

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 210**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2008 E 08837881 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **07.07.2010 EP 2203437**

54 Título: **Cis-Imidazolinas quirales**

30 Prioridad:

09.10.2007 US 978506 P
29.08.2008 US 92759

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:

BARTKOVITZ, DAVID JOSEPH;
CAI, JIANPING;
CHU, XIN-JIE;
LI, HONGJU;
LOVEY, ALLEN JOHN;
VU, BINH THANH y
ZHAO, CHUNLIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

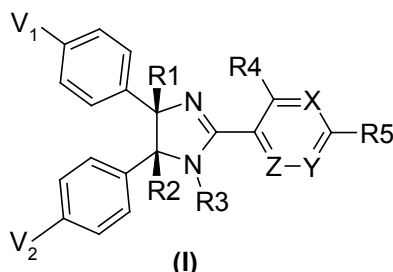
ES 2 395 210 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cis-Imidazolinis quirales

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



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

10 La p53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel central en la protección contra el desarrollo del cáncer. Preserva la integridad celular y previene la propagación de clones dañados de forma irreparable de las células mediante la inducción del paro del crecimiento o apoptosis. A nivel celular, la p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor del ciclo celular, que está estrechamente regulado por el MDM2 a nivel celular. El MDM2 y la p53 forman un bucle de control de realimentación. El MDM2 puede fijar la p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por la p53. Además, el MDM2 media en la degradación de la p53 dependiente de la ubiquitina. La p53 puede activar la expresión de los genes MDM2, incrementando de este modo el nivel celular del MDM2. El bucle de control de realimentación asegura que tanto el MDM2 y como la p53 se mantengan en un nivel bajo en las células de proliferación normal. El MDM2 es además un cofactor del E2F, que desempeña un papel central en la regulación del ciclo celular.

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

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

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

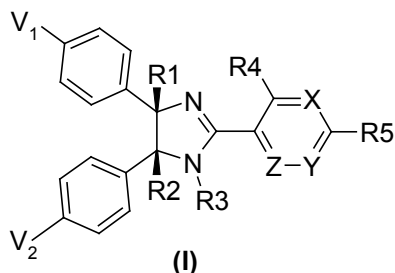
En el documento US-6,617,346 B1, publicado el 9 de setiembre de 2003 y en US-6,734,302 B2, publicado el 11 de mayo de 2004, se describen cis-imidazolinis racémicas afines.

La presente invención proporciona cis-imidazolinis quirales que son inhibidores de molécula pequeña de la interacción MDM2-p53. En los ensayos sin células y en los basados en células se constata que los compuestos de la presente invención inhiben la interacción de la proteína MDM2 con los péptidos similares al p53 con una potencia que es aproximadamente 100 veces mayor que la de un péptido derivado de p53. En los ensayos basados en células, estos compuestos demuestran tener actividad mecanística. La incubación de células cancerosas con p53 de tipo salvaje conduce a la acumulación de la proteína p53, la inducción del gen p21 regulado por la p53 y la interrupción del ciclo celular en la fase G1 y G2, traduciéndose en una potente actividad antiproliferante contra las

células de p53 de tipo salvaje "in vitro". A diferencia de ello, estas actividades no se observan en células cancerosas con la p53 mutante en concentraciones similares de compuesto.

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

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



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

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

15 R¹ y R² son -H o -CH₃,
con la condición de que R¹ y R² no sean ambos -H;

R³ es -H o -C(=O)-R⁶;

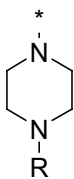
20 R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃, o -OCH(CH₃)₂;

R⁵ se elige entre el grupo formado por:

- i) -H
- ii) -halógeno,
- iii) -CH₃,
- iv) -CF₃,
- v) -OCH₃ o -COCH₂CH₃,
- vi) -C(CH₃)₂,
- vii) -ciano,
- viii) -C(CH₃)₃,
- ix) -C(CH₃)₂-OR (en el que R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),
- x) -C(CH₃)₂CH-OR (en el que R es -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃),
- xi) -C(CH₃)₂CN,
- xii) -C(CH₃)₂COR (en el que R es -CH₃),
- xiii) -C(CH₃)₂COOR (en el que R es -H, -CH₃, o -CH₂CH₃),
- 35 xiv) -C(CH₃)₂CONR^aR^b (en el que R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃),
- xv) -SCH₃ o -SO₂CH₃,
- xvi) -NR^aR^b (en el que R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃), y
- xvii) 4-morfolinilo; y

40 R⁶ se elige entre el grupo formado por:

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



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

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

c) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o 4-tetrahidro-2H-tiopianilo-1,1-dióxido,

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

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

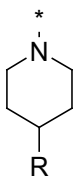
f) $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (en el que R^h es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, heteroarilo sustituido por $-(\text{CH}_2)_n$ o sin sustituir, en el que n es el número 0 ó 1, $-\text{NH}$ -cicloalquilo, $-\text{N}$ -(alquilo inferior) $_n$ en el que n es el número 1 ó 2; $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ -heteroarilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, heteroarilo mono- o di-sustituido por $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ en el que n es el número 0 ó 1, heteroarilo sustituido por $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ o sin sustituir, arilo mono- o di-sustituido por $-\text{NH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, en el que n es el número 0 ó 1, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ en el que n es el número 2 ó 3, heterociclo sustituido por $-(\text{CH}_2)_n$ o sin sustituir, en el que n es el número 1 ó 2 o heteroarilo mono- o di-sustituido por $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$),

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

h) $-\text{COR}^j$ (en el que R^j es alquilo inferior que está sustituido o sin sustituir, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo) y

i) heteroarilo o heterociclo sustituido o sin sustituir;

vii) una piperidina sustituida de la fórmula:



, en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o 4-tetrahidro-2H-tiopianilo-1,1-dióxido,

5 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (en el que R^d es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),

10 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (en el que R^e es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{R}^f$ (en el que R^f es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), $-\text{COCH}_2-\text{R}^g$ (en el que R^g es H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)-(3-(1\text{-metilpirrolidinilo}))$),

15 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$ (en el que R^h es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, en el que n es el número 0 ó 1; $-\text{NH}$ -alquilo inferior, $-\text{NH}$ -cicloalquilo, $-\text{N}(\text{alquilo inferior})_n$ en el que n es el número 1 ó 2, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$,

20 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ -heteroarilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, heteroarilo mono- o di-sustituido por $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$, en el que n es el número 0 ó 1, heteroarilo sustituido por $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ o sin sustituir, arilo mono- o di-sustituido por $-\text{NH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, en el que n es el número 0 ó 1, heterociclo sustituido por $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ en el que n es el número 2 ó 3, o sin sustituir; o heteroarilo mono- o di-sustituido por $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$;

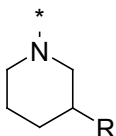
25 $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (en el que R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-\text{CF}_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo));

30 $-\text{COR}^j$ (en el que R^j es alquilo inferior, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

heteroarilo o heterociclo sustituido o sin sustituir,

35 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_2-(1-(4\text{-acetilpiperazinilo}))$, $-\text{NHCOCH}_2-(1-(3\text{-oxopiperazinilo}))$, $-\text{NHCOCH}_2-\text{NHCONHCH}_3$, $-\text{NHCOO}$ -alquilo inferior, $-\text{NHCHCH}_3$, $-\text{NHCO}$ -alquilo inferior, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ en el que n es un número 0-2, $-\text{NH}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$, (1-piperidinacarboxamida), $-\text{NHCOCH}_2-(\text{N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida})$, $-\text{NHCOCH}_2-(1-(3\text{-hidroxipiperidinilo}))$, $-\text{NHCOCH}_2-(1-(\text{piperidinil-4-metanol}))$, $-\text{NHCON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCSNHCH}_3$, $-\text{NHCSNHPh}$, $-\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$ o $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$

40 y
viii) una piperidina sustituida de la fórmula:



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

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

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

V_1 y V_2 se eligen entre el grupo formado por halógeno, acetileno, ciano, trifluorometilo y nitro;

55 R^1 y R^2 son H o CH_3 , con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos H;

R^3 es $-\text{H}$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$;

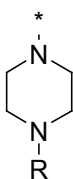
60 R^4 es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

R⁵ se elige entre el grupo formado por:

- H
- halógeno,
- CH₃,
- CF₃,
- OCH₃ o -COCH₂CH₃,
- C(CH₃)₂,
- CN,
- C(CH₃)₃,
- C(CH₃)₂OR (en el que R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),
- C(CH₃)₂CH-OR (en el que R es -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃),
- C(CH₃)₂CN,
- C(CH₃)₂COR (en el que R es -CH₃),
- C(CH₃)₂COOR (en el que R es -H, -CH₃ o -CH₂CH₃),
- C(CH₃)₂CONR^aR^b (en el que R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃),
- SCH₃ o -SO₂CH₃,
- NR^aR^b (en el que R^a es -H o -CH₃ y R^b es -H o -CH₃) y
- 4-morfolinilo;

y R⁶ se elige entre el grupo formado por:

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



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

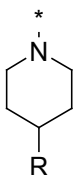
- a) hidrógeno,
- b) alquilo inferior,
- c) -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH o 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido,
- d) -CH₂CH₂R^d (en el que R^d es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₃)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NH₂, -NHCOCH₃, -NH₂SO₂CH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),
- e) -CH₂CH₂CH₂R^e (en el que R^e es -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CO-R^f (en el que R^f es -CH₃, CH₂CH₃, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), -COCH₂-R^g (en el que R^g es -H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o -N(CH₃)-(3-(1-metilpirrolidinilo))),
- f) -CH₂-CO-R^h (en el que R^h es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCH₂CF₃, -NH-ciclopropilo, -NH-tert-butilo, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),

g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (en el que R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, CF_3 , 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),

h) $-\text{COR}^j$ (en el que R^j es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) e

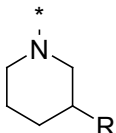
i) 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido, 4-piperidinil-1-acetilo, 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida o 3-tetrahidro-tiofenilo-1,1-dióxido;

vii) una piperidina sustituida de la fórmula:



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

viii) una piperidina sustituida de la fórmula:



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

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

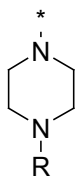
Los compuestos más preferidos son además aquellos, en los que R^3 es $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$.

Los compuestos más preferidos son además aquellos, en los que

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

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

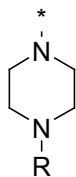
Son también más preferidos aquellos compuestos, en los que R^6 es una piperazina sustituida de la fórmula:



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

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

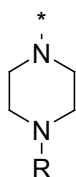
Son compuestos más preferidos aquellos, en los que R^6 es una piperazina sustituida de la fórmula:



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

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

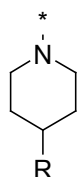
Son compuestos más preferidos aquellos, en los que R^6 es una piperazina sustituida de la fórmula:



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

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

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



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

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

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

Son compuestos especialmente preferidos por ejemplo:

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

[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butyl)-piperazin-1-il]-metanona,
 dimetilamida del ácido 4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,
 5 N-(2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida,
 1-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,
 10 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il]-metanona,
 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida,
 15 [1,4']bipiperidinil-1'-il-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,
 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
 20 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 25 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,
 1-{1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,
 30 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 amida del ácido 1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
 35 amida del ácido 1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-3-carboxílico,
 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 40 rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 rac-N-tert-butil-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
 45 rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona,
 rac-4-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,
 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 50 rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
 rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
 55 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dietoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
 60 rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona,
 65 1-{1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
 5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 amida del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 10 4-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-piperazin-1-il]-metanona,
 15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 -(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(tiazol-2-ilamino)-etanona,
 20 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ona,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona,
 25 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-acetamida,
 dimetilamida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 30 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-tetrazol-1-il-etanona,
 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionamida,
 35 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-propionamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-acetamida,
 40 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(4-metil-tiazol-2-il)-etanona,
 45 9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-metanona,
 2-{9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il}-acetamida,
 50 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ ⁶-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 amida del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico,
 55 rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperidin-1-il-metanona,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida,
 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
 60 rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,
 65 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,

rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-
 metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-
 piperazin-1-il)-metanona,
 5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-
 piperidin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-
 piperazin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-
 10 piperidin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-
 piperazin-1-il)-metanona,
 [1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-
 1-il]-metanona,
 15 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-etanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dimetilamino-
 piperidin-1-il)-metanona,
 20 clorhidrato del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
 imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acético,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahydro-
 furano-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
 dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
 imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,
 25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-
 propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-1-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-etanona,
 4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 30 piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona,
 1-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-acetil)-[1,4]diazepan-5-ona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-
 piperidin-1-il)-metanona,
 35 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-
 piperidin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroximetil-
 piperidin-1-il)-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 40 piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 [1,4]diazepan-5-ona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-((R)-3-metil-
 piperazin-1-il)-metanona,
 45 -{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-(2,3-dihidroxi-propil)-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida,
 N-tert-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
 50 carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-
 piperazin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[2-(2-hidroxi-
 etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-metanona,
 55 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona,
 4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-ciclopro-
 panocarbonil-piperazin-1-il)-metanona,
 4-[4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 60 piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-acetamida,
 65 4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperidin-4-il}-piperazin-2-ona,

4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperidin-4-il}-1-metil-piperazin-2-ona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,4-dihidroxi-
 butil)-piperazin-1-il]-metanona,
 5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(1,1-dioxo-1λ6-
 tiomorfolin-4-il)-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-1-piperidin-1-il-etanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 10 piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-[1,4]dioxan-2-ilmetil-acetamida,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-
 pirrolidin-1-il)-metanona,
 15 {(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 pirrolidin-3-il}-carbamato de tert-butilo,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-tiazol-5-il-acetamida,
 20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-fenil-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida,
 25 (3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-
 imidazol-1-il]-metanona,
 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 pirrolidin-3-il}-oxalamida,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(2,3,4,5-
 30 tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida,
 35 (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,
 1-azetidin-1-il-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-
 40 carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,
 45 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-
 1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-
 50 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-
 hidroxi-azetidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-
 4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico,
 55 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-
 hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-
 [1,4]diazepan-1-il)-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 60 [1,4]diazepan-1-il}-acetamida,
 4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 [1,4]diazepan-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-acetamida,
 65 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-
 piperazin-1-il}-N-(2-metil-piridin-3-il)-acetamida,

- 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-etil-N-piridin-3-il-acetamida,
 5 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-acetamida,
 tert-butilamida del ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-2-carboxílico,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-
 10 piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona,
 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida,
 15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-metil-metanosulfonamida,
 20 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etilamino)-piperidin-1-il]-metanona,
 25 {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida,
 30 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dietilamino-piperidin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-piperidin-1-il}-metanona,
 35 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-metil-urea,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
 40 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(piperazina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metilsulfanil-propan-1-ona,
 45 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metanosulfonil-propan-1-ona,
 (2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
 (2-metanosulfonil-etil)-metil-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
 50 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
 55 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etoxi)-piperidin-1-il]-metanona,
 rac-4-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
 rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
 60 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida,
 65 rac-1-{1-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,

- 1-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il]-[1,4]diazepan-5-ona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-acetamida,
 5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 10 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 metil-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 15 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-ilmetil-acetamida,
 20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-furan-2-ilmetil-acetamida,
 ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético,
 25 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-3-il-acetamida,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona,
 30 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,
 dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-sulfónico,
 35 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 40 {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbamato de tert-butilo,
 (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,
 45 4-{[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo,
 (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 etilamida del ácido 4-{[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxílico,
 50 (1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona,
 55 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxilato de metilo,
 ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionamida,
 60 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionitrilo,
 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-isopropil-urea,
 65 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-piridin-3-il-urea y

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

En la descripción, cuando proceda, los diversos grupos pueden estar sustituidos por 1-5 o, con preferencia, 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, -CN, -CF₃, -NH₂, -N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxilo, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, -SO₂CH₃, -SCH₃, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, carbamoil-cicloalquilo inferior, hidroxil-alcoxi inferior, -NH₂-alcoxi inferior, -N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, -N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, amino(mono- o di-sustituido por alquilo inferior)-sulfonilo; y arilo, cicloalquilo, heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido por los sustituyentes recién nombrados; y alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, -NH₂, -N(H, alquilo inferior) o -N(alquilo inferior)₂. Los sustituyentes preferidos de los restos alquilo, arilo, heteroarilo y anillos heterocíclicos son halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior y amino.

El término "alquilo" indica restos hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, incluidos los restos que tienen de 1 a 7 átomos de carbono. En ciertas formas de ejecución, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" indica restos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

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

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

El término "alquino" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de tales restos "alquino" son el etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

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

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

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

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

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

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

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

metoxi-etoxi-etoxi y similares y las cadenas laterales alcoxi sustituidas, p.ej., dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y similares.

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

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

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

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

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

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

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

50 Las formulaciones de la presente invención incluyen a las que son idóneas para la administración oral, nasal, tópica (incluidas la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en una forma de dosificación unitaria y pueden fabricarse por métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo, que puede combinarse con un material vehículo/excipiente para producir una forma de dosificación unitaria, puede variar en función del hospedante a tratar así como del modo concreto de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria será en general aquella que cantidad de un compuesto de la fórmula I que produzca el efecto terapéutico. En general, aparte del uno por ciento, esta cantidad se situará entre el 1 por ciento y el noventa y cinco por ciento de ingrediente activo, con preferencia entre el 5 por ciento al 70 por ciento, con preferencia especial entre el 10 por ciento y el 30 por ciento.

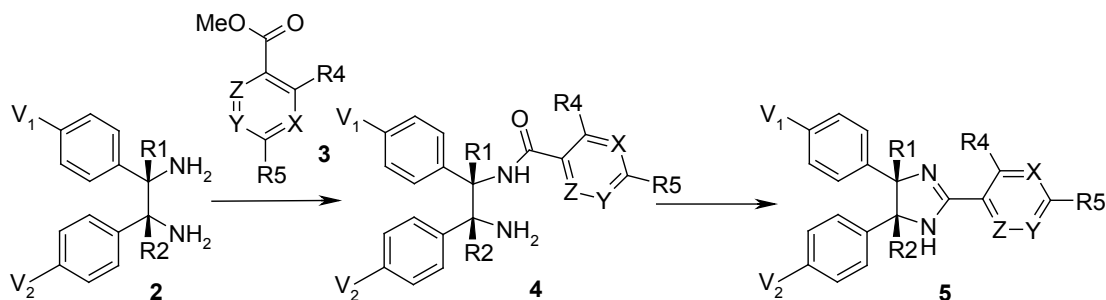
60 Los métodos para fabricar estas formulaciones o composiciones incluyen la puesta en contacto y asociación de un compuesto de la presente invención y un vehículo y, opcionalmente uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se fabrican por asociación uniforme e íntima de un compuesto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

65

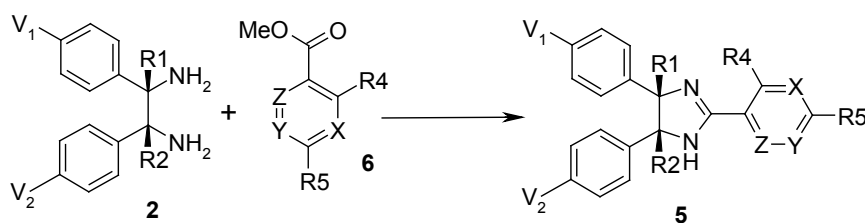
Las formulaciones de la invención idóneas para la administración oral pueden presentarse en forma de cápsulas, sellos, bolsitas, píldoras, tabletas, comprimidos (empleando una base aromatizada, habitualmente de sucrosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de solución o suspensión en un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

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

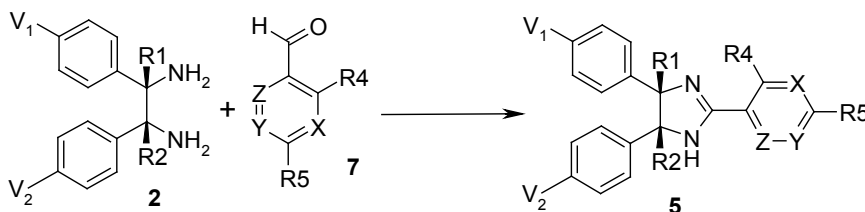
Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse con arreglo a los esquemas 1-4. Resumiendo, el proceso implica la formación de la imidazolina 5 ya sea por condensación de una 1,2-diamina tetrasustituida 2 con un ácido aromático 3 para formar un derivado monoamida 4 y posterior deshidrogenación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



Esquema 1: condensación de diaminas con ácidos



Esquema 2: condensación de diaminas con ésteres



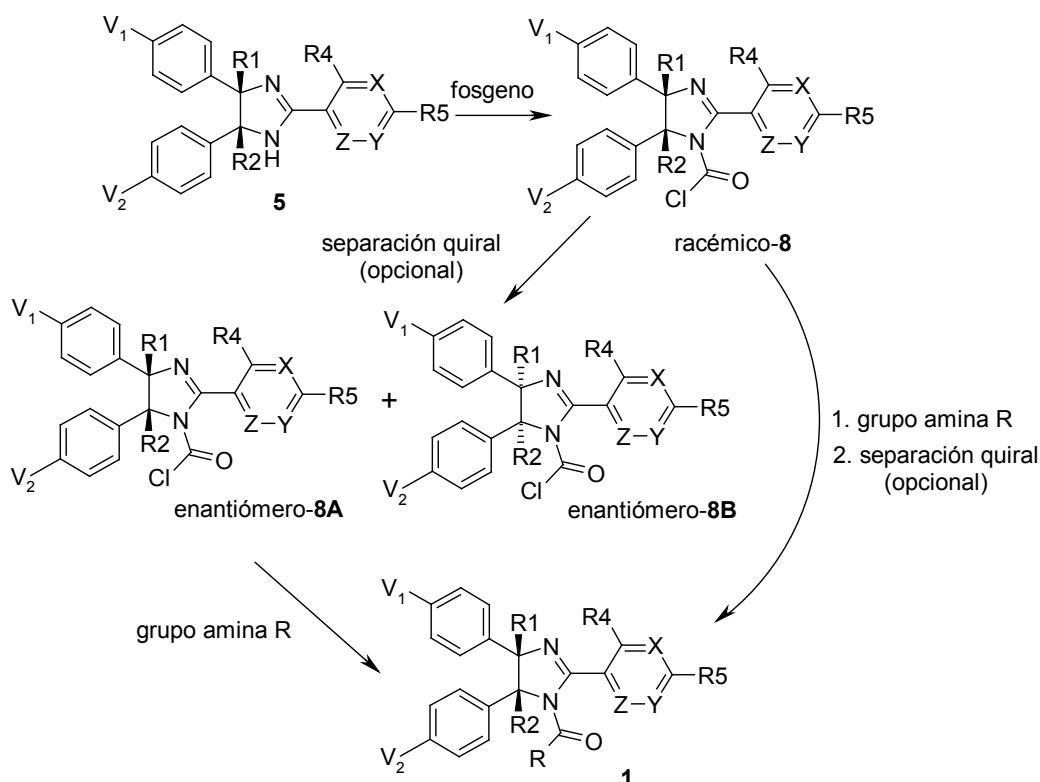
Esquema 3: condensación de diaminas con aldehídos

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

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

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

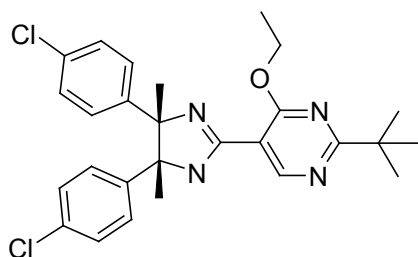
Esquema 4: Derivatización de las imidazolininas



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

Ejemplo 1

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

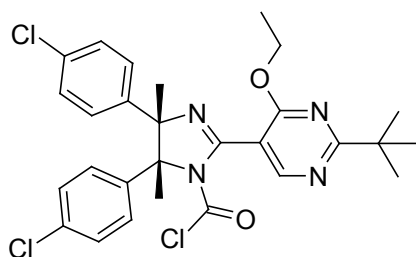


Se vierte lentamente una solución de 4-hidroxi-2-tert-butil-pirimidina-5-carboxilato de etilo (3 g, 13,377 mmoles, obtenido de modo similar al descrito para la obtención del 2-etil-4-hidroxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (Dostert, P. y col., Eur. J. Med. Chem. 17, 437-444, 1982) en dimetilformamida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

Se añade en pequeñas porciones la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (1,838 g, 5,95 mmoles, obtenida del modo descrito por Ding, Q. y col. en WO 2007-063013) a una solución de trimetil-aluminio (3 ml, solución 2M en tolueno, Aldrich) en 15 ml de tolueno a 0°C. Se agita la mezcla durante 10 min a 0°C, 15 min a temperatura ambiente y se calienta a 90°C durante 30 min. Después de enfriar a 0°C se le añade una solución de 4-etoxi-2-tert-butil-pirimidina-5-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,95 mmoles) en 5 ml de tolueno. Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 d, después se enfría a 0°C y se trata mediante adición por goteo con una solución 1M de tartrato sódico-potásico (50 ml). Se agita la mezcla vigorosamente durante una noche y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución 1M de tartrato sódico-potásico, agua y salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-30% en hexano se obtienen 880 mg de la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-pirimidina.

