por gavaje. Después de otros 30 min (la carga teñida tiene aproximadamente 80% del intestino delgado lleno en este punto), los animales se sacrifican y se diseca el intestino delgado. La movilidad intestinal se describe como el pasaje de la carga teñida en comparación con la longitud total del intestino delgado en porcentaje. Un efecto del tratamiento se describe como la diferencia de este pasaje con el control vehículo, asimismo en porcentaje.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

en la que

R, R' son cada uno independientemente H, alquilo (C_1-C_6), donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con halógeno, O-R14, $S(O)_m$-R12 o NR13R15;

o R y R' juntos forman un anillo que tiene tres a ocho átomos de carbono, donde un átomo de carbono puede estar reemplazado con O, $S(O)_m$, NR13 o NR15;

m es 0, 1, 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4;

p es 1, 2, 3, 4, 5;

q es 1, 2, 3, 4;

r es 2, 3, 4, 5, 6;

v es 0, 1, 2, 3, 4;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

R1, R2, R3, R4, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-[cicloalquenilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[bicicloalquenilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], adamantan-1-ilo, adamantan-2-ilo, $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, OCF_3, O-R11, NR13R15, NH-CN, $S(O)_m$-R12, SO_2-NH_2, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NH-CO-NHR12, SO_2-NH-CO-R16, SO_2-NH-[alquilo (C_1-C_8)], SO_2-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-NH-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-NH-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-R16, SF_5, CO-O[alquilo (C_1-C_8)], CO-O[(C_3-C_8)-cicloalquilo], CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, CO-O-$(CH_2)_n$-arilo, CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, CO-NH_2, CO-NH-CN, CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)],

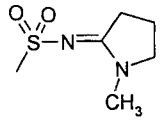
$CO\text{-}NH\text{-}(CH_2)_r\text{-}OH$, $CO\text{-}N[\text{alquilo } (C_1\text{-}C_8)]_2$, $CO\text{-}NH\text{-}[\text{cicloalquilo } (C_3\text{-}C_8)]$, $CO\text{-}N[\text{cicloalquilo } (C_3\text{-}C_8)]_2$, $C(=NH)\text{-}O\text{-}[\text{alquilo } (C_1\text{-}C_6)]$, $C(=NH)\text{-}NH_2$, $C(=NH)\text{-}NHOH$, $C(=NH)\text{-}[NHO\text{-alquilo } (C_1\text{-}C_6)]$, $C(=NH)\text{-}NR12R13$, $C(=NH)\text{-}R16$, $C(=NR13)\text{-}NR12R13$, $CO\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}R16$, $CO\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}NHR12$, $CO\text{-}R16$, $COOH$, $CO\text{-alquilo } (C_1\text{-}C_8)$, $CO\text{-cicloalquilo } (C_3\text{-}C_8)$, $CO\text{-}(CH_2)_n\text{-}[\text{bicicloalquilo } (C_7\text{-}C_{12})]$, $CO\text{-}(CH_2)_n\text{-}[\text{tricicloalquilo } (C_7\text{-}C_{12})]$, CO-arilo, CO-heteroarilo, CH(OH)-arilo, CH(OH)-heteroarilo, $CH[O\text{-alquil } (C_1\text{-}C_6)]$-arilo, $CH[O\text{-alquil } (C_1\text{-}C_6)]$-heteroarilo, CHF-arilo, CHF-heteroarilo, CF_2-arilo, CF_2-heteroarilo, CHO, $CH_2\text{-}OH$, $CH_2\text{-}CN$, $CH_2\text{-}O\text{-}R12$, $CH_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}O[\text{alquilo } (C_1\text{-}C_8)]$, $CH_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}NH_2$, $CH_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_q\text{-}COOH$,

donde los radicales alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), $SO_2\text{-}NH_2$, $COOH$, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R6, R7, R8, R9, R10 son cada uno independientemente R11, NR17-heterociclo bicíclico, NR17-arilo, NR17-heteroarilo, donde el radical arilo o heteroarilo puede estar condensado a un anillo de carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros en el que uno o más grupos CH o CH_2 pueden reemplazarse con átomos de oxígeno y donde el anillo de carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con F, =O o alquilo C_1-C_6) y donde el heterociclo bicíclico puede contener entre 9 y 12 miembros de anillo y hasta cinco grupos CH o CH_2 pueden estar cada uno independientemente reemplazados con N, NR20, O, $S(O)_m$ o C=O y donde el radical arilo o heteroarilo o el heterociclo bicíclico puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido con

R11, F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n\text{-}O\text{-}R11$, $(CH_2)_n\text{-}O\text{-}(CH_2)_r\text{-}OH$, $(CH_2)_n\text{-}O\text{-}CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}O\text{-}(CH_2)_r\text{-}NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}NH\text{-}(CH_2)_r\text{-}OH$, $(CH_2)_n$-O-azúcar, $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n\text{-}O\text{-}(CH_2)_r\text{-}NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}R11$, $(CH_2)_n\text{-}N[(CH_2)_q\text{-}CO\text{-}O\text{-alquilo } (C_1\text{-}C_6)]_2$, $(CH_2)_n\text{-}N[(CH_2)_q\text{-}COOH]_2$, $(CH_2)_n\text{-}N[(CH_2)_q\text{-}CONH_2]_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}R13$, $(CH_2)_n\text{-}N(R13)_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}CN$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}R16$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}(CH_2)_n\text{-}SO_2\text{-}R12$, $(CH_2)_n\text{-}NR12\text{-}CO\text{-}R16$, $(CH_2)_n\text{-}NR12\text{-}CO\text{-}NR12R13$, $(CH_2)_n\text{-}NR12\text{-}CO\text{-}N(R12)_2$, $(CH_2)_n\text{-}NR12\text{-}CO\text{-}NHR11$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(=NH)\text{-}NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(=NH)\text{-}R16$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}C(=NH)\text{-}NHR12$, $(CH_2)_n\text{-}NR12\text{-}C(=NR13)\text{-}NHR12$, $(CH_2)_n\text{-}NR12\text{-}C(=NR12)\text{-}NR12R13$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}O\text{-}(CH_2)_r\text{-}NH_2$, $(CH_2)_n\text{-}NH\text{-}(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-