Ejemplo 2

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

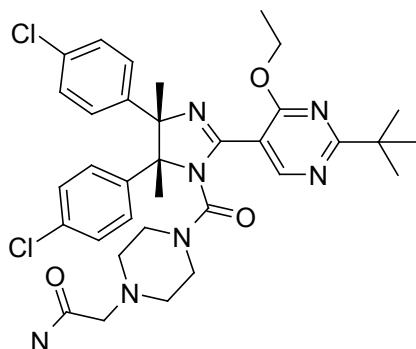


A una solución de la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-pirimidina (850 mg, 1,71 mmoles) y trietilamina (600 µl, 4,28 mmoles) en 10 ml de diclorometano se le añaden a 0°C 1,88 ml de una solución de fosgeno al 20 % en tolueno (Fluka).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

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

Ejemplo 3

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

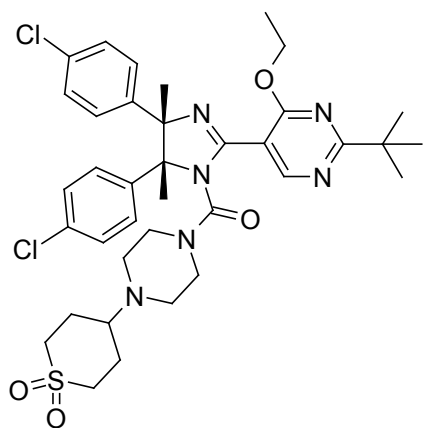


Se añade a 0°C el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (110 mg, 0,2 mmoles) a una mezcla de trietilamina (140 µl, 1,0 mmoles) y diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (52 mg, 0,24 mmoles, Matrix Scientific)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

tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida en forma de sólido blanco.

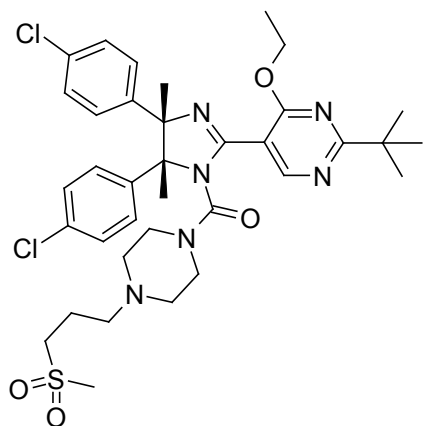
- 5 Por separación quiral de 95 mg de los enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono) se obtiene el compuesto epigrafiado (pico posterior, 46 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{42}N_7O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 666,2721; hallado = 666,2723.

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



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

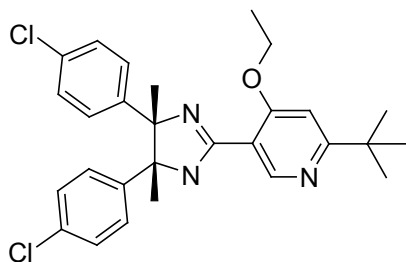
Ejemplo 5
[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con 35% metanol en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{47}Cl_2N_6O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 729,2751; hallado = 729,2749.
- 30

Ejemplo 6

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



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

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

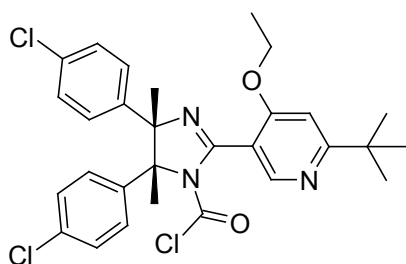
Se disuelve el 6-tert-butil-4-etoxi-nicotinato de etilo (100 mg, 0,4 mmoles) en etanol. Se le añade el hidróxido potásico (46 mg, 0,8 mmoles) en 1 ml de agua. Se agita a 80°C durante 1 h, se controla por cromatografía de capa fina y LC-EM que la reacción haya finalizado. Se concentra la mezcla con alto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

A una solución de la meso-2,3-bis(4-cloro-fenil)-butano-2,3-diamina (309 mg, 1 mmol, obtenida del modo descrito en Ding, Q. y col., WO 2007/063013) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añade a -10°C (salmuera/hielo) la diisopropiletilamina (0,7 ml, 4 mmoles) y después se añade por goteo el cloruro de 6-tert-butil-4-etoxi-nicotinoilo (280 mg, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml). Se agita a -10°C durante 50 min y después se diluye con salmuera (8 ml) y agua (10 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (2x15 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía (de cloruro de metileno a acetato de etilo al 50% en cloruro de metileno), obteniéndose la rac-N-[(1S*,2R*)-2-amino-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-1-metil-propil]-6-tert-butil-4-etoxi-nicotinamida en forma de semisólido (440 mg, 85%). EM-LR = 514 [(M+H)⁺].

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

Ejemplo 7

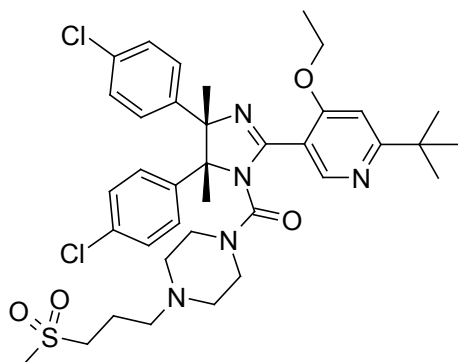
cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



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

Ejemplo 8

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

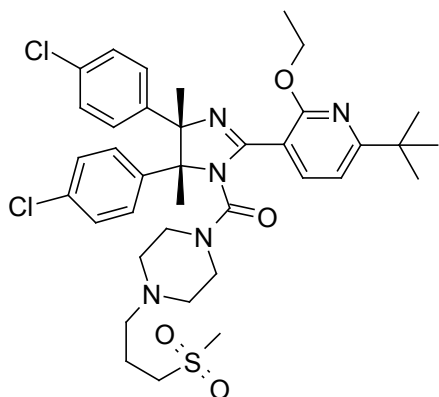


Se suspende la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (30 mg, 0,11 mmoles, obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996) en 5 ml de cloruro de metileno y se enfría a 0°C. Se añade la trietilamina y después se añade por goteo el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imida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

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

Ejemplo 9

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

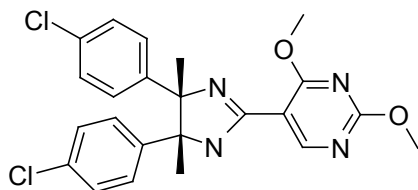


Se mezclan el 6-tert-butil-2-etoxi-nicotinonitrilo (1,10 g, 5,3 mmoles, obtenido con arreglo al procedimiento de la bibliografía técnica de Youngdale, G.A. y T.F. Ogila, J. Med. Chem. 28, 1791, 1985) e hidróxido potásico (1,80 g, 32,3 mmoles) con etanol/agua (30 ml/7 ml) y se calientan a 90°C durante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

Partiendo del ácido 6-tert-butil-2-etoxi-nicotínico y aplicando el esquema de los ejemplos 6-8 se obtiene la rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-2-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazin-1-il]-metanona de manera similar. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C₃₇H₄₈N₅O₄SCl₂ [(M+H)⁺] = 728,2799; hallado = 728,2797.

Ejemplo 10

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

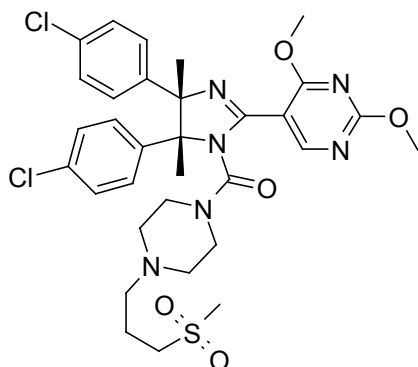


Se obtiene el compuesto epigrafiado aplicando el procedimiento descrito por Ishihara, M. y Togo, H., Synlett 2, 227-230, 2006, y los mismos autores, Tetrahedron 63, 1474-1480, 2007.

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

Ejemplo 11

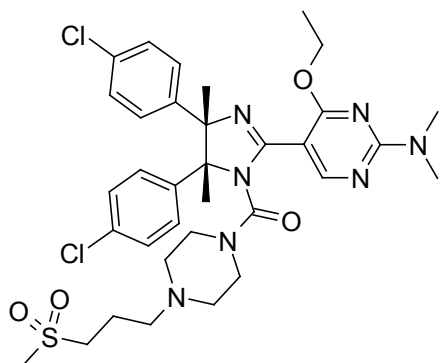
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazin-1-il]-metanona



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

Ejemplo 12

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

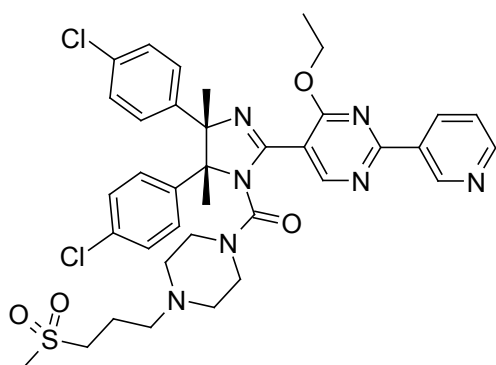


Se disuelve el 4-etoxi-2-metanosulfonyl-pirimidina-5-carboxilato de etilo (60 mg, 0,22 mmoles) en acetonitrilo. Se añade la dimetilamina (0,6 ml, 2,0 M en metanol) y se agita la mezcla reaccionante en un tubo sellado a 80°C durante 3 h. Se controla el progreso de la reacción por LC-EM. Una vez finalizada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

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

Ejemplo 13

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

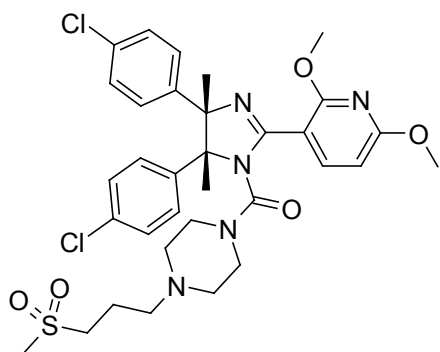


Se sintetiza el 4-hidroxi-2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxilato de etilo aplicando un procedimiento de la bibliografía técnica (Yurugi, S. y col., Chem. Pharm. Bull. 19, 2354, 1971).

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

Ejemplo 14

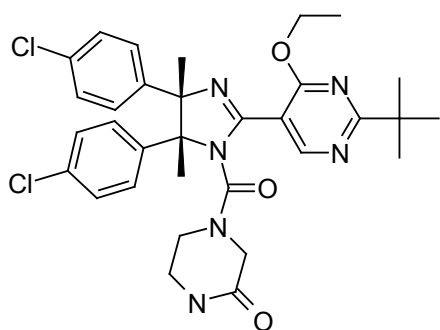
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonylpropil)-piperazin-1-il]-metanona



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

Ejemplo 15

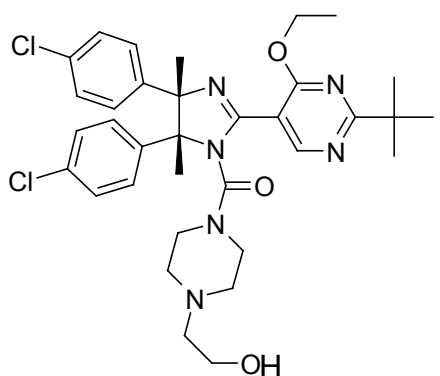
4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazinona (Avocado Organics), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 35% en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{32}H_{37}N_6O_3Cl_2$ [(M+H)⁺] = 623,2299; hallado = 623,2298.

Ejemplo 16

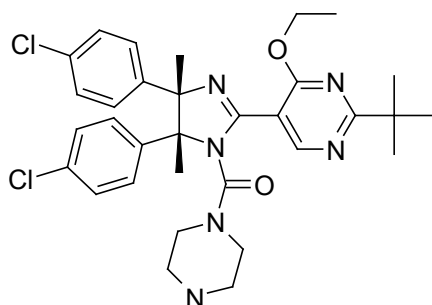
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



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

Ejemplo 17

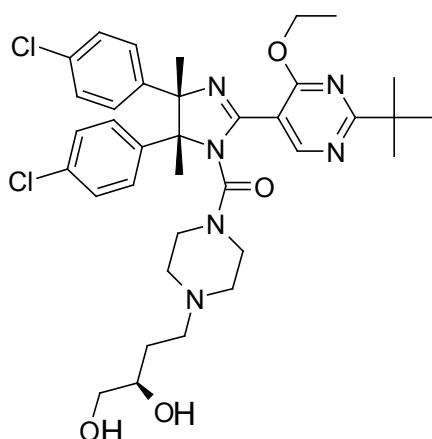
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona



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

Ejemplo 18

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

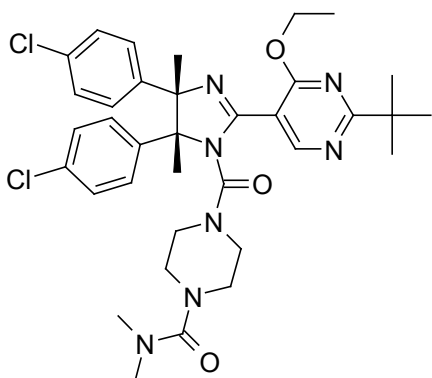


En un microondas se calienta a 180°C durante 20 min una mezcla de [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona (80 mg, 0,13 mmoles), metanosulfonato de 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilo (437 mg, 1,95 mmoles, obtenido a partir de 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol y cloruro de metanosulfonilo en presencia de trietilamina) y diisopropiletilamina (110 µl, 0,65 mmoles) en dimetilformamida seca (3 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con agua (5x) y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano) se obtiene la rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-[2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-piperazin-1-il]-metanona (45 mg).

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

Ejemplo 19

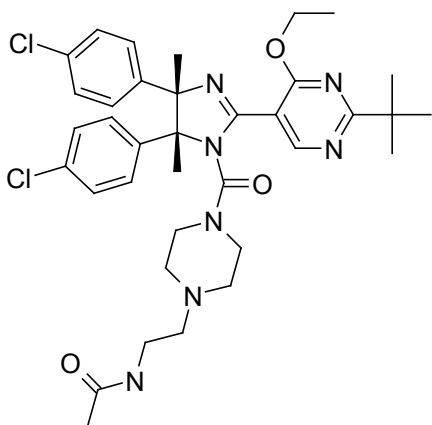
dimetilamida del ácido 4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico



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

Ejemplo 20

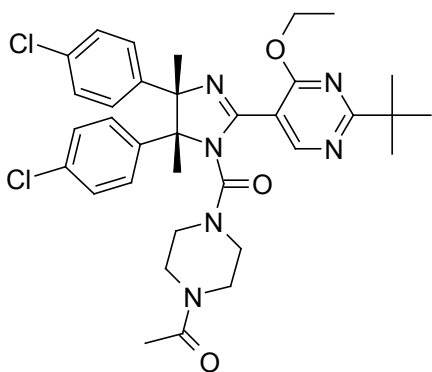
N-(2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida



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

Ejemplo 21

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

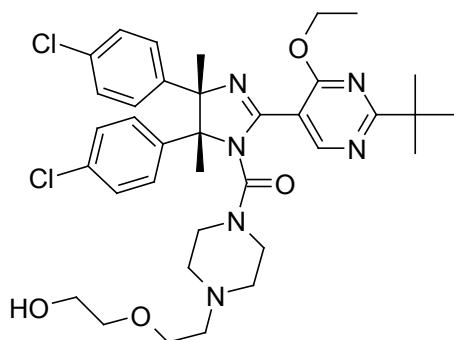


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-acetil-piperazina (Aldrich),

obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{40}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 651,2612; hallado = 651,2615.

Ejemplo 22

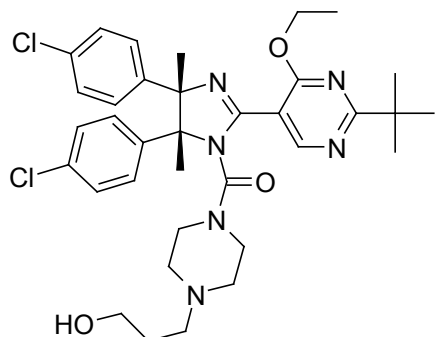
- 5 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il]-metanona



- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con metanol al 30% en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}N_6O_4Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 697,3031; hallado = 697,3026.

15 Ejemplo 23

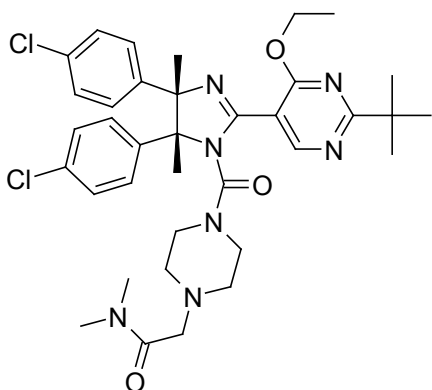
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona



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

Ejemplo 24

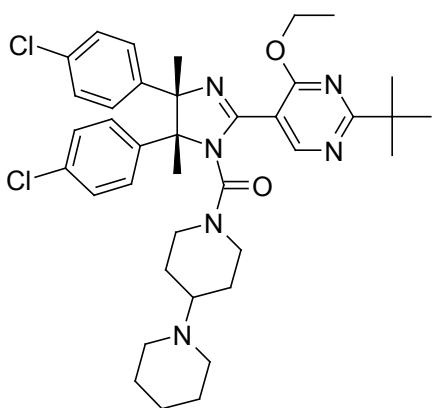
- 25 2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida



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

Ejemplo 25

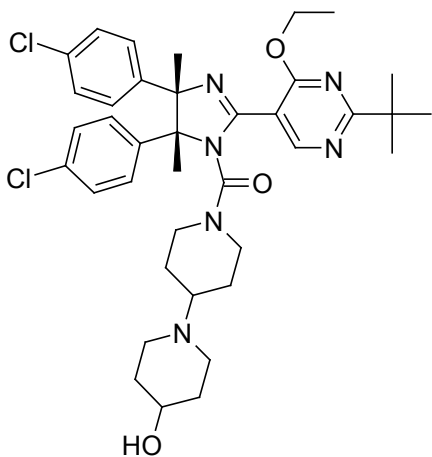
[1,4']bipiperidinil-1'-il-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona



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

Ejemplo 26

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

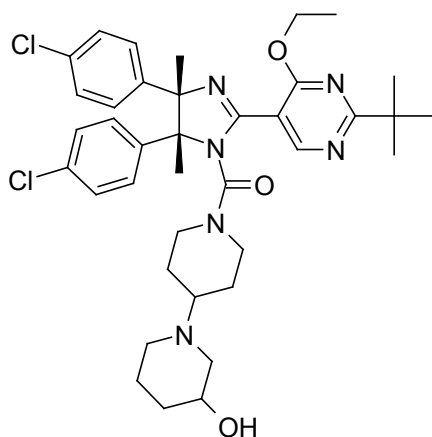


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-hidroxi-[1,4']bipiperidina (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma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

5

Ejemplo 27

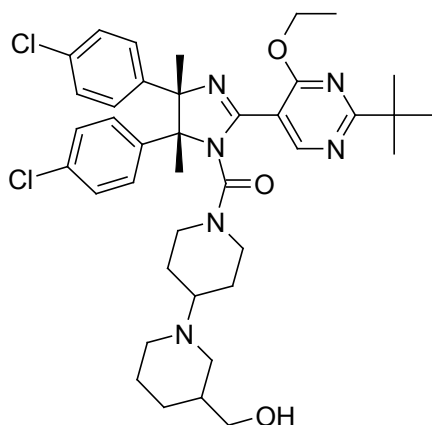
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona



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

15 Ejemplo 28

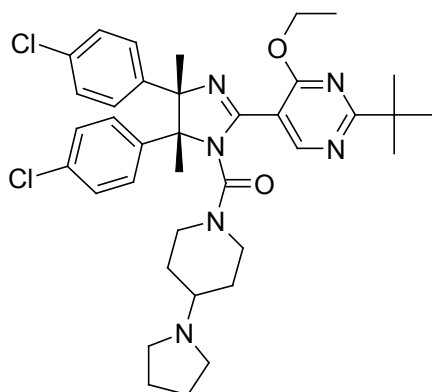
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona



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

Ejemplo 29

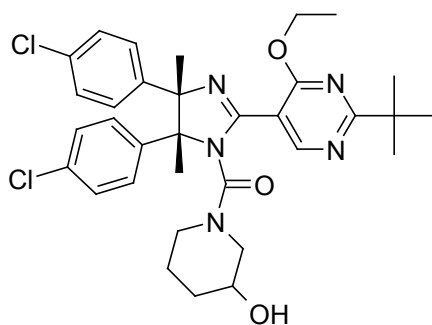
25 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



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

Ejemplo 30

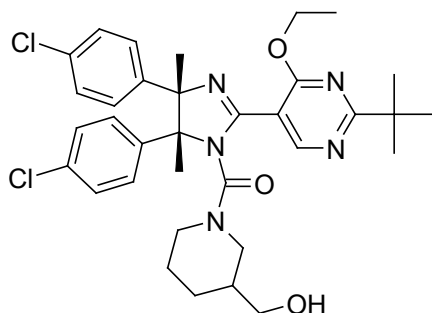
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 3-hidroxi-piperidina (TCI America), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{40}N_5O_3Cl_2$ [(M+H)⁺] = 624,2503; hallado = 624,2502.

Ejemplo 31

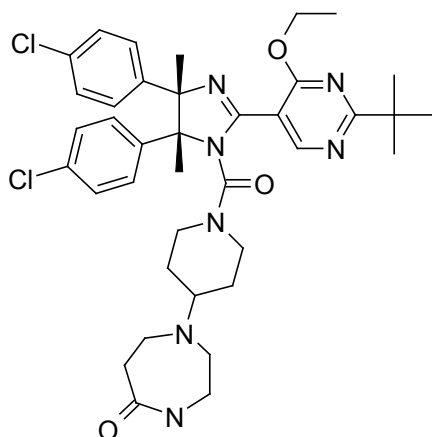
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona



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

Ejemplo 32

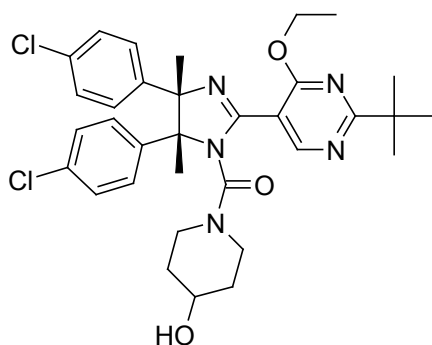
1-{1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona



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

Ejemplo 33

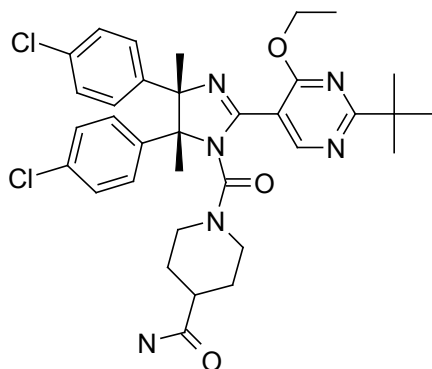
[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-hidroxi-piperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{40}N_5O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 624,2503; hallado = 624,2505.

Ejemplo 34

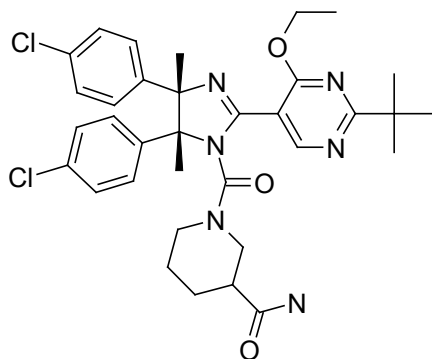
amida del ácido 1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



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

Ejemplo 35

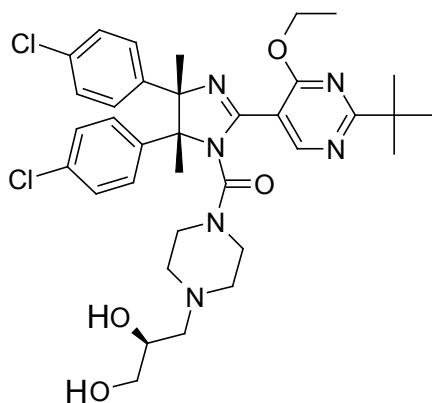
amida del ácido 1-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-3-carboxílico



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

Ejemplo 36

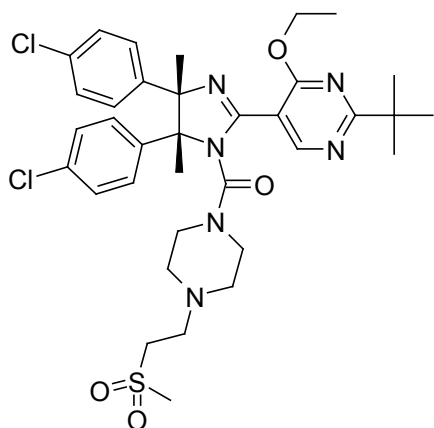
[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona



En un microondas se calienta a 120°C durante 10 min una mezcla de [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona (170 mg, 0,28 mmoles) y R-glicidol (63 mg, 0,84 mmoles) en etanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-20% en acetato de etilo) se obtiene la cis-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona (98 mg). Se separan los diastereómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bar, eluyendo con etanol al 25% en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado (pico posterior, 40 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{45}N_6O_4Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 683,2874; hallado = 683,2871.

Ejemplo 37

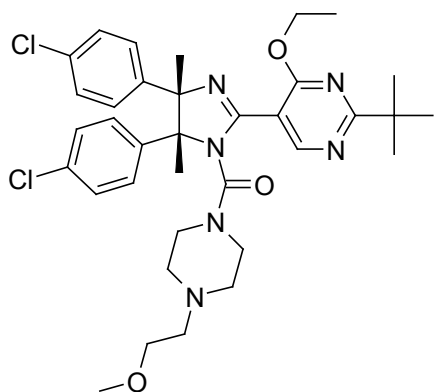
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonyl-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{45}N_6O_4SCl_2$ $[(M+H)^+]$ = 715,2595; hallado = 715,259.

Ejemplo 38

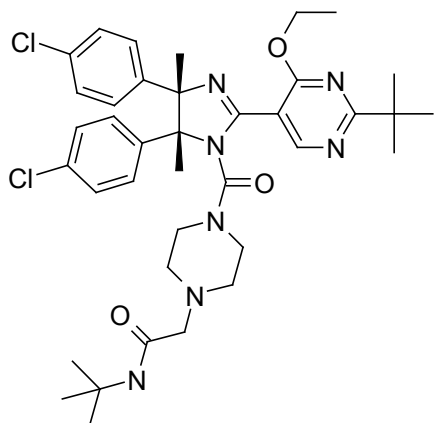
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



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

Ejemplo 39

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

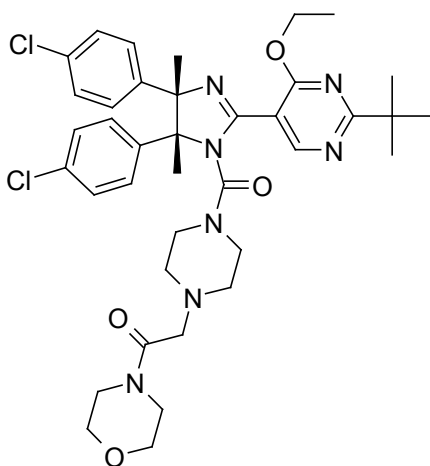


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con N-tert-butil-2-piperazin-1-il-acetamida (Enamine-BB), obteniéndose el compuesto epigrafiado.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

5

Ejemplo 40

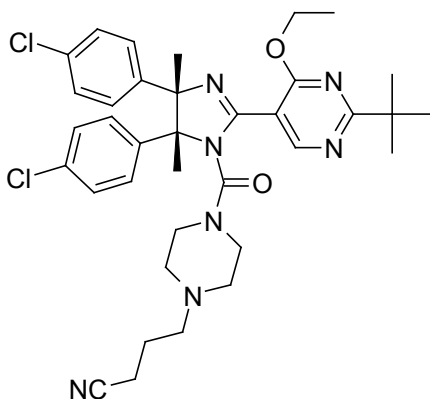
rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-(1-piperazinilacetil)-morfolina (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{47}N_7O_4Cl_2$ [(M+H)⁺] = 736,314; hallado = 736,3134.

15 Ejemplo 41

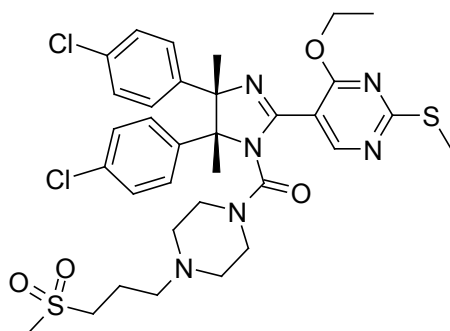
rac-4-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo



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

Ejemplo 42

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

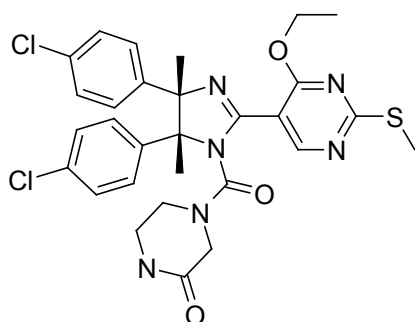


Se hace reaccionar el etoxi-2-metanosulfonil-pirimidina-5-carboxilato de etilo (1,880 g, 7,76 mmoles) con meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (2,0 g, 6,467 mmoles, obtenida del modo descrito en Ding, Q. y col., WO 2007/063013) en presencia de trimetil-aluminio (solución 2M en tolueno, Aldrich)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

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

Ejemplo 43

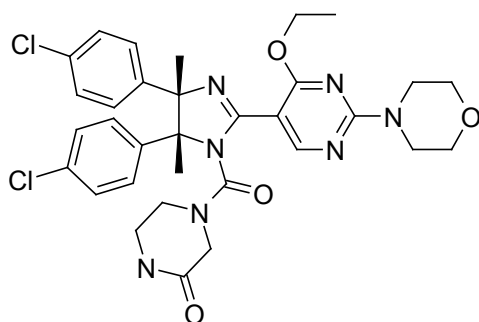
rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



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

Ejemplo 44

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

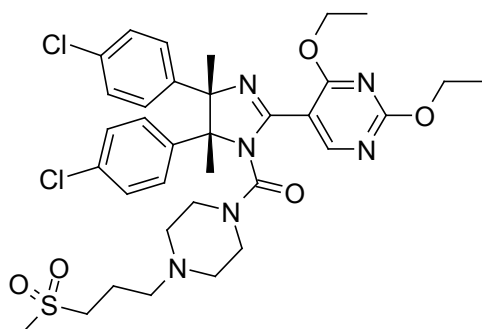


A una solución de la rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona (160 mg, 0,261 mmoles) en cloruro de metileno enfriada a 0°C se le añaden 100 mg de ácido m-cloroperoxibenzoico (≤77%, Aldrich). Pasados 10 min se añade una solución de bisulfito sódico para interrumpir la reacción. Se extrae el producto con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra, obteniéndose el sulfóxido

en bruto en forma de espuma ligeramente amarilla. Se recoge el sulfóxido/sulfona en bruto en 20 ml de tetrahidrofurano y se añade la morfolina (200 μ l, 3,34 mmoles, Aldrich). Se calienta la mezcla a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50-100% en hexanos, después con metanol al 0-5% en acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (94 mg, 55%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{32}H_{36}N_7O_4Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 652,2201; hallado = 652,2202.

Ejemplo 45

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

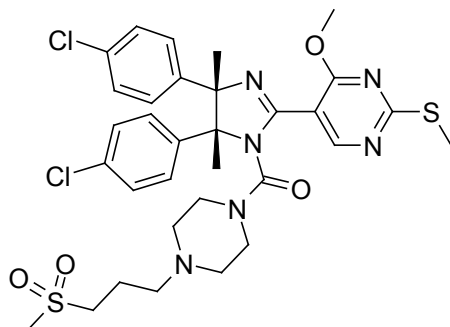


A una solución de rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-etoxi-2-metilsulfonil-pirimidina (250 mg, 0,513 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade el metóxido sódico (4,1 ml, solución 0,5M en metanol, Aldrich). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en bruto en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2,4-dietoxi-pirimidina (~200 mg). Se recoge en etanol (15 ml) y se le añade etóxido sódico (58,1 mg, Fluka). Se deja la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche y después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en bruto en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-100% en hexanos y después con metanol al 3% en acetato de etilo) se obtiene la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2,4-dietoxi-pirimidina en forma de espuma blanca mate (132 mg, 62%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{25}H_{27}N_4O_2Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 485,1506; hallado = 485,1508.

De manera similar al método descrito en los ejemplos 2-3 se condensa la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2,4-dietoxi-pirimidina (100 mg, 0,206 mmoles) con 4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina (86,3 mg, 0,309 mmoles, obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (133,0 mg, 90%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{43}N_6O_5SCl_2$ $[(M+H)^+]$ = 717,2387; hallado = 717,2387.

Ejemplo 46

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

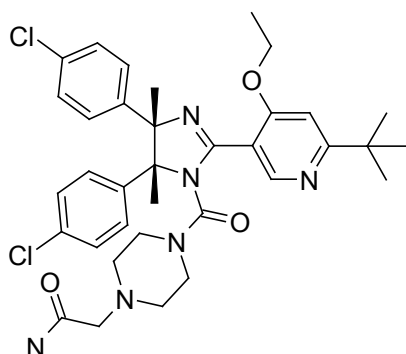


De manera similar al método descrito en el ejemplo 46 se convierte la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-etoxi-2-metilsulfonil-pirimidina en la rac-5-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-4-metoxi-2-metilsulfonil-pirimidina.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

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

Ejemplo 47

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

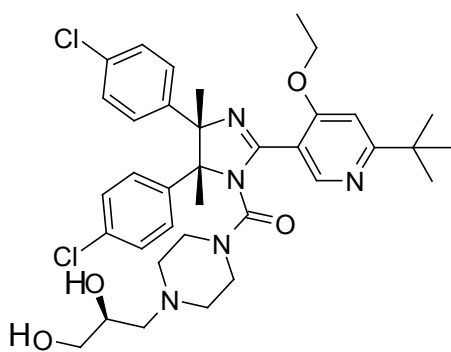


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de rac(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 7) con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{43}N_6O_3Cl_2$ [(M+H)⁺] = 665,2768; hallado = 665,2767.

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

Ejemplo 48

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



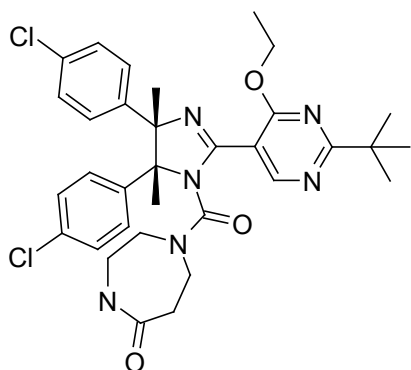
En un matraz de presión de 10 ml se mezclan el p-toluenosulfonato de (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (286 mg, 1,0 mmoles, Aldrich) y piperazina-1-carboxilato de bencilo (235 mg, 1,1 mmoles, Aldrich) con carbonato potásico (148 g, 1,1 mmoles) en tolueno seco (6 ml). Se agita bien la mezcla y se calienta a 127°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con éter etílico (20 ml) y 20 ml de agua. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el 4-(S)-(-)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-piperazina-1-carboxilato de bencilo en forma de aceite viscoso, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un 3% de trietilamina y de una mezcla 1:1 de acetato de etilo:hexano a acetato de etilo). EM-LR = 334 [(M+H)⁺]. Se disuelve el 4-(S)-(-)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-piperazina-1-carboxilato de bencilo (220 mg, 0,65 mmoles) en 20 ml de etanol y se le añade paladio al 10 % sobre carbón (50 mg, Aldrich). Se hidrogena la mezcla en un reactor Parr con una presión de hidrógeno de 40 psi durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra, obteniéndose un aceite. Se disuelve la mayor parte del aceite en hexano, se trata con Norite, se filtra y se cristaliza en hexano frío, obteniéndose la 1-(S)-(-)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-piperazina. EM-LR = 200 [(M+H)⁺].

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de rac(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 7) con 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-piperazina, obteniéndose el compuesto epigrafiado después de la desprotección con ácido clorhídrico 2N. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}N_5O_4Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 682,2926; hallado = 682,2922.

5

Ejemplo 49

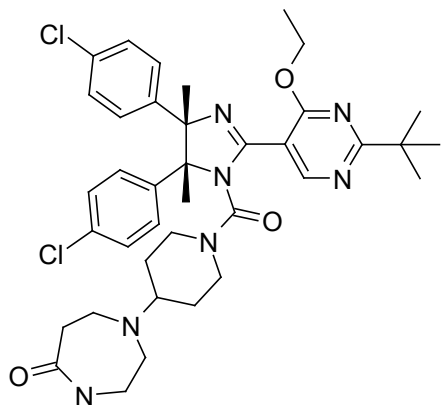
1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con [1,4]diazepan-5-ona (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{39}N_6O_3Cl_2$ $[(M+H)^+]$ = 637,2455; hallado = 637,2452.

Ejemplo 50

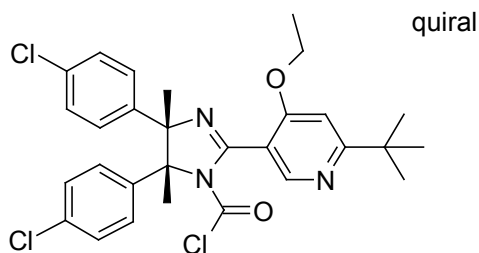
1-{1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona



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

Ejemplo 51

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

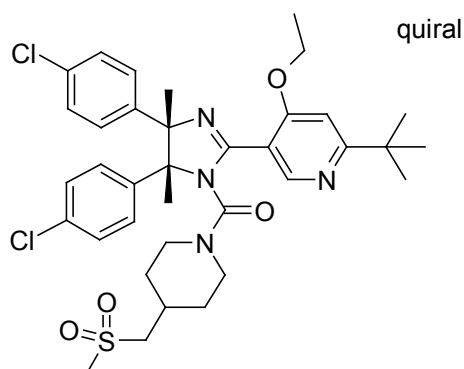


Se separan los enantiómeros del cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 7) por cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H eluyendo con acetonitrilo al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

5

Ejemplo 52

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



10 A una solución de N-Boc-4-piperidinametanol (5,69 g, 26,43 mmoles, Aldrich) en piridina (50 ml) enfriada a 0°C se le añade el cloruro de tosilo (10,077 g, 52,86 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se agita vigorosamente. Se extrae el producto con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtran los sólidos, y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un aceite ligeramente rosado como producto en bruto de 4-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (10 g). Se utiliza sin más purificación.

15

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

20

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

30

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

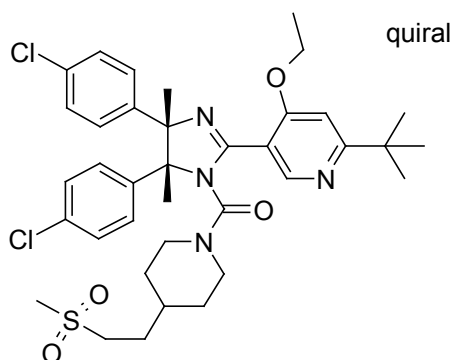
35

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el clorhidrato de la 4-metanosulfonilmetil-piperidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C₃₆H₄₅N₄O₄SCl₂ [(M+H)⁺] = 699,2533; hallado = 699,2533.

40

Ejemplo 53

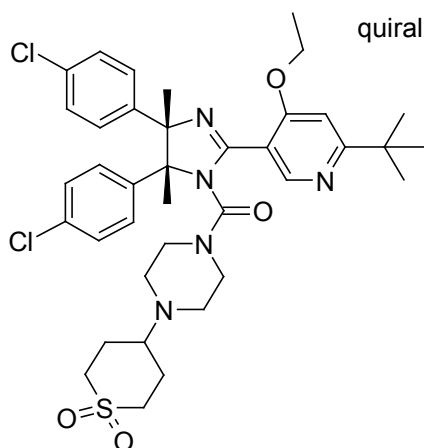
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona



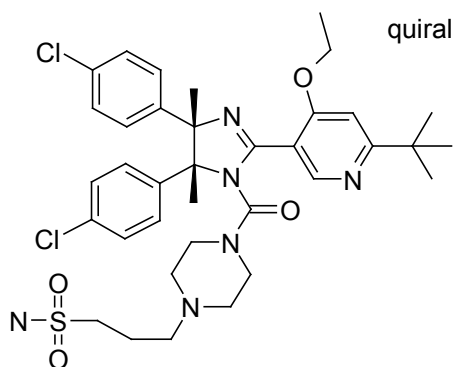
Partiendo del N-Boc-4-piperidina-etanol se obtiene el clorhidrato de la 4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidina de modo similar al descrito para la obtención del clorhidrato de la 4-metanosulfonilmetil-piperidina (ejemplo 52).

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

- 10 Ejemplo 54
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el diclorhidrato de la 1-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-piperazina (obtenido del modo descrito en Ding, Q. y col., WO 2007/063013), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}N_5O_4SCl_2$ $[(M+H)^+]$ = 740,2799; hallado = 740,2802.
- 20 Ejemplo 55
amida del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico



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

En un matraz de tres bocas y fondo redondo, equipado con tubo de entrada de argón, se introducen la dimetilformamida anhidra y la benzhidril-amida del ácido 3-cloro-propano-1-sulfónico (893 mg, 2,76 mmoles). Se introduce la 1-Boc-piperazina (771 mg, 4,14 mmoles, Aldrich) y después la trietilamina (0,77 ml, 5,52 mmoles). Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se calienta a 120°C durante 10 min y a 180°C durante 15 min empleando un sintetizador de microondas. Después de enfriar se concentra la mezcla reaccionante y se diluye el residuo con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera y se concentra. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash se obtiene el 4-[3-(benzhidril-sulfamoil)-propil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (688 mg).

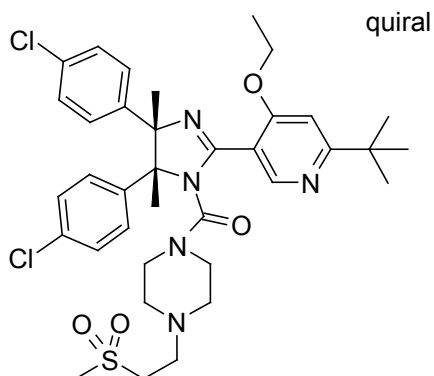
En un aparato Parr se hidrogena a temperatura ambiente durante una noche una suspensión del 4-[3-(benzhidril-sulfamoil)-propil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (650 mg, 1,37 mmoles) e hidróxido de paladio (1,154 g, 1,64 mmoles, 20% en peso, de Aldrich) en metanol (10 ml) (presión de hidrógeno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

Se desprotege el 4-(3-sulfamoil-propil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (310 mg) en metanol (5 ml) con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3 ml), obteniéndose el diclorhidrato de la amida del ácido 3-piperazin-1-il-propano-1-sulfónico (229 mg, sólido blanco).