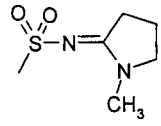
C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C1-C8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_8), $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-COOH,



$S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$, , SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, $CO-NH_2$, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-ilo, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-CHO, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, $(CH_2)_n$-C(=NH)-[NH-O-alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo (C_1-C_6)], donde los radicales alquilo y cicloalquilo puede estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-azúcar, $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, (CH_2)n-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_8), $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)],

$(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-N[alquilo $(C_1-C_8)]_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-N[cicloalquilo $(C_3-C_8)]_2$,



$(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$, , SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo $(C_1-C_8)]_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, $CONH_2$, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-ilo, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-CHO, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH, $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo (C_1-C_6)], donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

donde por lo menos uno de los radicales R6, R7, R8, R9 y R10 es siempre definido como NR17-arilo o NR17-heterociclo bicíclico o NR17-heteroarilo;

donde uno de los cuatro pares de radicales de R6 y R7, o R7 y R8, o R8 y R9, o R9 y R10 puede, en cada caso, formar los grupos -CH_2-CH_2-CH_2- o -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- en los que hasta dos grupos -CH_2- se pueden reemplazar con -O- y donde los grupos -CH_2-CH_2-CH_2- o -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- pueden estar sustituidos con F, alquilo (C_1-C_8) o =O;

R11 es H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[cicloalquenilo (C_3-C_{10})], $(CH_2)_n$-[bicicloalquenilo (C_3-C_{10})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroarilo], $(CH_2)_q$-$CO-NH_2$, $(CH_2)_q$-COOH,

$(CH_2)_q$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-P(O)[O-alquilo $(C_1-C_6)]_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-arilo), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-arilo)$_2$, $(CH_2)_n$-$P(O)(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-N[alquilo $(C_1-C_8)]_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-N[cicloalquilo $(C_3-C_8)]_2$, (C_2-C_{10})-alquenil-CO-O-[alquilo (C_1-C_6)], alquenil (C_2-C_{10})-$CONH_2$, alquenil (C_2-C_{10})-COOH,

alquenil (C_2-C_{10})-CO-O-[alquilo (C_1-C_6)], alquinil (C_2-C_{10})-$CONH_2$, alquinil (C_2-C_{10})-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O-alquilo (C_1-C_6))]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-C(CH3)$_2$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquenilo y bicicloalquenilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), S(O)$_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R12 es H, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor, y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R13 es H, SO_2-[alquilo (C_1-C_8)], SO_2-[cicloalquilo (C_3-C_8)], SO_2-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N(R12)$_2$, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-[alquilo (C_1-C_6)], S(O)$_m$-[alquilo (C_1-C_6)], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R14 es H, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-heteroarilo], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo,

$(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R15 es H, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C3-C8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-heteroarilo], CO-[alquilo (C_1-C_8)], CO-[cicloalquilo (C3-C8)], CO-arilo, CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R16 es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-oxopiperidin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolidinol-1-ilo, 2-cianopirrolidin-1-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-1-ilo, 4-[alquil (C_1-C_6)]piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, piperazina-2,3-dion-1-ilo, piperazina-2,6-dion-1-ilo, piperazina-2,6-dion-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolina-1,1-dioxid-4-ilo, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[alquil (C_1-C_6)-OH]$_2$, N[alquil (C_1-C_6)][alquil (C_1-C_6)-OH], D-glucamin-N-ilo, N-metil-D-glucamin-N-ilo, NH-[alquil (C_1-C_8)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), NH-[alquil (C_1-C_8)]-COOH, NH-[alquil (C_1-C_8)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_6)][alquil (C_1-C_8)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), N[alquil (C_1-C_6)][alquil (C_1-C_8)]-COOH, N[alquil (C_1-C_6)][alquil (C_1-C_8)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), NH-[C(H)(aril)]-COOH, NH-[C(H)(aril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(aril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(aril)]-COOH, N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(aril)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), NH-

[C(H)(heteroaril)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(heteroaril)]-COOH, N[alquil (C_1-C_6)][C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_6)][cicloalquil (C_3-C_8)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), N[alquil (C_1-C_6)][cicloalquil (C_3-C_8)]-COOH, N[alquil (C_1-C_6)][cicloalquil (C_3-C_8)]-$CONH_2$, NH-[cicloalquil (C_3-C_8)]-CO-O-alquilo (C_1-C_6), NH-[cicloalquil (C_3-C_8)]-COOH, NH-[cicloalquil (C_3-C_8)]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-alquilo (C_1-C_6), NH-[alquil (C_1-C_6)]-SO_3H, NH-[alquil (C_1-C_6)]-SO_2-NH_2, N[alquil (C_1-C_6)]{[alquil (C_1-C_6)]-SO_3H},
donde las funciones alcohol (OH) o cetona (C=O) pueden reemplazarse con F o CF_2;

R17 es R18, R13, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo(C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), S(O)$_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo puede estar sustituidos con átomos de flúor;

R18 es H, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R20 es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, [alquil (C_1-C_6)]-arilo;