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el diclorhidrato de la amida del ácido 3-piperazin-1-il-propano-1-sulfónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{47}N_6O_4S_2$ [(M+H)⁺] = 729,2751; hallado = 729,2754.

Ejemplo 56

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

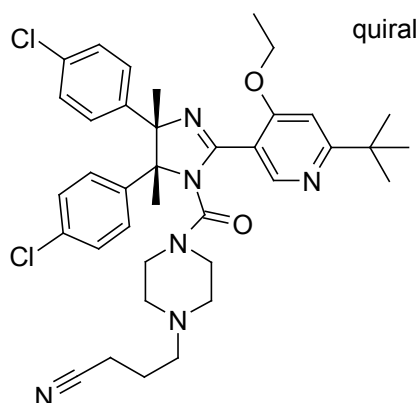


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(2-metanosulfonil-etil)-piperazina (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO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

5

Ejemplo 57

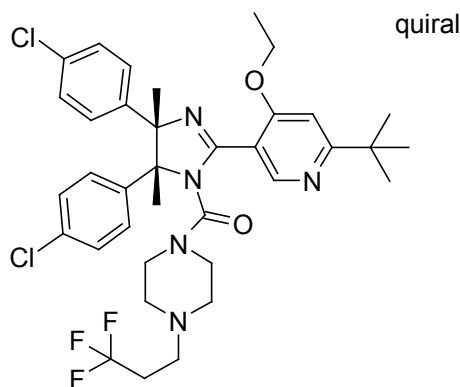
4-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo



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

Ejemplo 58

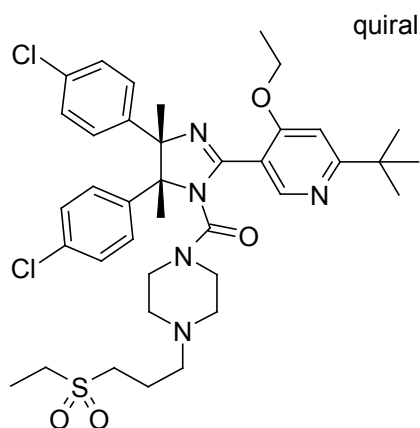
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-metanona



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

Ejemplo 59

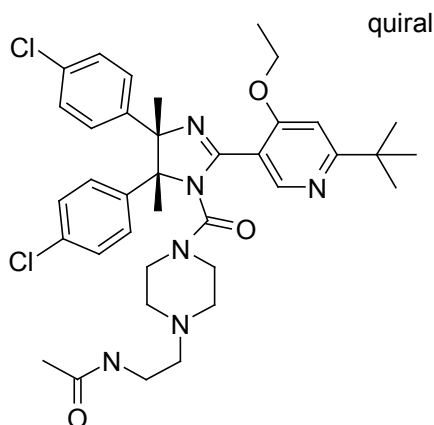
25 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el diclorhidrato de la 1-(3-etanosulfonil-propil)-piperazina (obtenido a partir del 3-etilsulfanil-propan-1-ol de manera similar al método descrito para el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina, Ding, Q. y col., WO 2007/063013), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{50}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 742,2955; hallado = 742,2952.

Ejemplo 60

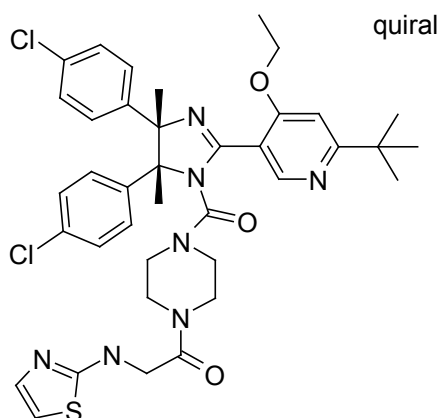
N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 693,3081; hallado = 693,3082.

Ejemplo 61

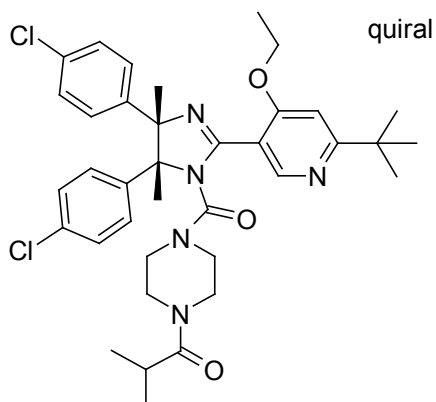
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(tiazol-2-ilamino)-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el diclorhidrato de la 1-piperazin-1-il-2-(tiazol-2-ilamino)-etanona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{44}Cl_2N_7O_3S$ $[(M+H)^+]$ = 748,2598; hallado = 748,2602.

Ejemplo 62

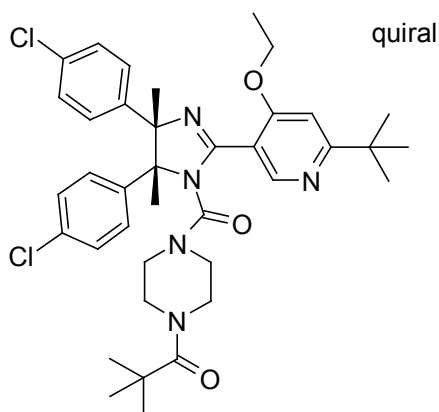
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con la 2-metil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{46}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 678,2972; hallado = 678,2975.

Ejemplo 63

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

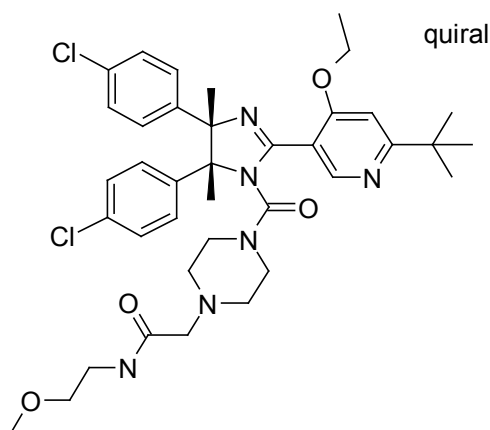


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2,2-dimetil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_3$ [(M+H)⁺] = 692,3129; hallado = 692,3129.

5

Ejemplo 64

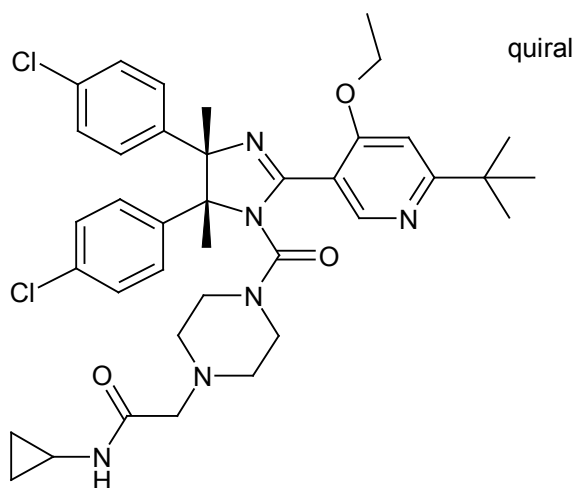
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con N-(2-metoxi-etil)-2-piperazin-1-il-acetamida (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}Cl_2N_6O_4$ [(M+H)⁺] = 723,3187; hallado = 723,3191.

15 Ejemplo 65

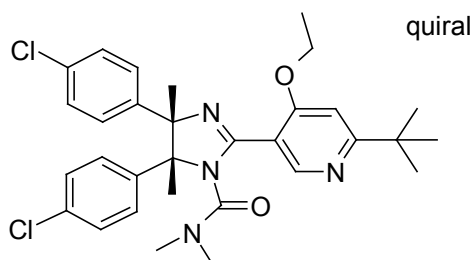
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-acetamida



20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con N-ciclopropil-2-piperazin-1-il-acetamida (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{47}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 705,3081; hallado = 705,308.

Ejemplo 66

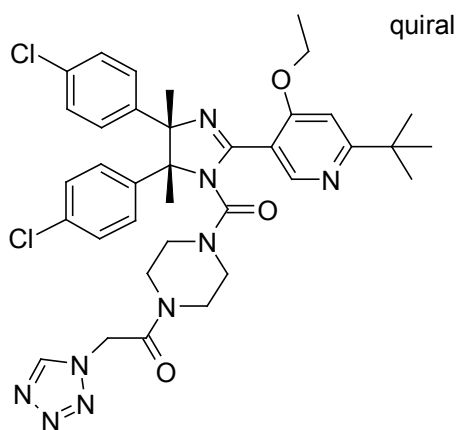
25 dimetilamida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con dimetilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{31}H_{37}Cl_2N_4O_2$ $[(M+H)^+]$ = 567,2288; hallado = 567,2292.

Ejemplo 67

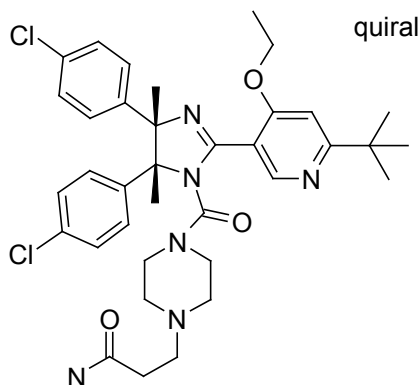
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-tetrazol-1-il-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-piperazin-1-il-2-tetrazol-1-il-etanona (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{41}Cl_2N_9O_3$ $[(M+H)^+]$ = 718,2782; hallado = 718,2788.

Ejemplo 68

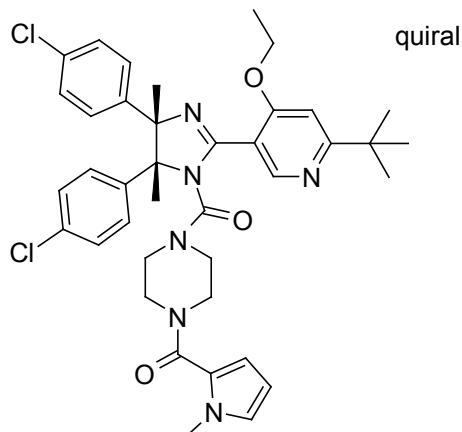
3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 3-piperazin-1-il-propionamida (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 679,2925; hallado = 679,2928.

Ejemplo 69

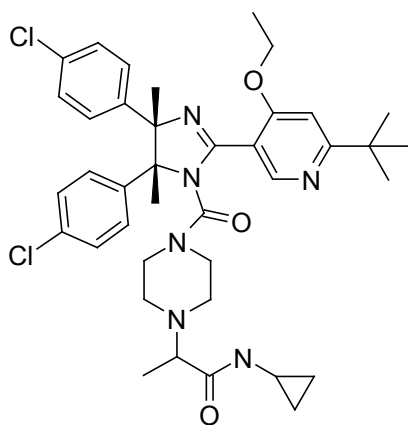
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (1-metil-1H-pirrol-2-il)-piperazin-1-il-metanona (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{45}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 715,2925; hallado = 715,2926.

10 Ejemplo 70

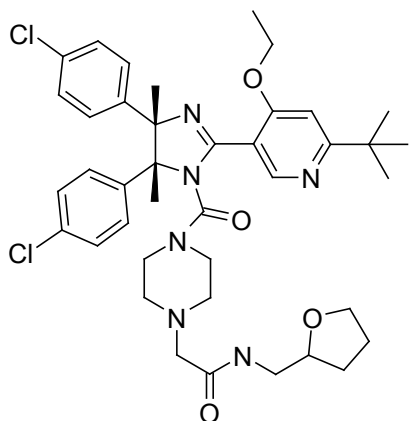
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-propionamida



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con N-ciclopropil-2-piperazin-1-il-propionamida (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 719,3238; hallado = 719,3244.

Ejemplo 71

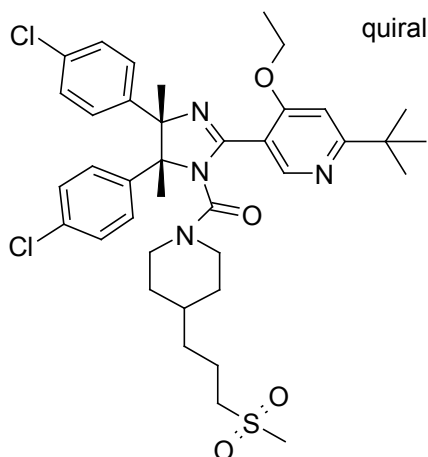
- 20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-acetamida



5 diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{51}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 749,3344; hallado = 749,3341.

Ejemplo 72

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



En un matraz de fondo redondo se introducen el 4-piridinapropanol (5 g, 36,45 mmoles), la trietilamina (5,7 ml, 72,9 mmoles) y el cloruro de metileno (80 ml). Se enfría la solución a 0°C y se le añade lentamente el cloruro de mesilo (5,7 ml, 72,9 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, después se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con agua (2x) y salmuera (1x). Se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el metanosulfonato de 3-piridin-4-il-propilo en forma de aceite oscuro (6,52 g).

20 después se concentra con vacío. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con agua (2x), salmuera (1x), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose la 4-(3-metilsulfanil-propil)-piridina en forma de aceite marrón oscuro (2,24 g).

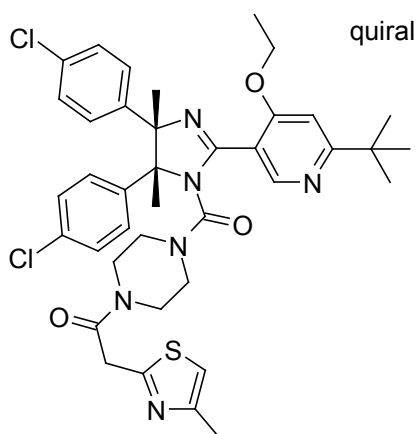
25 hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye con cloruro de metileno y se lava con hidróxido sódico 1N frío (150 ml), agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash (45 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10% en acetato de etilo) se obtiene la 4-(3-metanosulfonyl-propil)-piridina (523 mg).

En un matraz de fondo redondo se introducen la 4-(3-metanosulfonil-propil)-piridina (373 mg) y etanol (5 ml). Se añade con agitación el ácido clorhídrico (1 ml, solución 4N en dioxano). Se concentra la mezcla y después se recoge el residuo en metanol y agua. Se añade óxido de platino (21 mg, 0,09 mmoles, Aldrich) y se hidrogena la mezcla en un aparato Parr con una presión de hidrógeno de 60 psi durante una noche. Una vez finalizada la hidrogenación se

filtra la mezcla a través de Celite y se lava a fondo con metanol. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el diclorhidrato de la 4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidina en forma de sólido blanco (480,7 mg, pureza = 85%). Se emplea el producto en bruto sin más purificación.

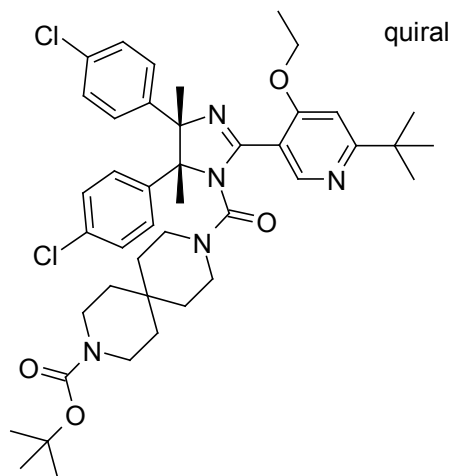
- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el diclorhidrato de la 4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}Cl_2N_4O_4S$ [(M+H)⁺] = 727,2846; hallado = 727,2848.

- 10 **Ejemplo 73**
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(4-metil-tiazol-2-il)-etanona



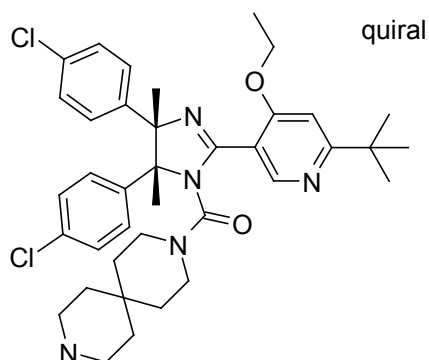
- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-(4-metil-tiazol-2-il)-1-piperazin-1-il-etanona (Enamine), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{45}Cl_2N_6O_3S$ [(M+H)⁺] = 747,2646; hallado = 747,2642.

- Ejemplo 74**
20 9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo



- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo (Syntech Labs), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{43}H_{56}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 776,3704; hallado = 776,3699.

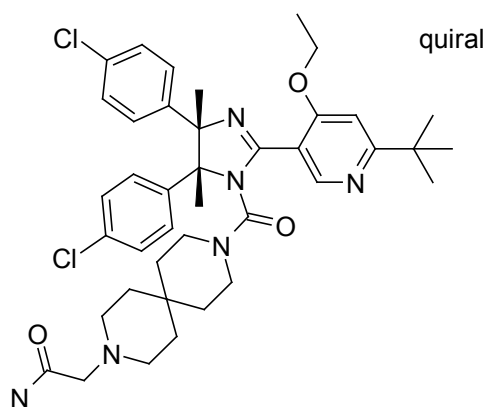
- Ejemplo 75**
30 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-metanona



Se trata el 9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 74) con ácido trifluoracético, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 676,318; hallado = 676,3177.

Ejemplo 76

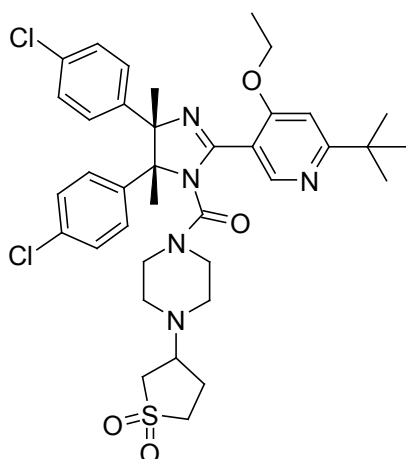
2-{9-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il}-acetamida



En un sintetizador de microondas se calienta a 160°C durante 10 min una mezcla de [(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-metanona (25 mg, 0,037 mmoles, ejemplo 75), 2-cloroacetamida (6,9 mg, 0,074 mmoles, Aldrich) y trietilamina (1 gota) en dimetilformamida (1 ml). Se diluye la mezcla con agua y se extrae con éter etílico (2x). Se lavan los extractos con salmuera, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran. Se filtra el material en bruto a través de un cartucho de gel de sílice, eluyendo con metanol al 5% en acetato de etilo, obteniéndose el producto epigrafiado en forma de sólido blanco (24,9 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{51}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 733,3394; hallado = 733,3392.

Ejemplo 77

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

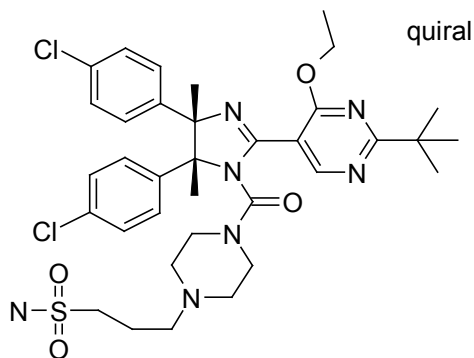


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-piperazina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros.

Los diastereoisómeros pueden separarse por cromatografía de fluido supercrítico (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H eluyendo con acetonitrilo al 15% en dióxido de carbono), obteniéndose la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((R)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona y la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C₃₇H₄₆Cl₂N₅O₄S [(M+H)⁺] = 726,2642; hallado = 726,2645.

Ejemplo 78

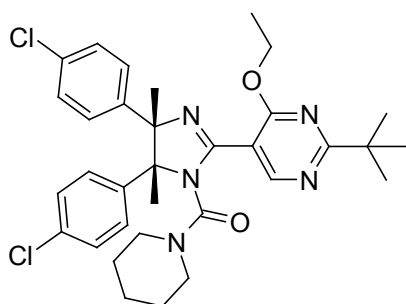
amida del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con el diclorhidrato de la amida del ácido 3-piperazin-1-il-propano-1-sulfónico (ejemplo 55), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C₃₅H₄₆Cl₂N₇O₄S [(M+H)⁺] = 730,2704; hallado = 730,271.

Ejemplo 79

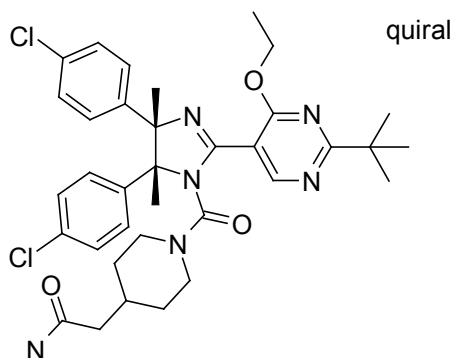
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperidin-1-il-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{40}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 608,2554; hallado = 608,2551.

Ejemplo 80

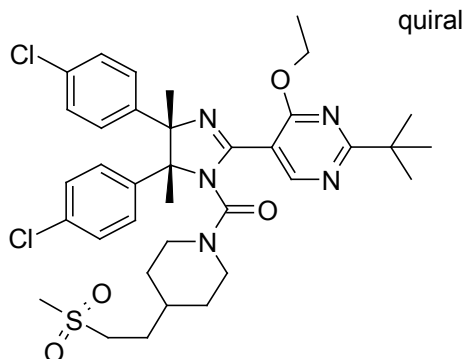
2-{1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con 4-piperidina-acetamida (Chembridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{43}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 665,2768; hallado = 665,2767.

Ejemplo 81

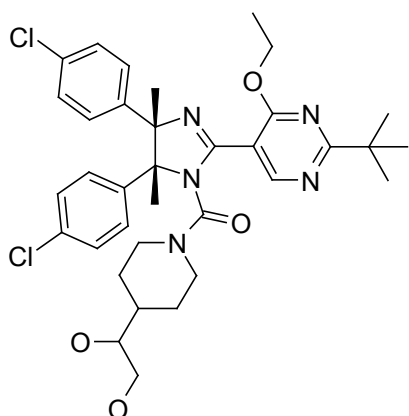
[(4S,5R)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con el clorhidrato de la 4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidina (ejemplo 53), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 714,2642; hallado = 714,2644.

Ejemplo 82

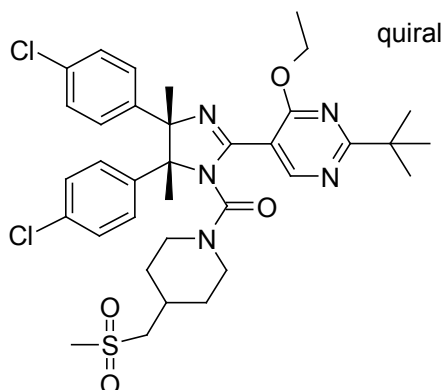
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butyl-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-piperidin-4-il-etano-1,2-diol (obtenido a partir de la 4-vinil-piridina aplicando el procedimiento descrito por Aaron, H.S. y col., J. Org. Chem. 30, 1331-1333, 1965), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 668,2765; hallado = 668,2767.

Ejemplo 83

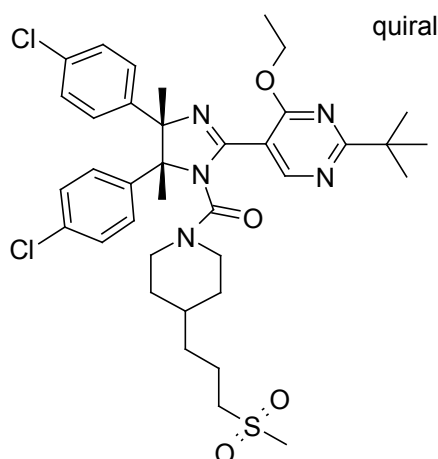
[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-metanosulfonilmetil-piperidina (ejemplo 52), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 700,2486; hallado = 700,2485.

Ejemplo 84

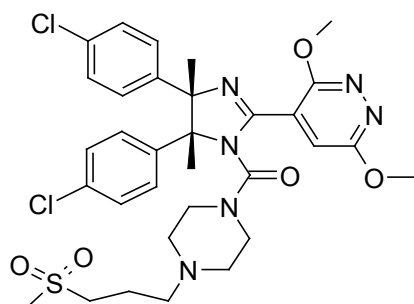
[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 4-(3-metanosulfonyl-propil)-piperidina (ejemplo 72), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 728,2799; hallado = 728,2797.

Ejemplo 85

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

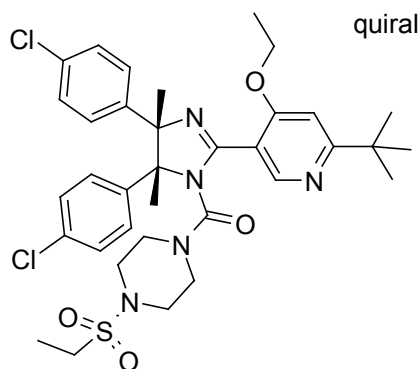


De manera similar al método descrito en el ejemplo 6 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (1,838 g, 5,95 mmoles, obtenida del modo descrito en Ding, Q. y col., WO 2007/063013) con 3,6-dimetoxipiridazina-4-carboxilato de metilo (obtenido a partir del ácido 3,6-dimetoxipiridazina-4-carboxílico, Alfa), obteniéndose la rac-4-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3,6-dimetoxipiridazina. Después se convierte la imidazolina en el correspondiente cloruro de carbamóilo de manera similar a la descrita en el ejemplo 2.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se condensa el cloruro de rac-(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 4-[3-(metilsulfonyl)propil]-piperazina (obtenida del modo descrito en Fotouhi, N. y col., WO 2005/110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{32}H_{39}Cl_2N_6O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 689,2074; hallado = 689,2079.

Ejemplo 86

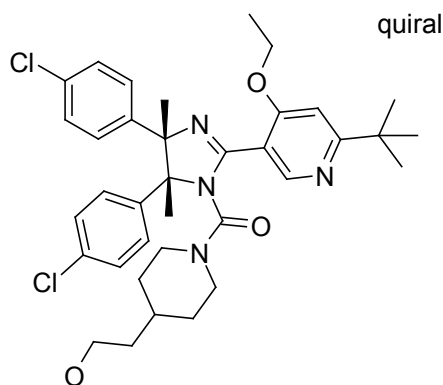
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-etanosulfonyl-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-etanosulfonil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 700,2486; hallado = 700,2486.

Ejemplo 87

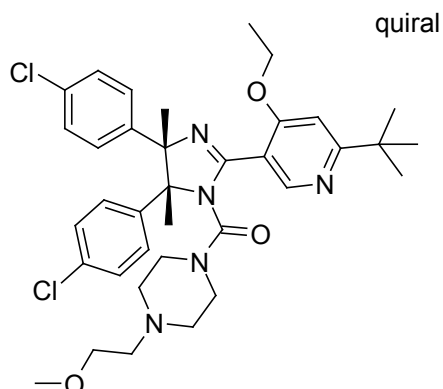
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperidin-4-il-etanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 651,2863; hallado = 651,2863.

Ejemplo 88

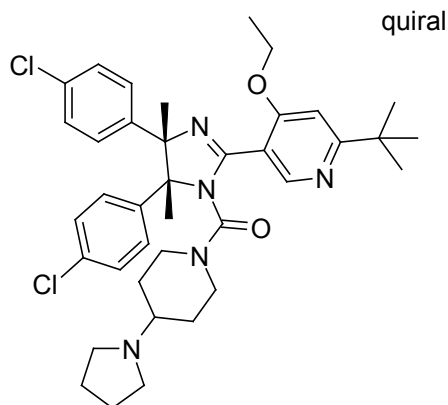
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(2-metoxi-etil)-piperazina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 666,2972; hallado = 666,2971.

Ejemplo 89

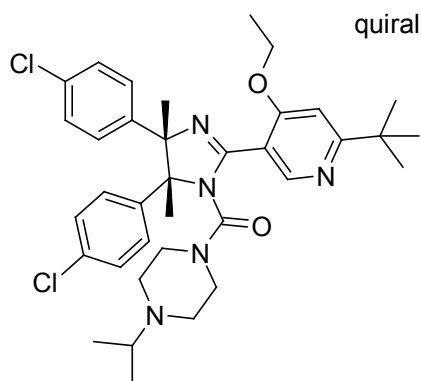
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-pirrolidin-1-il-piperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 676,318; hallado = 676,3176.

10 Ejemplo 90

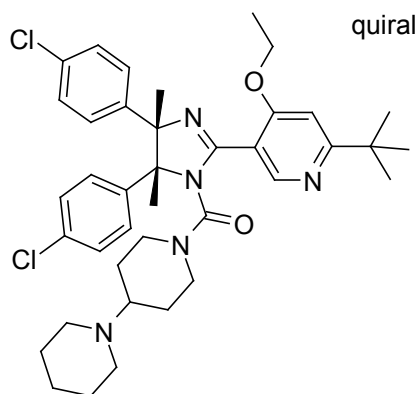
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-isopropil-piperazina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 650,3023; hallado = 650,3022.

Ejemplo 91

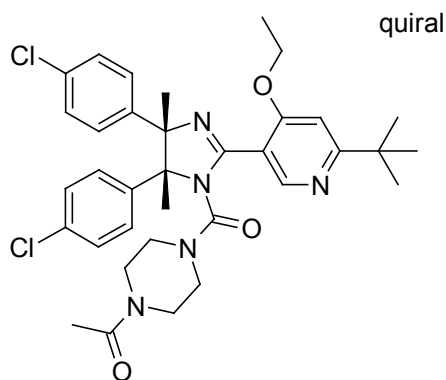
- 20 [1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con [1,4']-bipiperidinilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{50}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 690,3336; hallado = 690,334.

Ejemplo 92

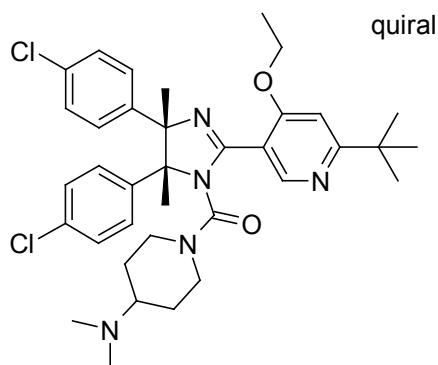
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-acetil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{42}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 650,2659; hallado = 650,2662.

Ejemplo 93

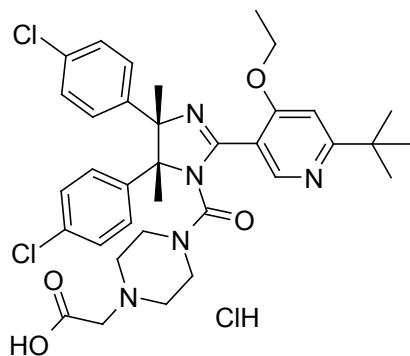
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-dimetilamino-piperidina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 650,3023; hallado = 650,3027.

Ejemplo 94

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

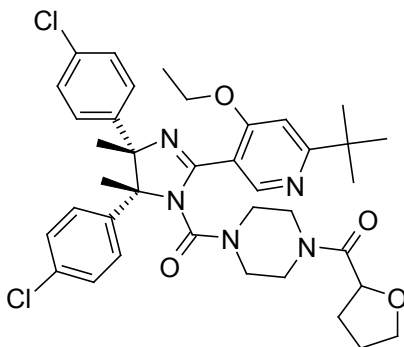


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (309 mg, 0,55 mmoles, ejemplo 51) con la sal diclorhidrato del piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (224 mg, 0,83 mmoles, Lancaster) en presencia de trietilamina (0,69 ml, 4,95 mmoles, Fluka), obteniéndose el {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetato de tert-butilo.

Se hace reaccionar el {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetato de tert-butilo con hidróxido de litio (solución 2N) en metanol y tetrahidrofurano a 50°C durante 4 h o bien con ácido clorhídrico 1N a 50°C durante 2,5 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{42}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 666,2609; hallado = 666,2611.

Ejemplo 95

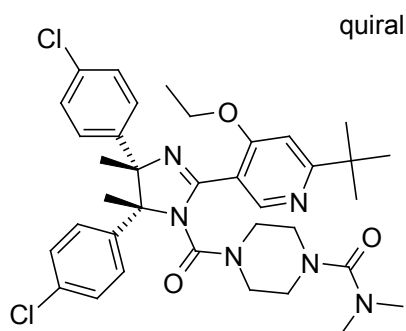
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperazin-1-il-(tetrahydrofuran-2-il)-metanona (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{46}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 706,2922; hallado = 706,2918.

Ejemplo 96

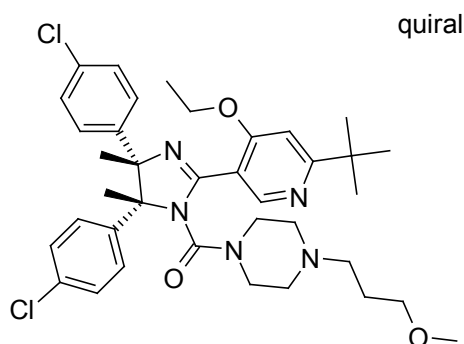
dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con la dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 679,2925; hallado = 679,2927.

Ejemplo 97

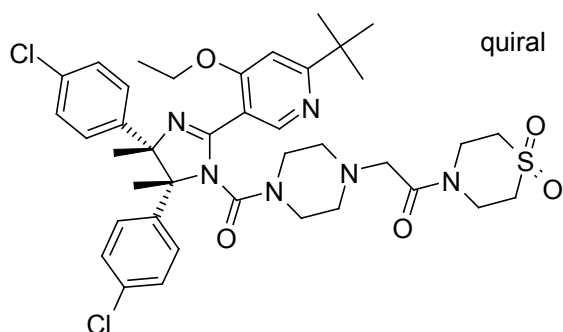
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(3-metoxi-propil)-piperazina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}Cl_2N_5O_3$ [(M+H)⁺] = 680,3129; hallado = 680,3133.

Ejemplo 98

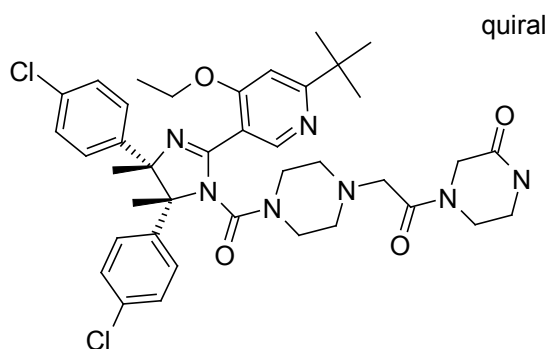
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con tiomorfolina-1,1-dióxido (Syntech Development), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_5S$ [(M+H)⁺] = 783,2857; hallado = 783,2856.

Ejemplo 99

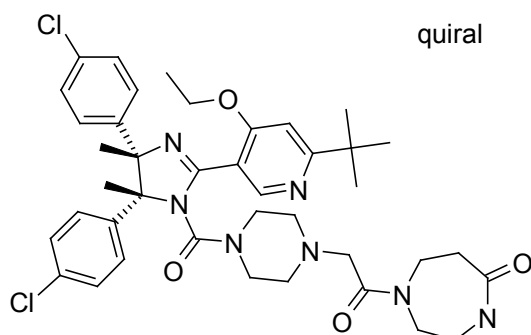
4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona



Se mezclan la sal clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (31,5 mg, 0,47 mmoles, ejemplo 99), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 19,7 mg, 0,052 mmoles, Advchemtech), piperazin-2-ona (12 mg,) y trietilamina (0,05 ml) con diclorometano (2 ml) y se agitan durante 2 h. Se diluye la mezcla con diclorometano (5 ml) y se lava con hidróxido sódico (solución 0,1 N), una solución saturada de cloruro sódico y agua. Se seca la solución de diclorometano con sulfato magnésico anhidro. Se filtran los sólidos y se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación del residuo en bruto mediante HPLC preparativa (fase inversa, eluyendo con acetonitrilo y agua) se obtiene el compuesto epigrafiado (20,7 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{48}Cl_2N_7O_4$ $[(M+H)^+]$ = 748,314; hallado = 748,3138.

Ejemplo 100

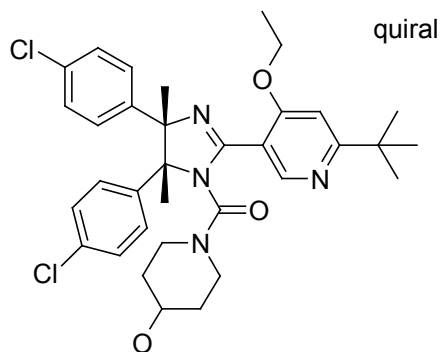
1-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-[1,4]diazepan-5-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con [1,4]diazepan-5-ona (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{50}Cl_2N_7O_4$ $[(M+H)^+]$ = 762,3296; hallado = 762,3297.

Ejemplo 101

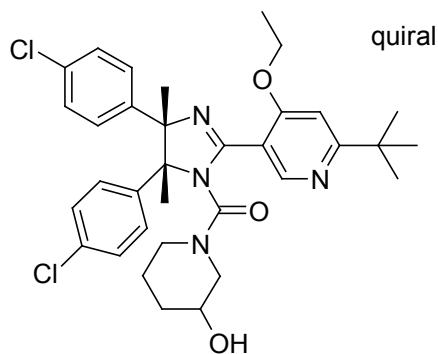
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-hidroxipiperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{41}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 623,255; hallado = 623,2551.

Ejemplo 102

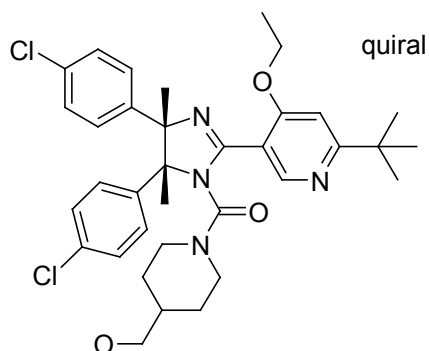
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 3-hidroxipiperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{41}Cl_2N_4O_3$ [(M+H)⁺] = 623,255; hallado = 623,2547.

Ejemplo 103

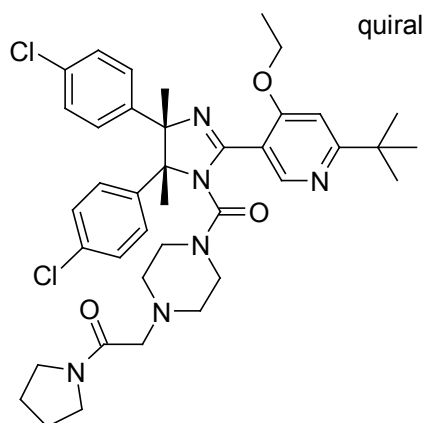
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperidin-4-il-metanol (Lancaster), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{43}Cl_2N_4O_3$ [(M+H)⁺] = 637,2707; hallado = 637,2708.

Ejemplo 104

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

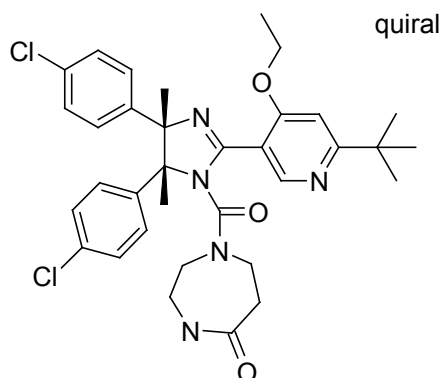


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 719,3238; hallado = 719,3242.

5

Ejemplo 105

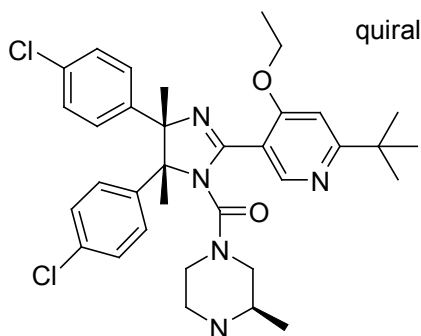
1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con [1,4]-diazepan-5-ona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{40}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 636,2503; hallado = 636,2504.

Ejemplo 106

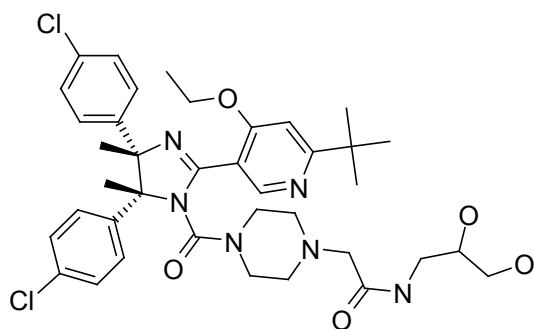
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona



20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (R)-2-metil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{42}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 622,271; hallado = 622,2714.

Ejemplo 107

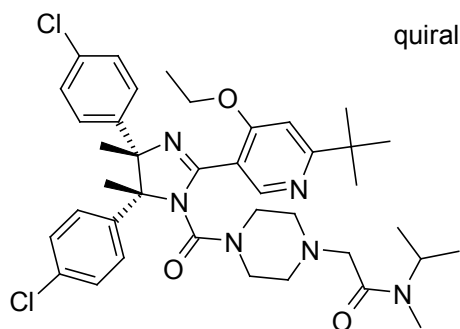
25 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,3-dihidroxi-propil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 3-amino-propano-1,2-diol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}Cl_2N_6O_5$ $[(M+H)^+]$ = 739,3136; hallado = 739,3139.

Ejemplo 108

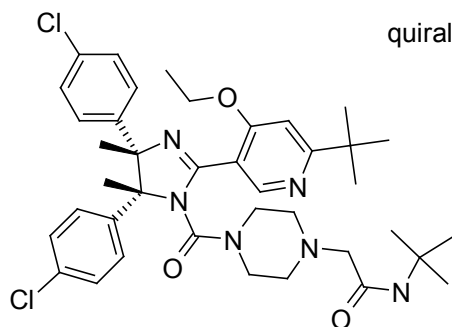
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-isopropil-N-metil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con isopropil-metil-amina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 721,3394; hallado = 721,3399.

Ejemplo 109

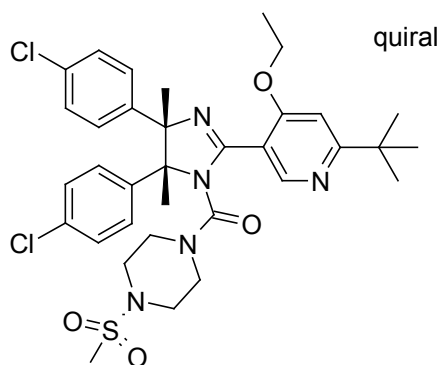
N-tert-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con tert-butilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 721,3394; hallado = 721,3399.

Ejemplo 110

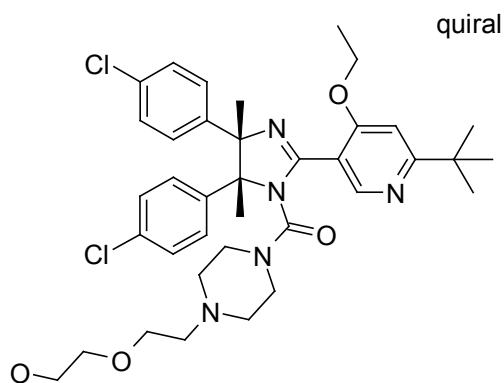
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-metanosulfonil-piperazina (Astatech), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{42}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 686,2329; hallado = 686,2329.

Ejemplo 111

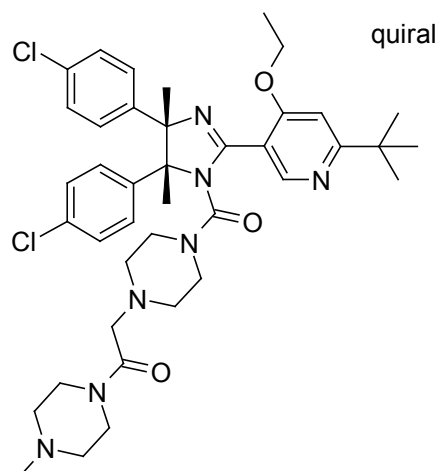
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il}-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-(2-piperazin-1-il-etoxi)-etanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 696,3078; hallado = 696,3076.

Ejemplo 112

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

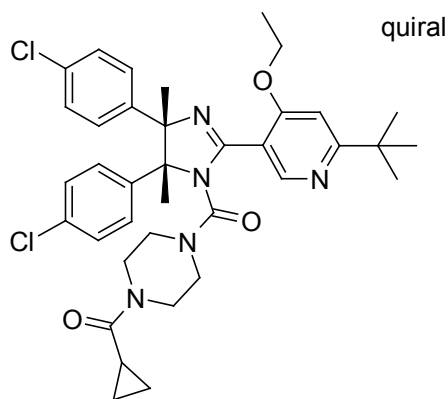


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-

piperazin-1-il-etanona (lbscreen-BB), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{52}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+] = 748,3503$; hallado = 748,3504.