R21 es H, F, CF_3, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), OH, O-alquilo (C_1-C_6), O-cicloalquilo (C_3-C_8), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-(CO)-alquilo (C_1-C_6), O-(CO)-cicloalquilo (C_3-C_8), O-(CO)-O-alquilo (C_1-C_6), O-(CO)-O-cicloalquilo (C_3-C_8), NH-[alquil (C_1-C_6)]-arilo, NH_2, NH-alquilo (C_1-C_6), NH-(CO)-alquilo (C_1-C_6);

R22 es H, CF_3, alquilo (C_1-C_6), arilo, [alquil (C_1-C_6)]-arilo;

y sus sales fisiológicamente compatibles.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, donde

R, R' son cada uno alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con halógeno; o R y R' juntos forman un anillo que tiene entre tres y ocho átomos de carbono;

m es 0, 1, 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4;

p es 1, 2, 3;

q es 1, 2, 3;

r es 2, 3, 4;

v es 0, 1, 2, 3;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

R1, R2, R3, R4, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-[biciclоalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], adamantan-1-ilo, adamantan-2-ilo, $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, OCF_3, O-R11, NR13R15, $S(O)_m$-R12, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[alquilo (C_1-C_8)], SO_2-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-R16, SF_5, CO-O[alquilo (C_1-C_8)], CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, CO-NH_2, CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, C(=NH)-NH_2, C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-alquilo (C_1-C_6)], C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, CO-NH-SO_2-R16, CO-NH-SO_2-NHR12, CO-R16, COOH, CO-alquilo (C_1-C_8), CO-cicloalquilo (C_3-C_8), CO-arilo, CO-heteroarilo, CH(OH)-arilo, CH(OH)-heteroarilo, CH[O-alquil (C_1-C_6)]-arilo, CH[O-alquil (C_1-C_6)]-heteroarilo, CHF-arilo, CHF-heteroarilo, CF_2-arilo, CH_2-O-R12,

donde los radicales alquilo, cicloalquilo, biciclоalquilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R6, R7, R8, R9, R10 son cada uno independientemente R11, NR17-heterociclo bicíclico, NR17-arilo, NR17-heteroarilo, donde el radical arilo o heteroarilo puede estar condensado a un anillo carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros en el que uno o más grupos CH o CH_2 pueden reemplazarse con átomos de oxígeno y donde el anillo de carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con F, =O o -alquilo (C_1-C_6) y donde el heterociclo bicíclico contiene entre 9 y 10 átomos de anillo y hasta cinco grupos CH o CH_2 pueden estar cada uno independientemente reemplazados con N, NR20, O, $S(O)_m$ o C=O, y donde el radical arilo o heteroarilo o el heterociclo bicíclico puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido con

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-azúcar, $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, O-R13,

OCF_3, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O-alquilo (C_1-C_6)]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, S(O)$_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-ilo, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo (C_1-C_6)], donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), S(O)$_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

F, Cl, Br, CN, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-azúcar, $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, O-R13, OCF_3, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-NH-CN, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, (CH_2)n-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, S(O)$_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-$CONH_2$, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH, $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-

C(=NH)O[alquilo (C_1-C_6)], donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

donde por lo menos uno de los radicales R6, R7, R8, R9 y R10 es siempre definido como NR17-arilo o NR17-heterociclo bicíclico o NR17-heteroarilo;

donde uno de los cuatro pares de radicales de R6 y R7, o R7 y R8, o R8 y R9, o R9 y R10 puede, en cada caso, formar los grupos -CH_2-CH_2-CH_2- o -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- en los que hasta dos grupos -CH_2- se pueden reemplazar con -O- y donde los grupos -CH_2-CH_2-CH_2- o -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2- pueden estar sustituidos con F, metilo o =O;

R11 es H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-[cicloalquenilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquenilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroarilo], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH,

$(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-P(O)[O-alquilo (C_1-C_3)]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-arilo), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-arilo)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_6)],

$(CH_2)_n$-CO-N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_6)]$_2$, alquenil (C_2-C_6)-CO-O-[alquilo (C_1-C_6)], alquenil (C_2-C_6)-$CONH_2$, alquenil (C_2-C_6)-COOH, alquinil (C_2-C_6)-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], alquinil (C_2-C_6)-$CONH_2$, alquinil (C_2-C_6)-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O-alquilo (C_1-C_4))]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH3)_2$-CO-N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-N[cicloalquilo (C_3-C_6)]$_2$, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH,

donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, cicloalquenilo y bicicloalquenilo pueden estar sustituidos con átomos de

flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R12 es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo o tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor,

y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R13 es H, SO_2-[alquilo (C_1-C_6)], SO_2-[cicloalquilo (C_3-C_6)], SO_2-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N(R12)$_2$,

donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-[alquilo (C_1-C_3)], $S(O)_m$-[alquilo (C_1-C_3)], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R16 es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-oxopiperidin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolidinol-1-ilo, 2-cianopirrolidin-1-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-1-ilo, 4-[alquil (C_1-C_3)]piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, piperazina-2,6-dion-1-ilo, piperazina-2,6-dion-4-ilo, tiomorfolina-1,1-dioxid-4-ilo, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[alquil (C_1-C_6)-OH]$_2$, D-glucamin-N-ilo, N-metil-D-glucamin-N-ilo, NH-[alquil (C_1-C_6)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_3)]-COOH, NH-[alquil (C_1-C_3)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_3)][alquil (C_1-C_3)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), N[alquil (C_1-C_3)][alquil (C_1-C_3)]-COOH, N[alquil (C_1-C_3)][alquil (C_1-C_3)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[C(H)(aril)]-COOH, NH-[C(H)(aril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_3)-alquil][C(H)(aril)]-CO-O(C_1-C_3)-alquil, N[(C_1-C_3)-alquil][C(H)(aril)]-COOH, N[(alquil C_1-C_3)-][C(H)(aril)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[C(H)(heteroaril)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_3)][C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquil (C_1-C_3), N[alquil (C_1-C_3)][C(H)(heteroaril)]-COOH, N[alquil (C_1-C_3)][C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, N[alquil (C_1-C_3)][cicloalquil (C_3-C_6)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), N[alquil (C_1-C_3)][cicloalquil (C_3-C_6)]-COOH, N[alquil (C_1-C_3)][cicloalquil (C_3-C_6)]-$CONH_2$, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-