Ejemplo 113

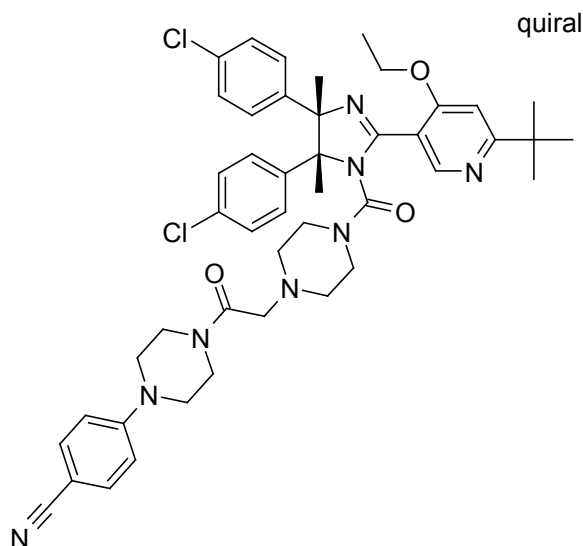
- 5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona



- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el ácido piperazina-ciclopropanocarboxílico (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{44}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+] = 676,2816$; hallado = 676,2814.

Ejemplo 114

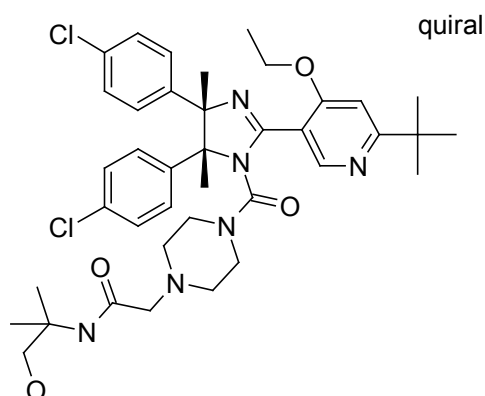
- 15 4-[4-(2-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Fluka), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{46}H_{53}Cl_2N_8O_3$ $[(M+H)^+] = 835,3612$; hallado = 835,3611.

Ejemplo 115

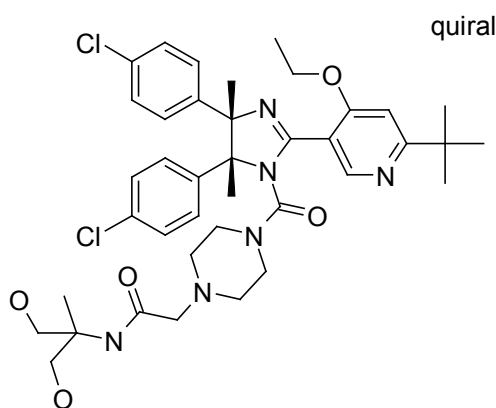
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-amino-2-metil-propan-1-ol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 737,3344; hallado = 737,3342.

Ejemplo 116

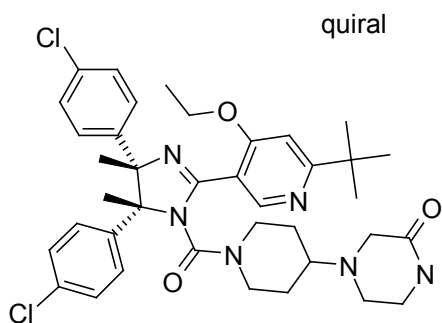
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-amino-2-metil-propano-1,3-diol (Fluka), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_5$ $[(M+H)^+]$ = 753,3293; hallado = 753,3292.

Ejemplo 117

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



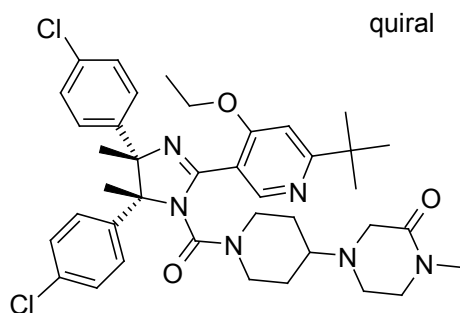
Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de piperazin-2-ona (1,11 g, 11,1 mmoles, Aldrich), 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,43 g, 12,21 mmoles, Aldrich) y triacetoxiborhidruro sódico (2,59 g, 12,21 mmoles, Aldrich) en diclorometano (50 ml). Después de la separación acuosa se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, sistema Isco, eluyendo con acetato de etilo y hexano), obteniéndose 4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,78 g).

Se disuelve el 4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (660 mg) en metanol (5 ml) y se le añade ácido clorhídrico 1N (10 ml). Se agita la mezcla a 50°C durante 2 h. Una vez eliminados todos los disolventes se añade acetonitrilo (2 x 10 ml) y se elimina, dos veces. Se liofiliza el residuo, obteniéndose el clorhidrato de la 4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidina (665,8 mg).

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el clorhidrato de la 4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{47}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+] = 705,3081$; hallado = 705,3081.

Ejemplo 118

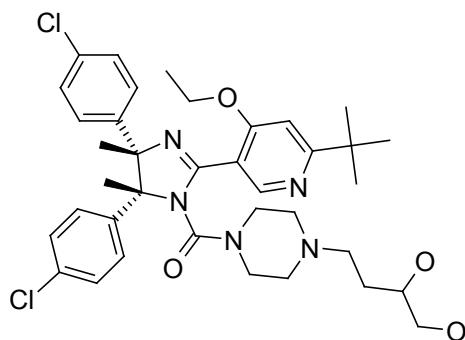
4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-metil-piperazin-2-ona



Se disuelve la 4-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-piperazin-2-ona (61,8 mg, ejemplo 117) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se le añade hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 20 mg, Aldrich). Después de agitar durante 5 min se añade el yoduro de metilo (0,03 ml, Aldrich). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se purifica el producto en bruto por HPLC (fase inversa, eluyendo con acetonitrilo y agua), obteniéndose el producto epigrafiado (34 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+] = 719,3238$; hallado = 719,3242.

Ejemplo 119

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

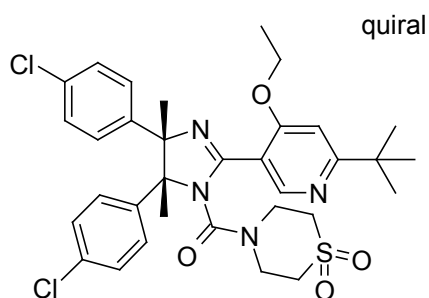


Se agitan a temperatura ambiente durante una noche el piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,17 g, 6,28 mmoles, Lancaster) y tolueno-4-sulfonato de 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilo (1,98 g, 6,6 mmoles, obtenido a partir del (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol y cloruro de tosilo) y carbonato potásico (1 g, Fisher) en acetonitrilo (22 ml). Después de la separación acuosa se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose el 4-(3,4-dihidroxi-butil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,52 g), que se desprotege con ácido clorhídrico 1N en metanol a 50°C, obteniéndose el clorhidrato del 4-piperazin-1-il-butano-1,2-diol (360 mg).

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con el clorhidrato del 4-piperazin-1-il-butano-1,2-diol, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+] = 696,3078$; hallado = 696,3074.

Ejemplo 120

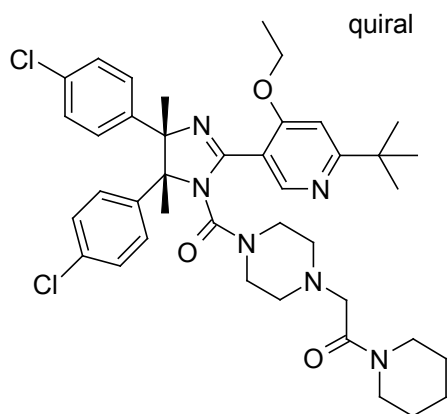
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con tiomorfolina-1,1-dióxido (Syntech), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{39}Cl_2N_4O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 657,2064; hallado = 657,2067.

Ejemplo 121

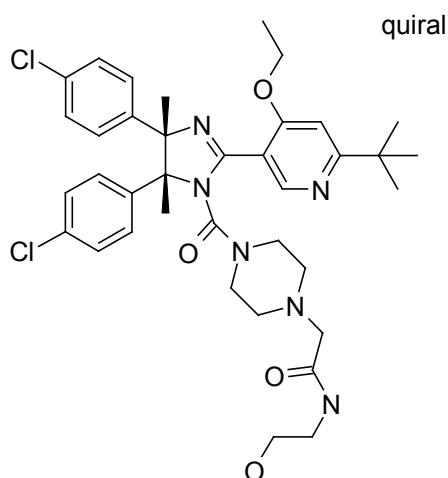
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-piperidin-1-il-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperazin-1-il-1-piperidin-1-il-etanona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{51}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 733,3394; hallado = 733,3392.

Ejemplo 122

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

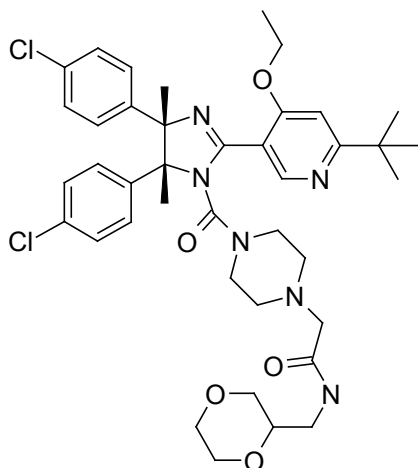


De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético

(ejemplo 94) con 2-amino-etanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 709,3031; hallado = 709,3029.

Ejemplo 123

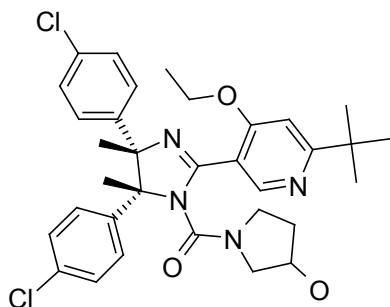
- 5 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[1,4]dioxan-2-ilmetil-acetamida



- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con [1,4]-dioxan-2-il-metilamina (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{51}Cl_2N_6O_5$ $[(M+H)^+]$ = 765,3293; hallado = 765,3289.

Ejemplo 124

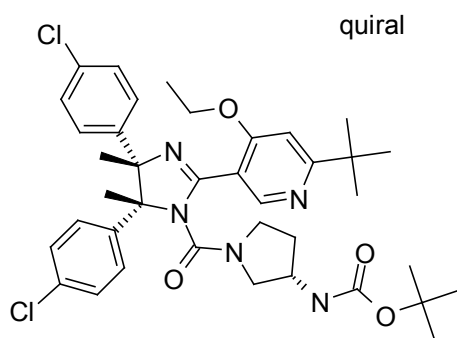
- 15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con pirrolidin-3-ol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{39}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 609,2394; hallado = 609,2393.

Ejemplo 125

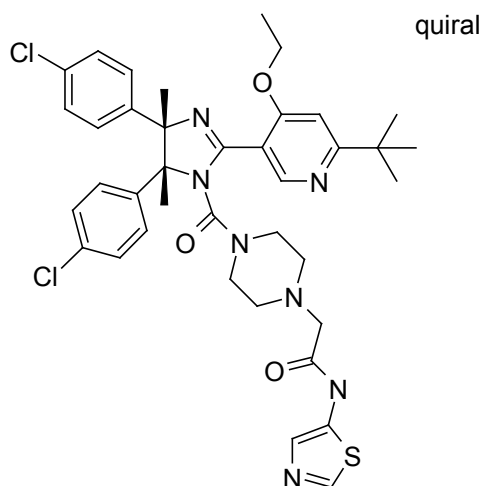
{(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-carbamato de tert-butilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (S)-pirrolidin-3-il-carbamato de tert-butilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 708,3078; hallado = 708,3081.

Ejemplo 126

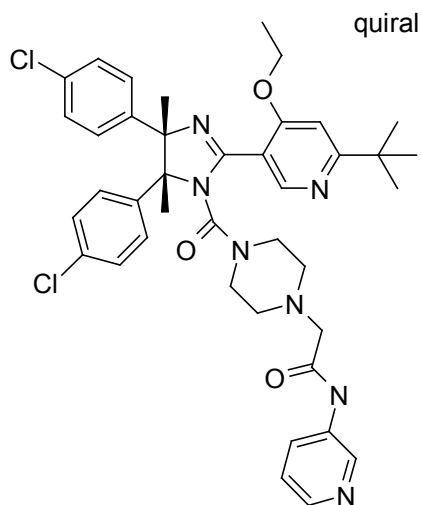
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-tiazol-5-il-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con tiofen-2-ilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{44}Cl_2N_7O_3S$ [(M+H)⁺] = 748,2598; hallado = 748,2594.

Ejemplo 127

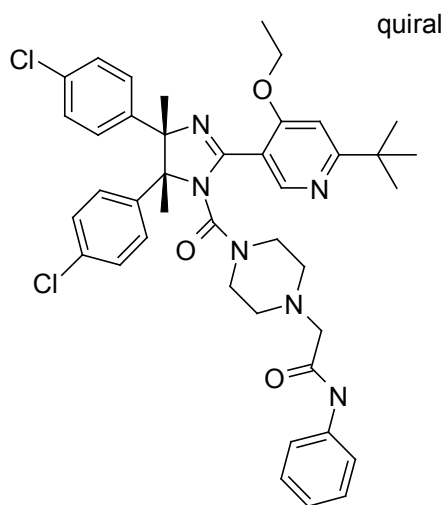
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con piridin-3-ilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{46}Cl_2N_7O_3$ [(M+H)⁺] = 742,3034; hallado = 742,3034.

Ejemplo 128

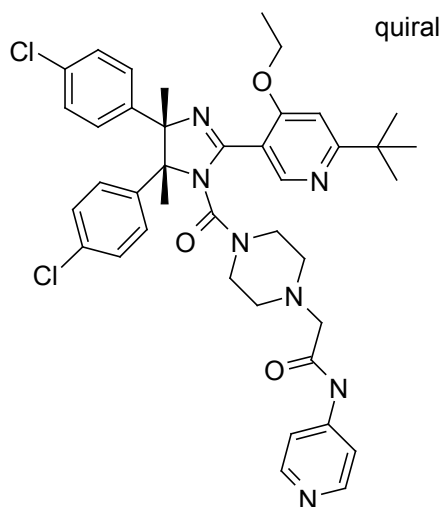
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-fenil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con anilina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{47}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 741,3081; hallado = 741,3079.

Ejemplo 129

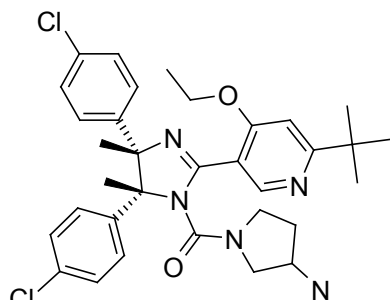
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con piridin-4-ilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{46}Cl_2N_7O_3$ [(M+H)⁺] = 742,3034; hallado = 742,3036.

Ejemplo 130

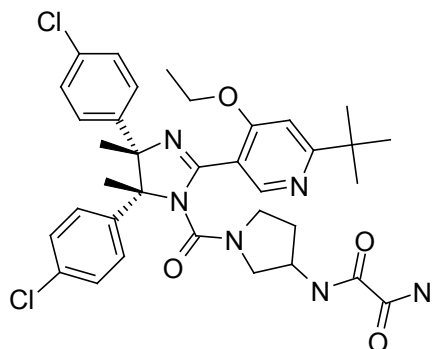
(3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona



Se diluye el {(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-carbamato de tert-butilo (12,6 mg, ejemplo 125) con metanol (1,5 ml) y se le añade el ácido trifluoroacético (0,1 ml). Se agita la mezcla a 75-80°C durante 1 h. Se añade por goteo el cloruro de tionilo (0,3 ml) y se agita la mezcla a 80°C durante 1 h. Se concentra la mezcla, se diluye con metanol (2 ml) y se neutraliza con una solución de hidróxido sódico al 15 %. Por purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa (fase inversa, eluyendo con acetonitrilo y agua) se obtiene el producto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros (5,4 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{40}Cl_2N_5O_2$ [(M+H)⁺] = 608,2554; hallado = 608,2554.

Ejemplo 131

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

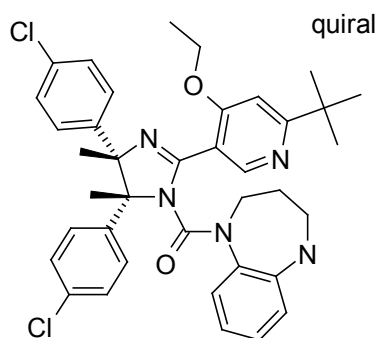


De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa la (3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona con ácido oxalámico (Aldrich), obteniéndose el producto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{41}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 679,2561; hallado = 679,2561.

5

Ejemplo 132

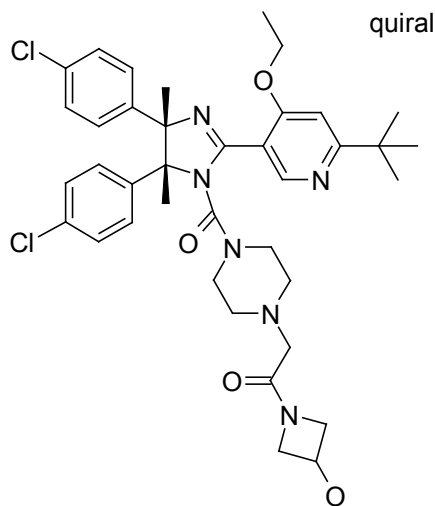
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-metanona



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{42}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 670,271; hallado = 670,2712.

15 Ejemplo 133

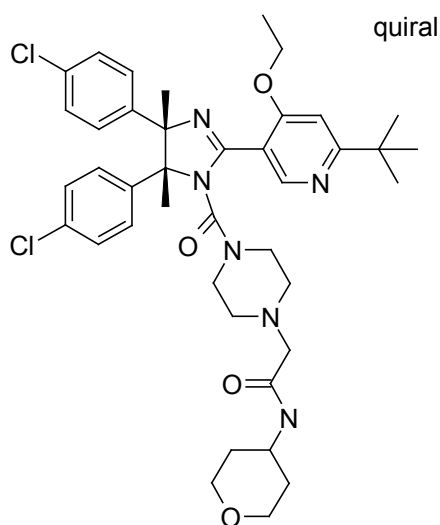
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona



20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con azetidin-3-ol (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{47}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 721,3031; hallado = 721,3034.

Ejemplo 134

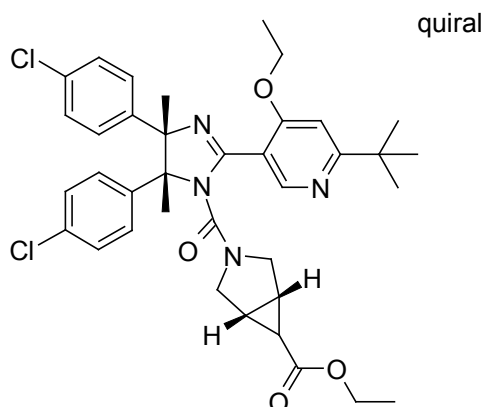
25 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahydro-piran-4-il)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con tetrahidro-piran-4-ilamina (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{51}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 749,3344; hallado = 749,3343.

Ejemplo 135

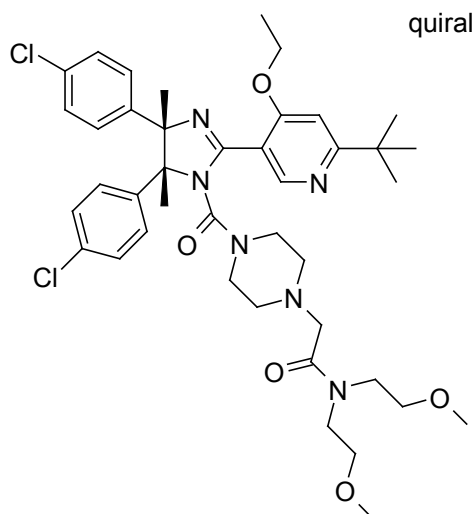
(1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (1S,5R)-3-aza-biciclo-[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (Tyger Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{43}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 677,2656; hallado = 677,2655.

Ejemplo 136

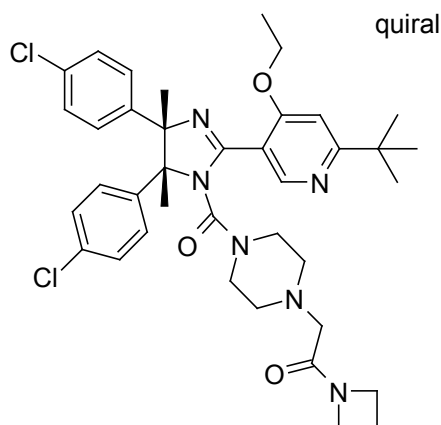
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con bis-(2-metoxi-etil)-amina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{55}Cl_2N_6O_5$ $[(M+H)^+]$ = 781,3606; hallado = 781,3603.

Ejemplo 137

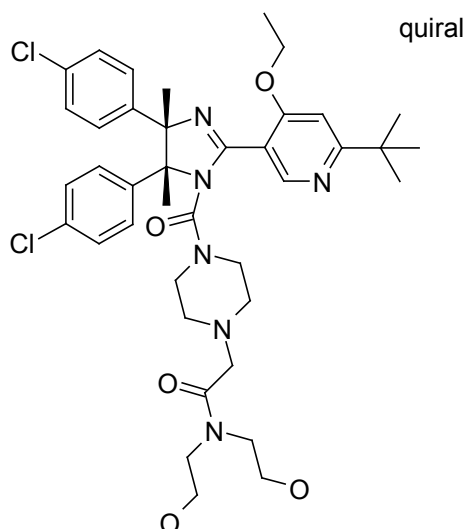
1-azetidin-1-il-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con azetidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{47}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 705,3081; hallado = 705,3081.

Ejemplo 138

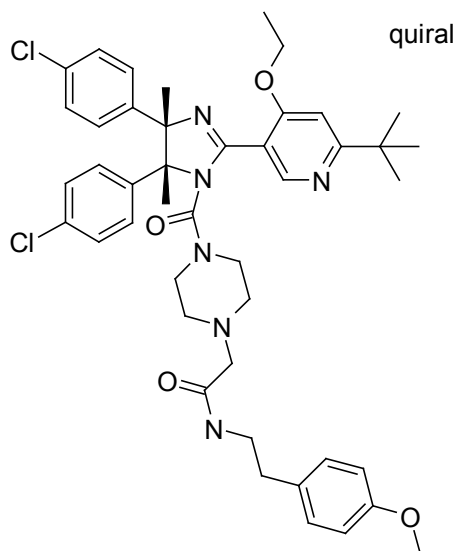
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butyl-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_5$ $[(M+H)^+]$ = 753,3293; hallado = 753,3294.

Ejemplo 139

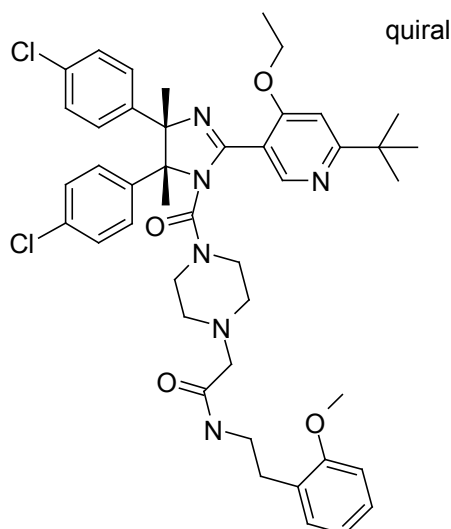
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-(4-metoxi-fenil)-etilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{44}H_{53}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 799,35; hallado = 799,3501.