COOH, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-alquilo (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H, NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_2-NH_2, N[alquil (C_1-C_4)]{[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H},
donde las funciones alcohol (OH) o cetona (C=O) pueden reemplazarse con F o CF_2;

R17 es R18, R13, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_n$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_3), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R18 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquil (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_6), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R20 es H, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, [alquil (C_1-C_6)]-arilo;

R21 es H, F, CF_3, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), OH, O-alquilo (C_1-C_3), O-cicloalquilo (C_3-C_6), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-(CO)-alquilo (C_1-C_3), O-(CO)-cicloalquilo (C_3-C_6), O-(CO)-O-alquilo (C_1-C_3), O-(CO)-O-cicloalquilo (C_3-C_6), NH_2, NH-[alquil (C_1-C_3)]-arilo, NH-alquilo (C_1-C_3), NH-(CO)-alquilo (C_1-C_3);

R22 es H, CF_3, alquilo (C_1-C_3), arilo, [alquil (C_1-C_6)]-arilo;

y sus sales fisiológicamente compatibles.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, donde

R, R' son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_3), donde el alquilo (C_1-C_3) puede estar sustituido con halógeno o R y R' juntos forman un anillo que tiene tres a seis átomos de carbono;

m es 0, 1, 2;

n es 0, 1, 2, 3;

p es 1, 2, 3;

q es 1, 2;

r es 2, 3, 4;

v es 0, 1, 2;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

R1, R2, R3, R4, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{10})], adamantan-1-ilo, adamantan-2-ilo, $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, OCF_3, O-alquilo (C_1-C_6), O-cicloalquilo (C_3-C_7), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, NH-alquilo (C_1-C_4), N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-SO_2-alquilo (C_1-C_4), NH-SO_2-arilo, $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-cicloalquilo (C_3-C_6), $S(O)_m$-arilo, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[alquilo (C_1-C_4)], SO_2-NH-[cicloalquilo (C_3-C_6)], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, SF_5, CO-O[alquilo (C_1-C_4)], CO-NH_2, CO-NH-[alquilo (C_1-C_4)], CO-N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, C(=NH)-NH_2, C(=N-OH)NH_2, COOH, CO-alquilo (C_1-C_6), CO-cicloalquilo (C_3-C_6), CO-arilo, CO-heteroarilo, CH(OH)-arilo, CH(OH)-heteroarilo, CH[O-alquil (C_1-C_4)]-arilo, CH[O-alquil (C_1-C_4)]-heteroarilo, CHF-arilo, CHF-heteroarilo, CF_2-arilo, donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R6, R7, R8, R9, R10 son cada uno independientemente NR17-heterociclo bicíclico, NR17-arilo, NR17-heteroarilo, donde el radical arilo o heteroarilo puede estar condensado a un anillo carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros en donde uno o más grupos CH o CH_2 pueden reemplazarse con átomos de oxígeno y donde el anillo carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con F, =O o alquilo (C_1-C_6) y donde el heterociclo bicíclico contiene entre 9 y 10 miembros de anillo y hasta cinco grupos CH o CH_2 pueden cada uno independientemente reemplazarse con N, NR20, O, $S(O)_m$ o C=O y donde el radical arilo o heteroarilo o el heterociclo bicíclico puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido con

R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-ácido de azúcar, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O-alquilo (C_1-C_4)]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-COOH]$_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2$]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-N(R13)$_2$, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13,

$(CH_2)_n$-NR12-CO-N(R12)$_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo (C1-C8)]$_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-alquilo (C_1-C_8), $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-C$(CH_3)_2$-COOH, S(O)$_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-N$(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-ilo, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-alquilo (C_1-C_6)], $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR13)NHR12, $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo (C_1-C_6)], donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), S(O)$_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos por átomos de flúor;

H, F, Cl, Br, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_n$-O-alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_n$-O-cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_n$-O-arilo, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-NH-arilo, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_n$-NH-SO_2-arilo, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, S(O)$_m$-alquilo (C_1-C_4), S(O)$_m$-arilo, SO_2-NH_2, SO_2-NH-alquilo (C_1-C_4), SO_2-N-alquilo [C_1-C_4]]$_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_4)], COOH, $(CH_2)_q$-COOH, $CONH_2$, $(CH_2)_q$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2, $(CH_2)_n$-C(=NH)NHOH,

donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_4), S(O)$_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)] y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

donde uno de los radicales R6, R7, R8, R9 y R10 está siempre definido como NR17-arilo o NR17-heterociclo bicíclico o NR17-heteroarilo;

R11 es H, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_3), alquinilo (C_2-C_4), cicloalquilo (C_3-C_5), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_4)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{10})], $(CH_2)_n$-[cicloalquenilo (C_3-C_6)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquenilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-arilo,

$(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroarilo], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-P(O)[O-alquilo $(C_1-C_3)]_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-arilo), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-arilo)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_6)],$(CH_2)_n$-CO-N[alquilo $(C_1-C_4)]_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-N[cicloalquilo $(C_3-C_4)]_2$, alquenil (C_2-C_4)-CO-O[alquilo (C_1-C_4)], alquenil (C_2-C_4)-$CONH_2$, alquenil (C_2-C_4)-COOH, alquinil (C_2-C_4)-CO-O[alquilo (C_1-C_6)], alquinil (C_2-C_4)-$CONH_2$, alquinil (C_2-C_4)-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O-alquilo (C_1-C_4))]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH,

donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y los radicales cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquenilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_4), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_4), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R12 es H, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_5), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo o tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor,

y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R13 es H, SO_2-[alquilo (C_1-C_3)], SO_2-[cicloalquilo (C_3-C_5)], SO_2-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-$N(R12)_2$,

donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-[alquilo (C_1-C_3)],

$S(O)_m$-[alquilo (C_1-C_3)], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R16 es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-oxopiperidin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolidinol-1-ilo, 2-cianopirrolidin-1-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-1-ilo, 4-[alquil (C_1-C_3)]piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, tiomorfolina-1,1-dioxid-4-ilo, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[alquil (C_1-C_3)-OH]$_2$, D-glucamin-N-ilo, N-metil-D-glucamin-N-ilo, NH-[alquil (C_1-C_3)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_3)]-COOH, NH-[alquil (C_1-C_3)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[C(H)(aril)]-COOH, NH-[C(H)(aril)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[C(H)(heteroaril)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-COOH, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-alquilo (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H, NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_2-NH_2, N[alquil (C_1-C_3)]{[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H},

donde las funciones alcohol (OH) o cetona (C=O) pueden reemplazarse con F o CF_2;

R17 es R18, H, SO_2-CH_3, SO_2-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R18 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R20 es H, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, [alquil (C_1-C_3)]-arilo;

R21 es H, F, CF_3, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_4), OH, O-alquilo (C_1-C_3), O-cicloalquilo (C_3-C_4), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-(CO)-alquilo (C_1-C_3), O-(CO)-cicloalquilo (C_3-C_4), O-(CO)-O-alquilo (C_1-C_3), O-(CO)-O-cicloalquilo (C_3-C_4), NH_2, NH-[alquil (C_1-C_2)]-arilo, NH-alquilo (C_1-C_3), NH-(CO)-alquilo (C_1-C_3);

R22 es H, CF_3, alquilo (C_1-C_3), arilo, [alquil (C_1-C_3)]-arilo;

y sus sales fisiológicamente compatibles.

4. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R, R' son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_3); o R y R' juntos forman un anillo que tiene entre tres y seis átomos de carbono;

m es 0, 1, 2;

n es 0, 1, 2;

p es 1, 2;

q es 1, 2;

r es 2, 3;

v es 0, 1;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

R1, R2, R3, R4, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_6)], adamantan-1-ilo, adamantan-2-ilo, $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, OCF_3, O-alquilo (C_1-C_4), O-cicloalquilo (C_3-C_6), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, NH-alquilo (C_1-C_4), N[(C_1-C_4)-alquil]$_2$, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-SO_2-alquilo (C_1-C_4), NH-SO_2-arilo, $S(O)_m$-(C_1-C_3), $S(O)_m$-cicloalquilo (C_3-C_6), $S(O)_m$-arilo, SO_2-NH_2, SO_2-NH-[alquilo (C_1-C_4)], SO_2-NH-[cicloalquilo (C_3-C_6)], SO_2-NH-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, SF_5, CO-O[alquilo (C_1-$_4$)], CO-NH_2, CO-NH-[alquilo (C_1-C_3)], CO-N[alquilo (C_1-C_3)]$_2$, COOH, CO-alquilo (C_1-C_3), CO-cicloalquilo (C_3-C_6), CO-arilo, CO-heteroarilo, CH(OH)-arilo, CH(OH)-heteroarilo, CH[O-alquil (C_1-C_4)]-arilo, CH[O-alquil (C_1-C_4)]-heteroarilo, CHF-arilo, CHF-heteroarilo, CF_2-arilo,

donde los radicales alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R6, R7, R8, R9, R10 son cada uno independientemente NR17-heterociclo bicíclico, NR17-arilo, NR17-heteroarilo, donde el radical arilo o heteroarilo puede estar condensado a un anillo carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros en el que uno o más grupos CH o CH_2 pueden reemplazarse con átomos de oxígeno y donde el anillo carbono aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con F, =O o alquilo (C_1-C_3) y donde el heterociclo bicíclico contiene entre 9 y 10 miembros de anillo y hasta cinco grupos CH o CH_2 pueden independientemente

estar reemplazados con N, NR20, O, $S(O)_m$ o C=O y donde el radical arilo o heteroarilo o el heterociclo bicíclico puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido con R11, F, Cl, Br, CN, NO_2, CF_3, $(CH_2)_n$-O-R11, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-O-$CH(CH_2OH)_2$, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-galactósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-R11, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-CO-O-alquilo $(C_1$-$C_4)]_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$COOH]_2$, $(CH_2)_n$-N[$(CH_2)_q$-$CONH_2]_2$, $(CH_2)_n$-NH-R13, $(CH_2)_n$-$N(R13)_2$, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-R16, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-SO_2-R12, $(CH_2)_n$-NR12-CO-R16, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NR12R13, $(CH_2)_n$-NR12-CO-$N(R12)_2$, $(CH_2)_n$-NR12-CO-NHR11, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-R16, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR13)-NHR12, $(CH_2)_n$-NR12-C(=NR12)-NR12R13, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[alquilo $(C_1$-$C_3)]$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-N[alquilo $(C_1$-$C_3)]_2$, $(CH_2)_n$-NH-$(CH_2)_n$ -CO-NH-[cicloalquilo $(C_3$-$C_5)]$, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-alquilo $(C_1$-$C_4)$, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-NH-$C(CH_3)_2$-COOH, $S(O)_m$-R12, SO_2-R16, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NHR12, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-N[alquilo $(C_1$-$C_3)]_2$, SO_2-NH-$(CH_2)_r$-NH_2, SF_5, COOH, CO-NH_2, $(CH_2)_q$-CN, $(CH_2)_n$-CO-NH-piperidin-1-ilo, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-NHR12, $(CH_2)_n$-CO-NH-SO_2-R18, $(CH_2)_n$-C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NH-O-alquilo $(C_1$-$C_3)]$, $(CH_2)_n$-C(=NH)(R16), $(CH_2)_n$-C(=NR12)NR12R13, $(CH_2)_n$-C(=NH)O[alquilo $(C_1$-$C_3)]$, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo $(C_1$-$C_3)$, cicloalquilo $(C_3$-$C_6)$, O-alquilo $(C_1$-$C_3)$, $S(O)_m$-alquilo $(C_1$-$C_3)$, SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo $(C_1$-$C_3)$, CO-alquilo $(C_1$-$C_3)$, y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