Ejemplo 140

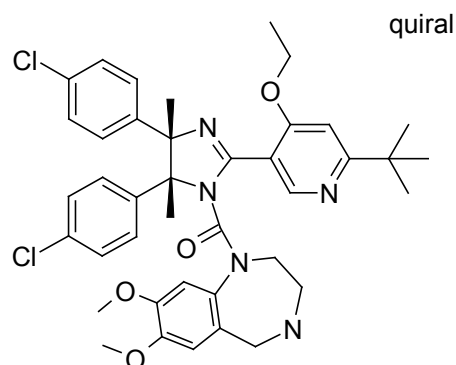
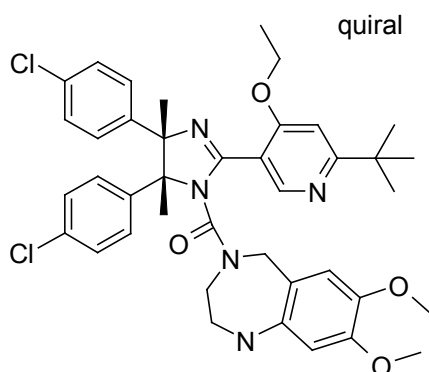
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina (Fluka), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{44}H_{53}Cl_2N_6O_4$ [(M+H)⁺] = 799,35; hallado = 799,3496.

Ejemplo 141

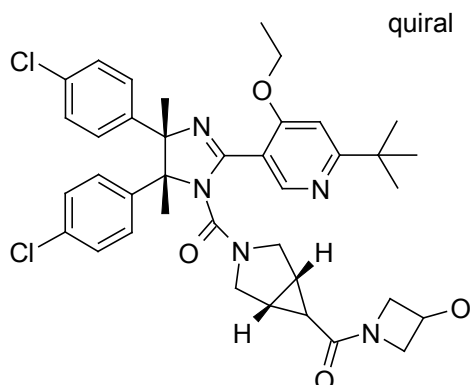
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-metanona y [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (Oakwood), obteniéndose los compuestos epigrafiados. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{46}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 730,2922; hallado = 730,2922.

Ejemplo 142

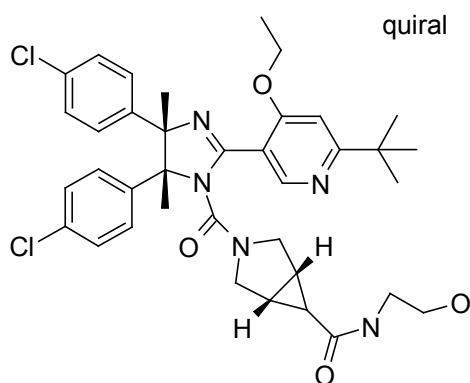
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (obtenido a partir del éster etílico, ejemplo 135) con azetidín-3-ol (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{44}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 704,2765; hallado = 704,2764.

Ejemplo 143

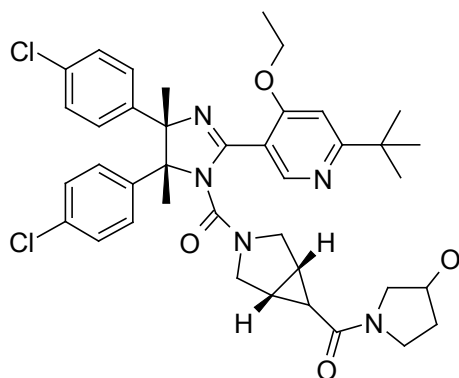
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (obtenido a partir del éster etílico, ejemplo 135) con 2-aminoetanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{44}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 692,2765; hallado = 692,2768.

Ejemplo 144

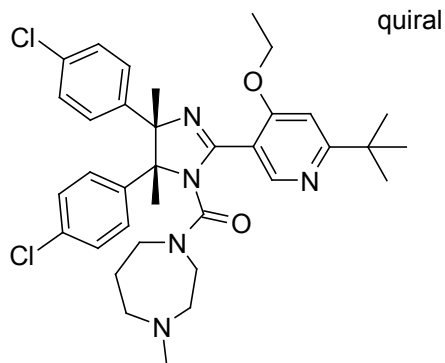
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (obtenido a partir del éster etílico, ejemplo 135) con pirrolidin-3-ol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{46}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 718,2922; hallado = 718,2921.

Ejemplo 145

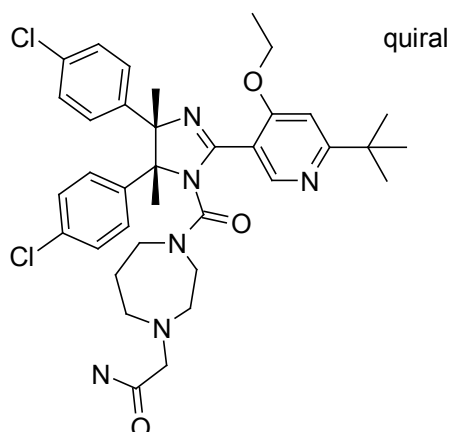
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-metil-[1,4]diazepano (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 636,2867; hallado = 636,287.

Ejemplo 146

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

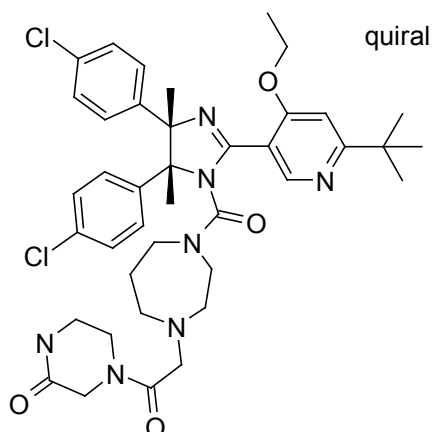


A temperatura ambiente se añade en porciones durante 1,5 h el bromoacetato de etilo (3,7 g, 18,4 mmoles, Aldrich) a una solución de homopiperazina (2,76 g, 27,6 mmoles, Avocado) en N,N-dimetilformamida (15 ml). Se agita la mezcla durante 4 h más y se somete a una separación acuosa. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash, obteniéndose el homopiperazina-acetato de etilo (471 mg).

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con homopiperazina-acetato de etilo, obteniéndose el 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-acetato de etilo. Se hidroliza el éster y se trata el ácido correspondiente con cloruro amónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 679,2925; hallado = 679,2927.

Ejemplo 147

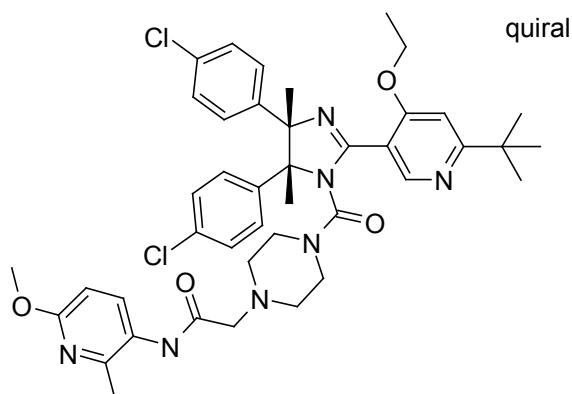
4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il}-acético (ejemplo 146) con 2-piperazinona (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{50}Cl_2N_7O_4$ [(M+H)⁺] = 762,3296; hallado = 762,3295.

Ejemplo 148

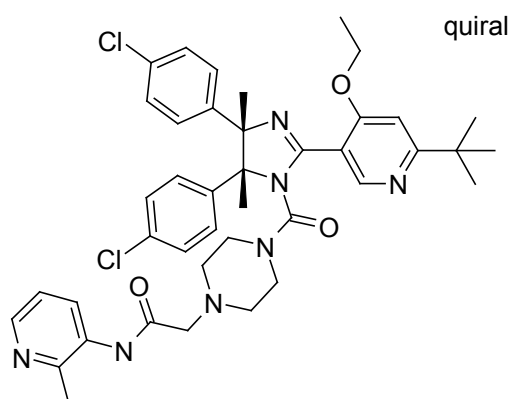
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-metil-amina (Asychem), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{42}H_{50}Cl_2N_7O_4$ [(M+H)⁺] = 786,3296; hallado = 786,3289.

Ejemplo 149

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

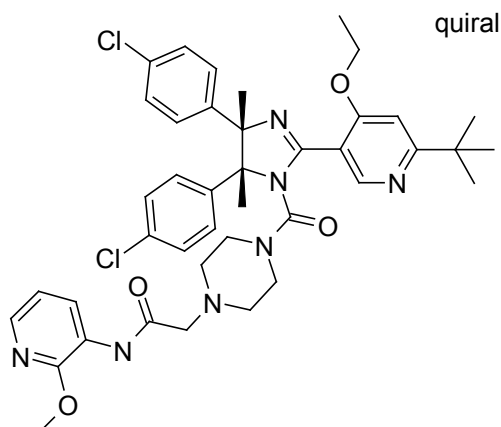


De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-metil-piridin-3-ilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{48}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 756,319; hallado = 756,3195.

5

Ejemplo 150

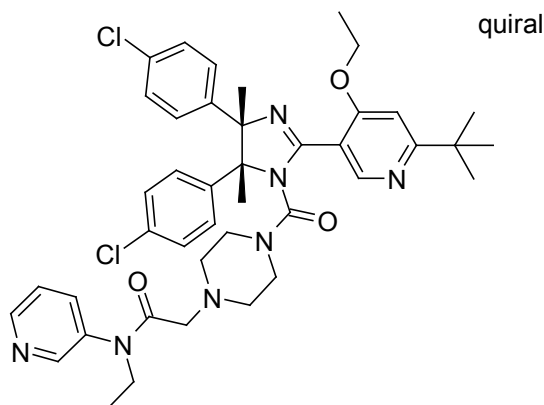
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-piridin-3-il)-acetamida



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-metoxi-piridin-3-ilamina (Fluorchem), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{48}Cl_2N_7O_4$ $[(M+H)^+]$ = 772,314; hallado = 772,3138.

15 Ejemplo 151

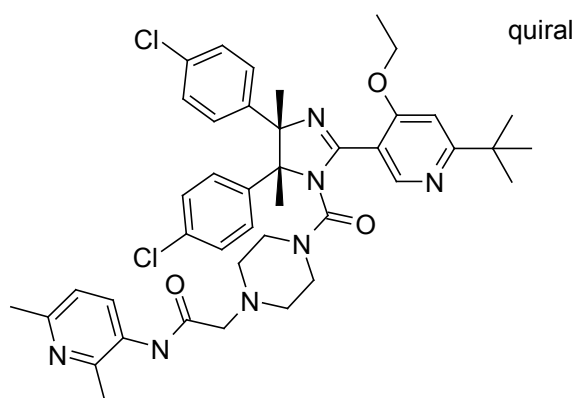
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-etil-N-piridin-3-il-acetamida



20 Se trata la 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida (ejemplo 127) con yoduro de etilo (Aldrich) e hidruro sódico, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{42}H_{50}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 770,3347; hallado = 770,3347.

Ejemplo 152

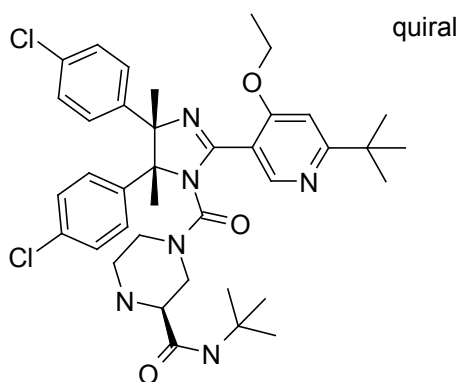
25 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2,6-dimetil-piridin-3-ilamina (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{42}H_{50}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 770,3347; hallado = 770,3351.

Ejemplo 153

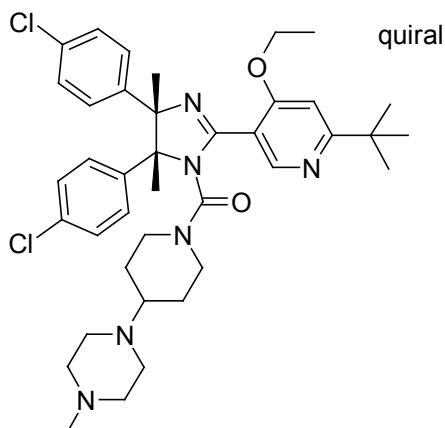
tert-butilamida del ácido (S)-4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-2-carboxílico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con la tert-butilamida del ácido (S)-piperazina-2-carboxílico (Wako), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 707,3238; hallado = 707,3239.

Ejemplo 154

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

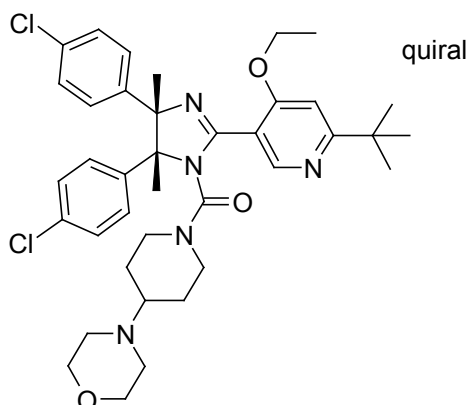


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-metil-4-piperidin-4-il-

piperazina (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{51}Cl_2N_6O_2$ $[(M+H)^+] = 705,3445$; hallado = 705,3445.

Ejemplo 155

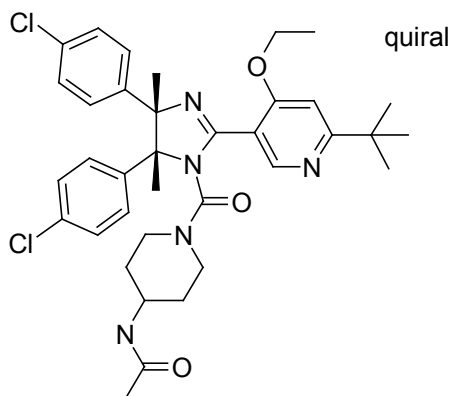
- 5 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona



- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-piperidin-4-il-morfolina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+] = 692,3129$; hallado = 692,3123.

Ejemplo 156

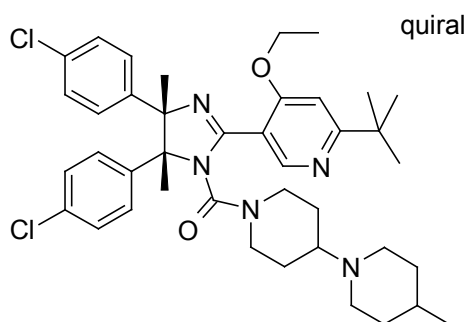
- 15 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con N-piperidin-4-il-acetamida (TCI), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{44}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+] = 664,2816$; hallado = 664,2813.

Ejemplo 157

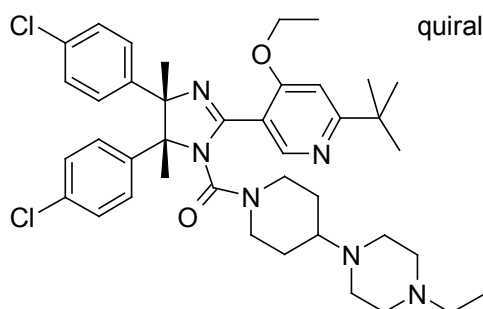
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-metil-[1,4']bipiperidinilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{52}Cl_2N_5O_2$ [(M+H)⁺] = 704,3493; hallado = 704,3492.

Ejemplo 158

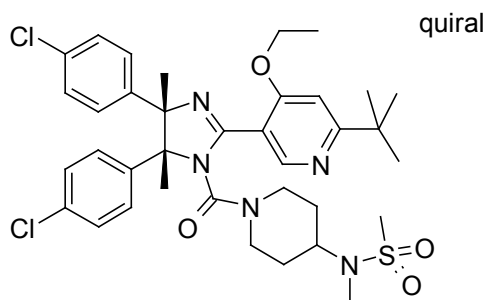
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-etil-4-piperidin-4-il-piperazina (Matrix), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{53}Cl_2N_6O_2$ [(M+H)⁺] = 719,3602; hallado = 719,3606.

Ejemplo 159

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

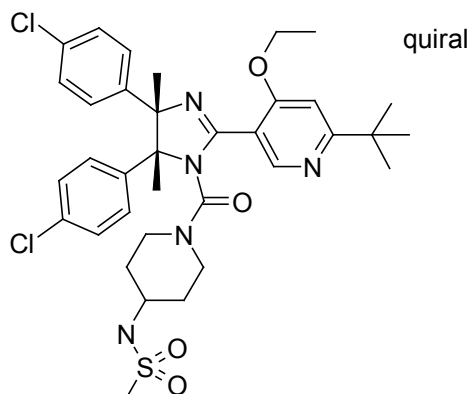


A una solución de 4-metilamino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,20 g, 5,58 mmoles, Astatech) y trietilamina (3,2 ml, 22,95 mmoles) en diclorometano (70 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (724 mg, 6,287 mmoles, Aldrich). Se mantiene la mezcla en agitación durante 30 min y después se lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso y agua y se concentra a sequedad. Se recoge el residuo en diclorometano (20 ml), se trata con ácido trifluoroacético (20 ml) y se mantiene en agitación durante 3 h, después se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en diclorometano, se lava con bicarbonato sódico acuoso y se concentra, obteniéndose la N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (1,61 g), que se emplea sin más purificación.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se hace reaccionar la anterior N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida con cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{46}Cl_2N_5O_4S$ [(M+H)⁺] = 714,2642; hallado = 714,2636.

Ejemplo 160

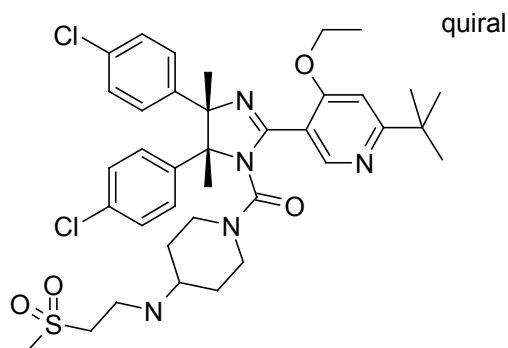
N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida



Se trata a 0°C una solución de (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona (87 mg, 0,139 mmoles, ejemplo 204) en diclorometano (5 ml) con cloruro de metanosulfonilo (31,8 mg, 0,277 mmoles, Aldrich), se mantiene en agitación durante 1 h, se diluye con diclorometano (60 ml), se lava con carbonato sódico acuoso (15 ml), agua (15 ml) y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol del 1% al 10% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (83,8 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 700,2486; hallado = 700,2482.

Ejemplo 161

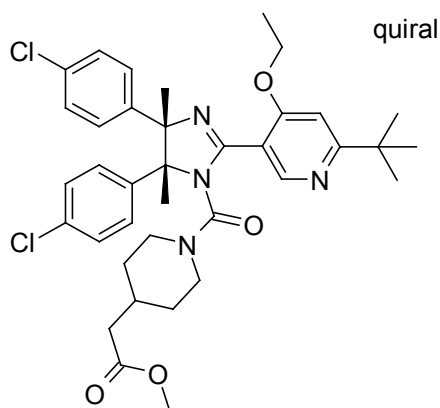
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etilamino)-piperidin-1-il]-metanona



A una solución de 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona (64,6 mg, 0,104 mmoles, ejemplo 209) y clorhidrato de 2-aminoetil-metilsulfona (17,9 mg, 0,112 mmoles, Array) en diclorometano (3 ml) se le añaden acetato sódico (21,1 mg, 0,257 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (40,1 mg, 0,189 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después se le añade una solución saturada de bicarbonato sódico (3 ml). Se agita la mezcla durante 1 h y se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol del 1% al 10% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (56,7 mg, rendimiento = 75%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{48}Cl_2N_5O_4S$ $[(M+H)^+]$ = 728,2799; hallado = 728,2796.

Ejemplo 162

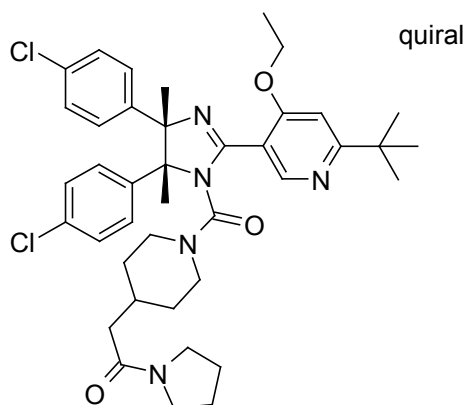
{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperidin-4-il-acetato de metilo (Astatech), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{45}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 679,2813; hallado = 679,2808.

Ejemplo 163

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

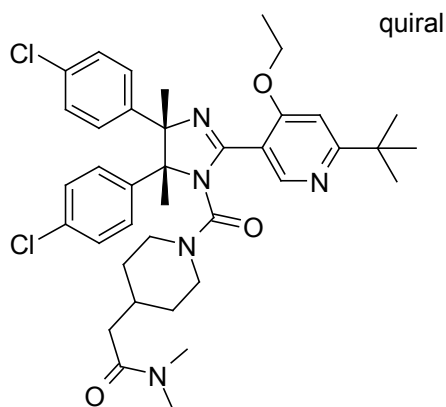


Se trata el {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo (519 mg, 0,763 mmoles, ejemplo 162) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) con hidróxido de litio (36 mg) en agua (4 ml) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutraliza la mezcla con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro. Se filtran los sólidos y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético (482 mg), que se emplea sin purificación.

A una suspensión del ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético (75,0 mg, 0,112 mmoles) en dimetilformamida (6 ml) se le añaden sucesivamente el 1-hidroxibenzotriazol (23,0 mg, 0,169 mmoles, Chem-Impex), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (64,0 mg, 0,169 mmoles, Aldrich) y diisopropiletilamina (58 mg, 0,448 mmoles). Se agita la mezcla durante 15 min y se le añade pirrolidina (12,0 mg, 0,169 mmoles, Aldrich). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 2 h y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con hidróxido sódico 1 N, salmuera, se seca y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en cloruro de metileno), obteniéndose el compuesto epigrafiado (71,8 mg, rendimiento = 89%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{50}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 718,3285; hallado = 718,328.

Ejemplo 164

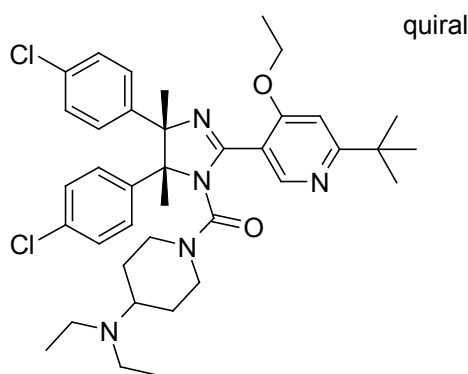
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con di-metilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_3$ [(M+H)⁺] = 692,3129; hallado = 692,3129.