H, F, Cl, Br, CN, CF_3, alquilo $(C_1$-$C_6)$, cicloalquilo $(C_3$-$C_7)$, $(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_n$-O-alquilo $(C_1$-$C_4)$, $(CH_2)_n$-O-cicloalquilo $(C_3$-$C_6)$, $(CH_2)_n$-O-arilo, $(CH_2)_n$-O-glucósido, $(CH_2)_n$-O-glucurónido, OCF_3, O-R13, $(CH_2)_n$-NH-arilo, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-alquilo $(C_1$-$C_4)$, $(CH_2)_n$-NH-SO_2-arilo, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-alquilo $(C_1$-$C_3)$, $(CH_2)_n$-NH-CO-NH-cicloalquilo $(C_3$-$C_6)$, $(CH_2)_n$-NH-C(=NH)-NH_2, $S(O)_m$-alquilo $(C_1$-$C_4)$, $S(O)_m$-arilo, SO_2-NH_2, SO_2-NH-alquilo $(C_1$-$C_3)$, SO_2-N-alquilo $[C_1$-$C_3]]_2$, SF_5, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo $(C_1$-$C_4)]$, $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-C(=NH)NH_2,

donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo $(C_1$-$C_3)$, cicloalquilo $(C_3$-$C_6)$, O-alquilo $(C_1$-$C_4)$, $S(O)_m$-alquilo $(C_1$-$C_3)$, SO_2-NH_2,

COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)] y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

donde por lo menos uno de los radicales R6, R7, R8, R9 y R10 es siempre definido como NR17-arilo o NR17-heterociclo bicíclico o NR17-heteroarilo;

R11 es H, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_5), $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_4)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_8)], $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CO-[O-cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-heteroarilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-arilo], $(CH_2)_n$-CO-[O-$(CH_2)_v$-heteroarilo], $(CH_2)_q$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-P(O)[O-alquilo (C_1-C_3)]$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)(O-CH_2-arilo), $(CH_2)_n$-P(O)(O-CH_2-arilo)$_2$, $(CH_2)_n$-P(O)$(OH)_2$, $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SO_2-NH_2, $(CH_2)_n$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-N[alquilo (C_1-C_3)]$_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_5)], alquenil (C_2-C_3)-CO-O[alquilo (C_1-C_4)], alquenil (C_2-C_3)-$CONH_2$, alquenil (C_2-C_3)-COOH, alquinil (C_2-C_4)-CO-O[alquilo (C_1-C_4)], alquinil (C_2-C_4)-$CONH_2$, alquinil (C_2-C_4)-COOH, $(CH_2)_n$-CR21[(CO-O-alquilo (C_1-C_4))]$_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(CONH_2)_2$, $(CH_2)_n$-CR21$(COOH)_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22CO-O[alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CR21R22$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CR21R22COOH, $(CH_2)_n$-CO-R16, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-O[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH_2, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_5)], $(CH_2)_n$-$C(CH_3)_2$-COOH, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$, $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-CO-O[alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-CO-NH-$C(CH_3)_2$-COOH,

donde los radicales alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_4), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_4), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_4), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R12 es H, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_5), $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor, y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_3), CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R13 es H, SO_2-[alquilo (C_1-C_3)], SO_2-[cicloalquilo (C_3-C_5)], SO_2-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-$(CH_2)_n$-NH-R12, SO_2-$(CH_2)_n$-N(R12)$_2$,

donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo

(C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), O-[alquilo (C_1-C_3)], $S(O)_m$-[alquilo (C_1-C_3)], SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R16 es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-oxopiperidin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-pirrolidinol-1-ilo, 2-cianopirrolidin-1-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-1-ilo, 4-[alquil (C_1-C_3)]piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, tiomorfolina-1,1-dioxid-4-ilo, NH-$(CH_2)_r$-OH, NH-$CH(CH_2OH)_2$, NH-$C(CH_2OH)_3$, N[alquil (C_1-C_3)-OH]$_2$, D-glucamin-N-ilo, N-metil-D-glucamin-N-ilo, NH-[alquil (C_1-C_3)]-CO-O-alquil (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_3)]-COOH, NH-[alquil (C_1-C_3)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(aril)]-CO-O-alquil (C_1-C_3), NH-[C(H)(aril)]-COOH, NH-[C(H)(aril)]-$CONH_2$, NH-[C(H)(heteroaril)]-CO-O-alquil (C_1-C_3), NH-[C(H)(heteroaril)]-COOH, NH-[C(H)(heteroaril)]-$CONH_2$, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-CO-O-alquilo (C_1-C_3), NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-COOH, NH-[cicloalquil (C_3-C_6)]-$CONH_2$, NH-$(CH_2)_r$-SO2-alquilo (C_1-C_3), NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H, NH-[alquil (C_1-C_4)]-SO_2-NH_2, N[alquil (C_1-C_3)]{[alquil (C_1-C_4)]-SO_3H},

donde las funcionalidades alcohol (OH) o cetona (C=O) pueden estar reemplazadas con F o CF_2;

R17 es H, R18, SO_2-CH_3, SO_2-arilo, $(CH_2)_n$-CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-[alquilo (C_1-C_3)], $(CH_2)_n$-CO-arilo, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, $(CH_2)_q$-COOH, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R18 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde el radical arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_3), O-alquilo (C_1-C_3), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-[O-alquilo (C_1-C_3)], CO-alquilo (C_1-C_3), y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

R20 es H, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_5), arilo, [alquil (C_1-C_2)]-arilo;

R21 es H, F, CF_3, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_4), OH, O-alquilo (C_1-C_3), O-cicloalquilo (C_3-C_4), O-$(CH_2)_n$-arilo, O-(CO)-alquilo (C_1-C_3), O-(CO)-O-alquilo (C_1-C_3), NH_2, NH-[alquil (C_1-C_2)]-arilo, NH-alquilo (C_1-C_3), NH-(CO)-alquilo (C_1-C_3);

R22 es H, CF_3, alquilo (C_1-C_3), arilo, [alquil (C_1-C_2)]-arilo;

y sus sales fisiológicamente compatibles.

5. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R, R' son cada no metilo;

o R y R' juntos forman un anillo ciclohexilo;

n es 0, 1, 2;

p es 1;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

R1, R2, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), fenilo, -O-fenilo, SF_5, donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales fenilo pueden estar sustituidos con F, Cl, Br, I;

R3 es F, CN;

R4 es CF_3, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4);

R6, R7, R8, R9, R10 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor, NR17-arilo, donde el radical arilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, I, $(CH_2)_n$-CO-NH_2, NH_2, -SO_2- NH_2, COOH, $(CH_2)_n$-P(O)(OH)[O-alquilo (C_1-C_4)], $(CH_2)_n$-$P(O)(OH)_2$;

donde uno de los radicales R6, R7, R8, R9 y R10 se define siempre como NR17-arilo;

R17 es H, alquilo (C_1-C_4);

y sus sales fisiológicamente compatibles.

6. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como medicamento.

7. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y por lo menos un principio activo adicional.

9. El medicamento según la reivindicación 8, que comprende, como un principio activo opcional, uno o más antidiabéticos, ingredientes hipoglucémicos activos, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, agonistas de PPAR delta, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de absorción de ácido biliar, inhibidores de MTP, inhibidores de CETP, adsorbentes de ácido biliar

polimérico, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de la lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP citrato liasa, inhibidores de escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteína (a), agonistas del receptor HM74A, inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidinadionas, inhibidores de α-glucosidasa, principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, inhibidores de glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón, activadores de glucocinasa, inhibidores de gluconeogénesis, inhibidores de fructosa 1,6-bifosfatasa, moduladores del transportador de glucosa 4, inhibidores de glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV, inhibidores de 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B, moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2, moduladores de GPR40, inhibidores de la lipasa sensible a hormonas, inhibidores de acetil-CoA carboxilasa, inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinasa, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa-3 beta, inhibidores de proteína cinasa C beta, antagonistas del receptor de endotelina A, inhibidores de I kappaB cinasa, moduladores del receptor de glucocorticoides, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de β3, antagonistas del receptor CB1, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de recaptación de serotonina, compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento, compuestos que liberan la hormona del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR-β-o anfetaminas.

10. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

11. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

12. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

13. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para la reducción de peso.

14. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para el tratamiento de la dependencia de la nicotina.

15. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para el tratamiento de la dependencia del alcohol.

16. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para el tratamiento de trastornos del SNC.

17. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

18. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

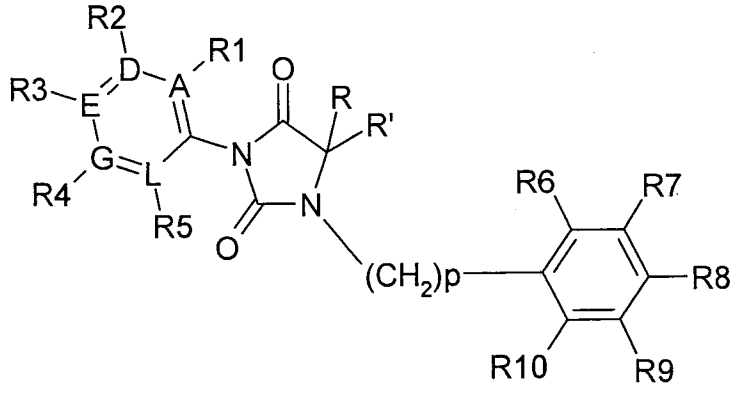
19. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

20. Un procedimiento para producir un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende mezclar el principio activo con un vehículo farmacéuticamente adecuado y llevar esta mezcla a una forma adecuada para administración.

Resumen:

IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONAS SUSTITUIDAS CON ARILAMINOARIL-ALQUILO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTOS COMPUESTOS Y SU USO

Imidazolidina-2,4-dionas sustituidas con arilaminoaril-alquilo, procedimiento para su preparación, medicamentos que comprenden estos compuestos y su uso. La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



(I)

en donde los radicales R y R', A, D, E, G, L, p y R1 a R10 son cada uno según se ha definido anteriormente, y también a sus sales fisiológicamente compatibles. Los compuestos son adecuados, por ejemplo, como fármacos antiobesidad y para el tratamiento del síndrome cardiometabólico.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **GERHARD HAEHNE, SIEGFIRD STENGELIN, MATHIAS GOSSEL, THOMAS KLABUMDE, IRVIN WINKLER**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad (31)	**Nº Prioridad**	(32) **Fecha**	(33) **País**
	10 2006 036 930.0	**08/08/2006**	**DE**
	10 2006 040 592.7	**30/08/2006**	**DE**

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **25/07/2007**
Nº de solicitud **PCT/EP2007/006594**

(87) Publicación internacional
Fecha: **14/02/2008**
Nº publicación: **WO 2008/017381 A1**

(54) Titulo: **IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONAS SUSTITUIDAS CON ARILAMINOARIL-ALQUILO, PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLAS, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTOS COMPUESTOS Y SU USO**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) Nº de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad	31) Nº Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	10 2006 036 930.0	**08/08/2006**	**DE**
	10 2006 040 592.7	**30/08/2006**	**DE**

(51) int. Cl.:

(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **GERHARD JAEHNE**
SIEGFIRD STENGELIN
MATTHIAS GOSSEL
THOMAS KLABUNDE
IRVIN WINKLER

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

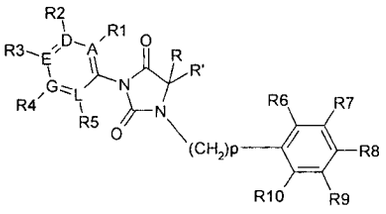
(85) Fecha limite inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **25/07/2007**
Nº de solicitud **PCT/EP2007/006594**

(87) Publicación internacional
Fecha: **14/02/2008**
Nº publicación: **WO 2008/017381 A1**

(54) Titulo: **IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONAS SUSTITUIDAS CON ARILAMINOARIL-ALQUILO, PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLAS, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTOS COMPUESTOS Y SU USO**

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula I



I

en la que

R, R' son cada uno independientemente H, alquilo (C_1-C_6), donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con halógeno, O-R14, $S(O)_m$-R12 o NR13R15;

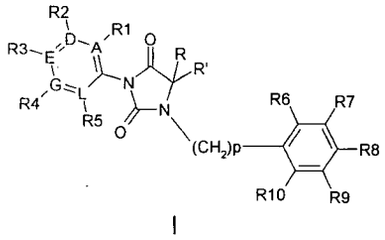
o R y R' juntos forman un anillo que tiene tres a ocho átomos de carbono, donde un átomo de carbono puede estar reemplazado con O, $S(O)_m$, NR13 o NR15;

m es 0, 1, 2;
n es 0, 1, 2, 3, 4;
p es 1, 2, 3, 4, 5;
q es 1, 2, 3, 4;
r es 2, 3, 4, 5, 6;
v es 0, 1, 2, 3, 4;

A, D, E, G, L son cada uno independientemente C o N, donde no hay un sustituyente R1, R2, R3, R4, R5 correspondiente cuando se definen como N;

R1, R2, R3, R4, R5 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, N_3, NC, NO_2, CF_3, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), $(CH_2)_n$-[cicloalquenilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_q$-[cicloalquilo (C_3-C_8)], $(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[bicicloalquenilo (C_7-C_{12})], $(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], adamantan-1-ilo, adamantan-2-ilo, $(CH_2)_n$-arilo, $(CH_2)_n$-heteroarilo, OCF_3, O-R11, NR13R15, NH-CN, $S(O)_m$-R12, SO_2-NH_2, SO_2-N=CH-$N(CH_3)_2$, SO_2-NH-CO-R12, SO_2-NH-CO-NHR12, SO_2-NH-CO-R16, SO_2-NH-[alquilo (C_1-C_8)], SO_2-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)], SO_2-NH-$(CH_2)_r$-OH, SO_2-NH-$(CH_2)_n$-arilo, SO_2-NH-$(CH_2)_n$-heteroarilo, SO_2-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, SO_2-R16, SF_5, CO-O[alquilo (C_1-C_8)], CO-O[(C_3-C_8)-cicloalquilo], CO-O-$(CH_2)_r$-NH_2, CO-O-$(CH_2)_n$-arilo,
CO-O-$(CH_2)_n$-heteroarilo, $CO-NH_2$, CO-NH-CN, CO-NH-[alquilo (C_1-C_8)],
CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, CO-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, CO-NH-[cicloalquilo (C_3-C_8)],
CO-N[cicloalquilo (C_3-C_8)]$_2$, C(=NH)-O-[alquilo (C_1-C_6)], $C(=NH)-NH_2$,
C(=NH)-NHOH, C(=NH)-[NHO-alquilo (C_1-C_6)], C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, CO-NH-SO_2-R16, CO-NH-SO_2-NHR12, CO-R16, COOH, CO-alquilo (C_1-C_8), CO-cicloalquilo (C_3-C_8), CO-$(CH_2)_n$-[bicicloalquilo (C_7-C_{12})], CO-$(CH_2)_n$-[tricicloalquilo (C_7-C_{12})], CO-arilo, CO-heteroarilo, CH(OH)-arilo, CH(OH)-heteroarilo, CH[O-alquil (C_1-C_6)]-arilo, CH[O-alquil (C_1-C_6)]-heteroarilo, CHF-arilo, CHF-heteroarilo, CF_2-arilo, CF_2-heteroarilo, CHO, CH_2-OH, CH_2-CN, CH_2-O-R12, CH_2-O-$(CH_2)_n$-CO-O[alquilo (C_1-C_8)], CH_2-O-$(CH_2)_n$-CO-NH_2, CH_2-O-$(CH_2)_q$-COOH,
donde los radicales alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo y tricicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor y donde los radicales arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), $S(O)_m$-alquilo (C_1-C_6), SO_2-NH_2, COOH, $CONH_2$, CO-O-alquilo (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6) y donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

....



I

Industria y C
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-009241- -00000-0000
Fecha: 2009-02-02 14:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	(X)	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	( )
- Descripción de la invención	(X)	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	( )

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 ( )

EZQUEMA DE TRAZADO ( )

- 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 del Esquema de Trazado	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma responsable: SANDRA ORTIGOZA

Fecha: Febrero 02 - 09