Ejemplo 165

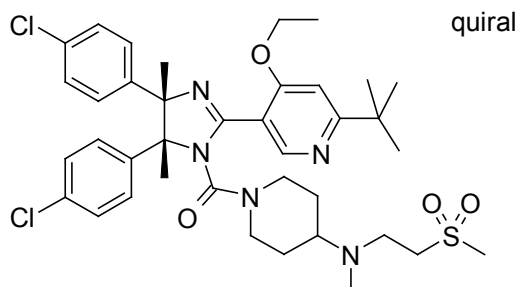
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dietilamino-piperidin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con dietil-4-piperidinilamina (Astatech), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{50}Cl_2N_5O_2$ [(M+H)⁺] = 678,3336; hallado = 678,3335.

Ejemplo 166

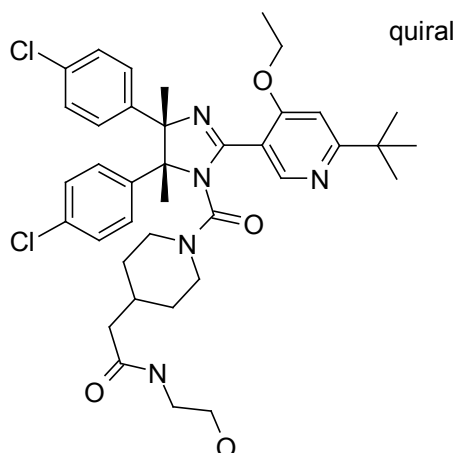
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-piperidin-1-il}-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 161 se condensa la 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona (ejemplo 209) con 2-(metilamino)-1-(metilsulfonil)etano (Array), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{50}Cl_2N_5O_4S$ [(M+H)⁺] = 742,2955; hallado = 742,2957.

Ejemplo 167

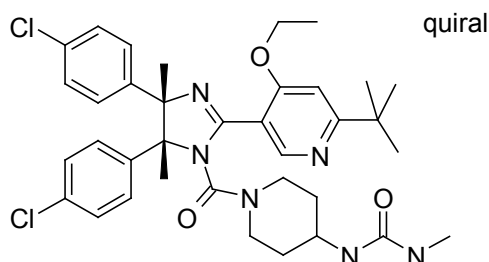
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con 2-hidroxi-etilamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+] = 708,3078$; hallado = 708,3074.

10 Ejemplo 168

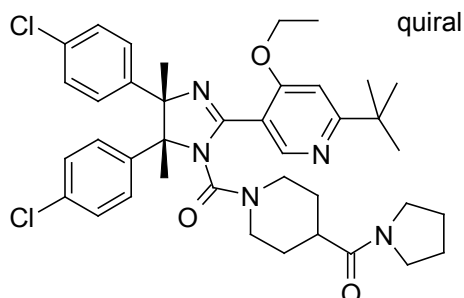
1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-metil-urea



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 160 se hace reaccionar la (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona (ejemplo 204) con isocianato de metilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+] = 679,2925$; hallado = 679,2929.

Ejemplo 169

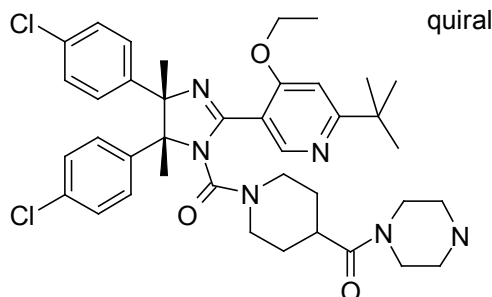
- 20 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona



- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con pirrolidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{48}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+] = 704,3129$; hallado = 704,3131.

Ejemplo 170

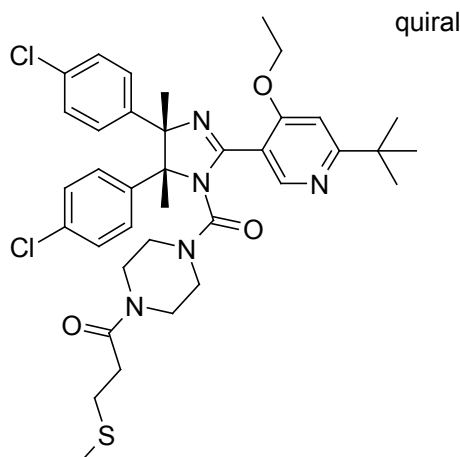
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(piperazina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 719,3238; hallado = 719,3243.

10 Ejemplo 171

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

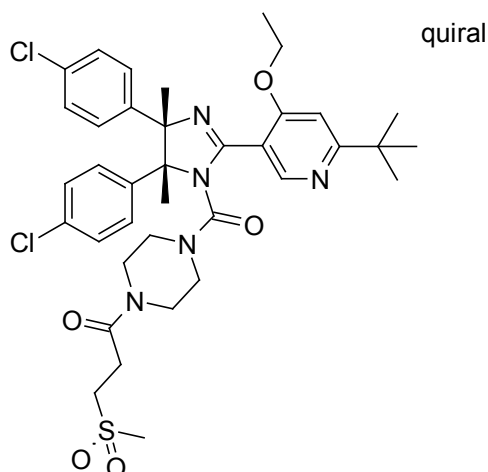


- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperazina (Aldrich), obteniéndose la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona.

- 20 A una solución del ácido 3-(metiltio)propiónico (30,8 mg, 0,256 mmoles, Lancaster) en dimetilformamida (10 ml) se le añaden sucesivamente el 1-hidroxibenzotriazol (46,3 mg, 0,342 mmoles, Chem-Impex), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (130,0 mg, 0,343 mmoles, Aldrich) y diisopropiletilamina (111,0 mg, 0,857 mmoles). Se agita la mezcla durante 15 min y se le añade la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona (104,4 mg, 0,171 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 1 h y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con hidróxido sódico 1 N, salmuera, se seca y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en cloruro de metileno), obteniéndose el compuesto epigrafiado (108,7 mg, rendimiento = 89%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{46}Cl_2N_5O_3S$ [(M+H)⁺] = 710,2693; hallado = 710,2691.

30 Ejemplo 172

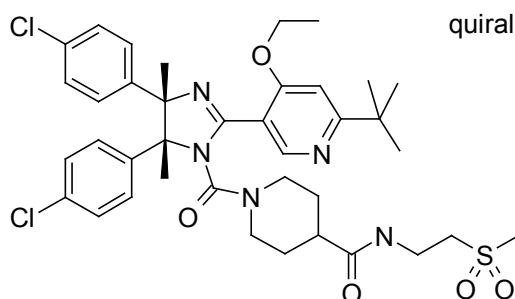
1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metanosulfonil-propan-1-ona



A una solución de la 1-[4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-3-metilsulfanil-propan-1-ona (92,3 mg, 0,129 mmoles, ejemplo 171) en diclorometano (8 ml) se le añade el ácido 3-cloroperoxibenzoico (72,5 mg, 0,324 mmoles, Aldrich, máx. 77%). Se mantiene la mezcla en agitación a 0°C durante 1,5 h, se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con tiosulfato sódico acuoso del 10 %, una solución acuosa saturada de carbonato sódico, agua y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en cloruro de metileno), obteniéndose el compuesto epigrafiado (73,3 mg, 76%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{46}Cl_2N_5O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 742,2591; hallado = 742,2591.

Ejemplo 173

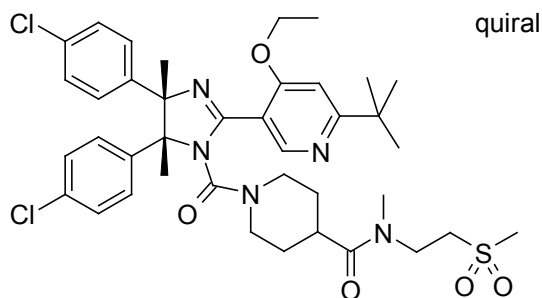
(2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con el clorhidrato de la 2-aminoetil-metilsulfona (Array), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{48}Cl_2N_5O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 756,2748; hallado = 756,2749.

Ejemplo 174

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

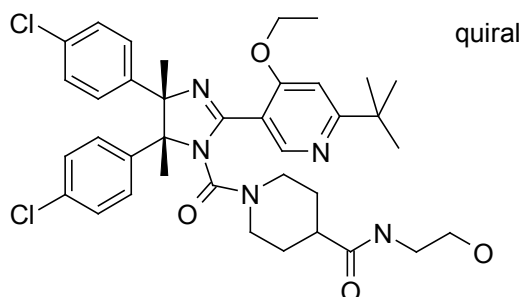


De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con el clorhidrato de

la (2-metanosulfoniletil)-metilamina (Array), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{50}Cl_2N_5O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 770,2904; hallado = 770,2905.

Ejemplo 175

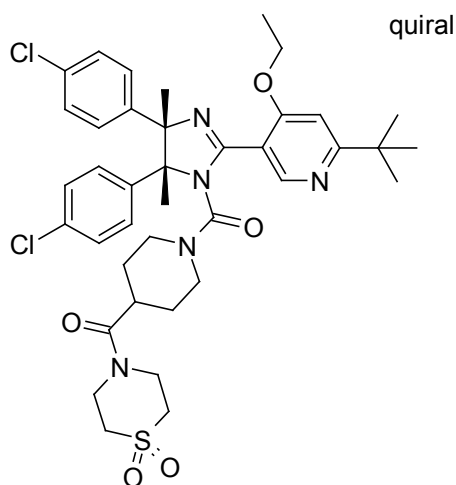
- 5 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con etanolamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{46}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ = 694,2922; hallado = 694,2918.

Ejemplo 176

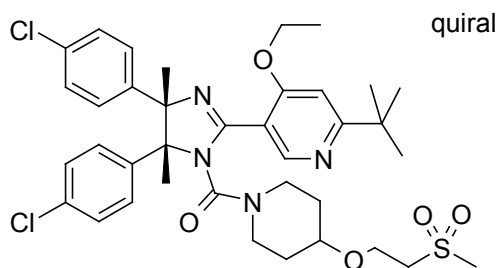
- 15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se condensa el ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico con tiomorfolina-1,1-dióxido (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{48}Cl_2N_5O_5S$ $[(M+H)^+]$ = 767,2675; hallado = xx.

Ejemplo 177

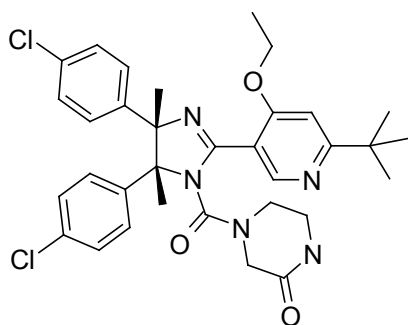
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etoxi)-piperidin-1-il]-metanona



A una solución agitada de [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (94,8 mg, 0,152 mmoles, ejemplo 101) se le añaden el hidruro sódico (9,3 mg, 0,232 mmoles, 60%, Aldrich) y después la metil-vinil-sulfona (0,04 ml, 0,448 mmoles, Aldrich). Se mantiene la mezcla en agitación a temp. ambiente durante 2,5 h, después se trata con cloruro amónico acuoso y se extrae con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con salmuera y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en cloruro de metileno), obteniéndose el compuesto epigrafiado (93,4 mg, rendimiento = 84%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}Cl_2N_4O_5S$ [(M+H)⁺] = 729,2639; hallado = 729,2641.

10 Ejemplo 178

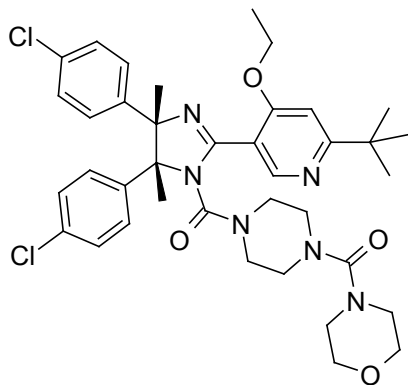
rac-4-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de rac(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazinona (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{38}Cl_2N_5O_3$ [(M+H)⁺] = 622,2346; hallado = 622,2341.

Ejemplo 179

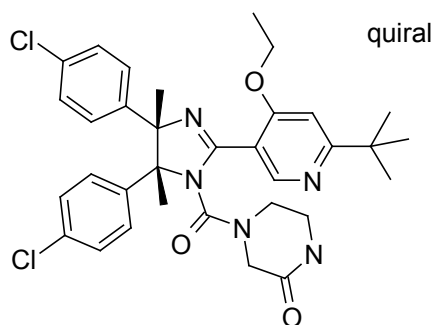
20 rac-4-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona



25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de rac(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con morfolin-4-il-piperazin-1-il-metanona (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{47}Cl_2N_6O_4$ [(M+H)⁺] = 721,3031; hallado = 721,3031.

Ejemplo 180

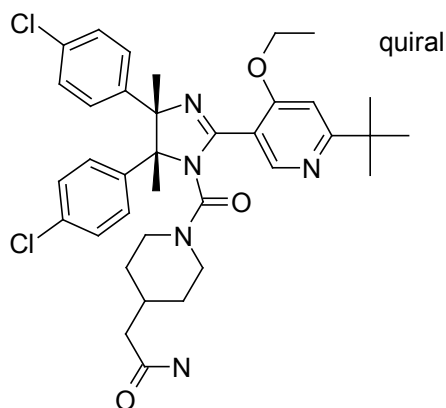
30 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperazinona (Alfa), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{38}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 622,2346; hallado = 622,2346.

Ejemplo 181

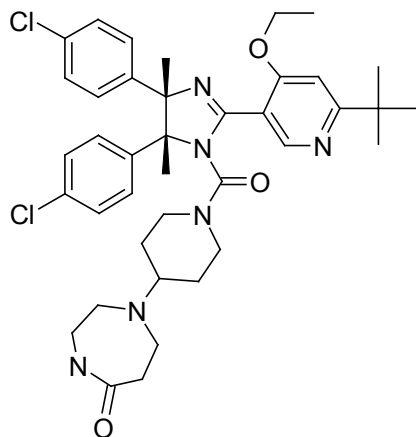
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 2-piperidin-4-il-acetamida (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{44}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+]$ = 664,2816; hallado = 664,2818.

Ejemplo 182

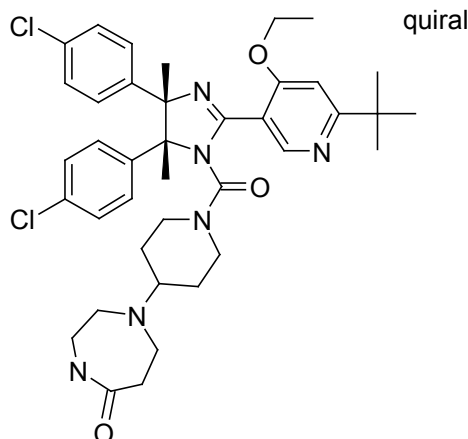
rac-1-{1-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de rac(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 1-piperidin-4-il-[1,4]diazepan-5-ona (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 719,3238; hallado = 719,3243.

Ejemplo 183

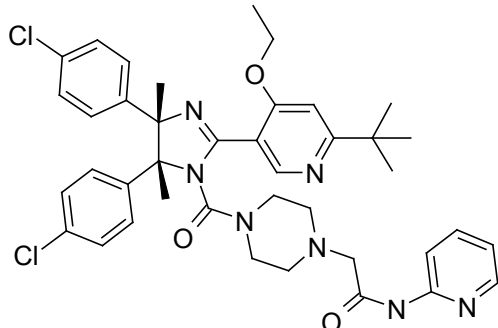
1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1-piperidin-4-il-[1,4]diazepan-5-ona (ChemBridge), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{49}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 719,3238; hallado = 719,3241.

Ejemplo 184

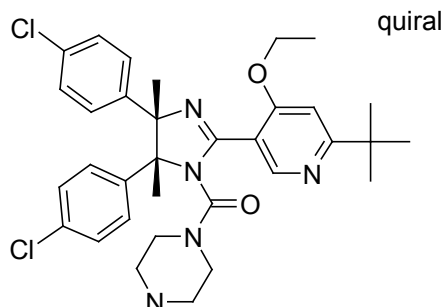
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (ejemplo 94) con 2-aminopiridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{46}Cl_2N_7O_3$ [(M+H)⁺] = 742,3034; hallado = 742,3032.

Ejemplo 185

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

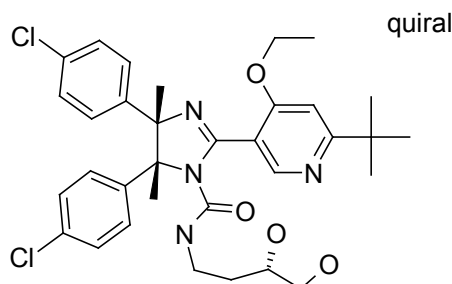


De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperazina (Aldrich),

obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{40}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+]$ = 608,2554; hallado = 608,2554.

Ejemplo 186

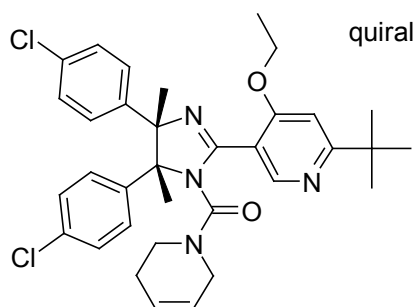
- 5 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (S)-4-amino-butano-1,2-diol (obtenido a partir del (4S)-(+)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{33}H_{41}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 627,25; hallado = 627,2497.

Ejemplo 187

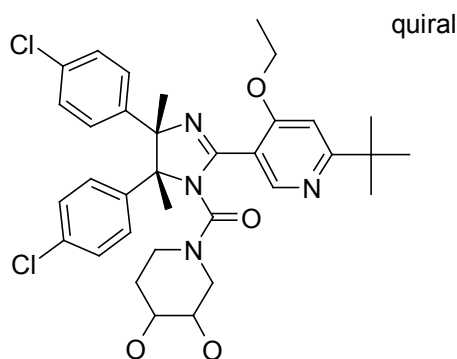
- 15 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 1,2,3,6-tetrahidro-piridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{39}Cl_2N_4O_2$ $[(M+H)^+]$ = 605,2445; hallado = 605,2446.

Ejemplo 188

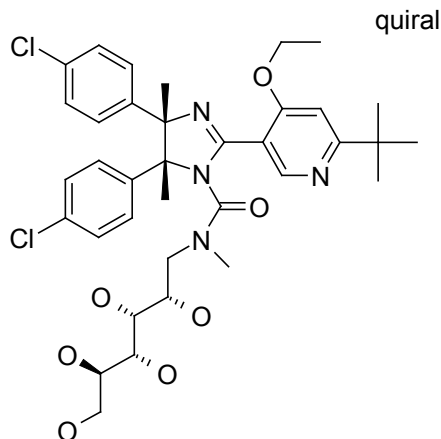
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-metanona



- 25 Se hace reaccionar la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona (ejemplo 187) con tetróxido de osmio en presencia de óxido de N-metilmorfolina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{41}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 638,2427; hallado = xx.

Ejemplo 189

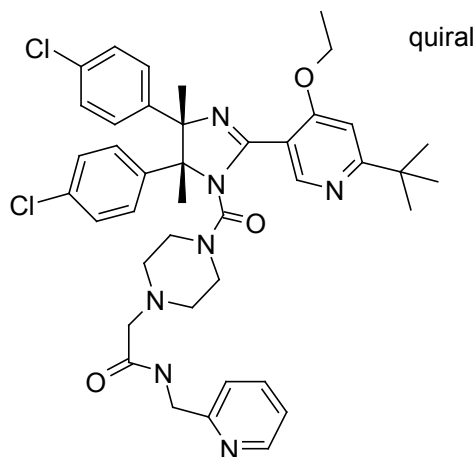
metil-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 8 se condensa el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con (2R,3R,4R,5S)-6-metilamino-hexano-1,2,3,4,5-pentaol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{47}Cl_2N_4O_7$ [(M+H)⁺] = 717,2817; hallado = 717,2813.

Ejemplo 190

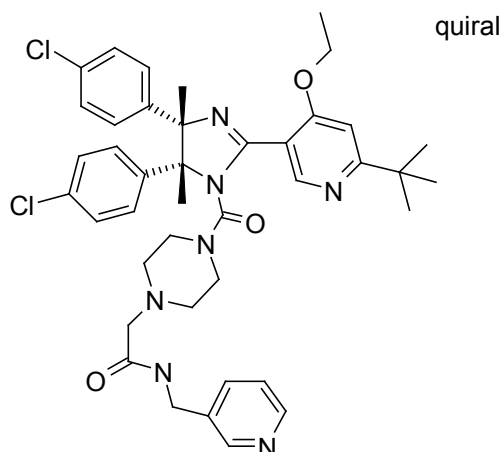
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético con 2-(aminometil)piridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{48}Cl_2N_7O_3$ [(M+H)⁺] = 756,319; hallado = 756,3194.

Ejemplo 191

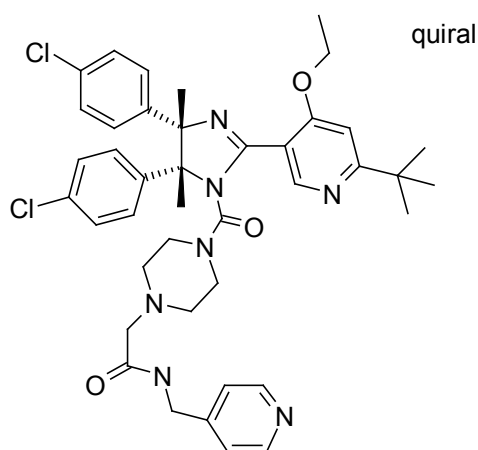
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-ilmetil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético con 3-(aminometil)piridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{48}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 756,319; hallado = 756,3195.

Ejemplo 192

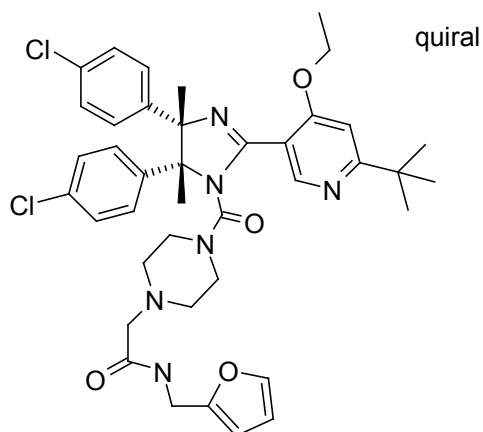
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético con 4-(aminometil)piridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{48}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 756,319; hallado = 756,3194.

Ejemplo 193

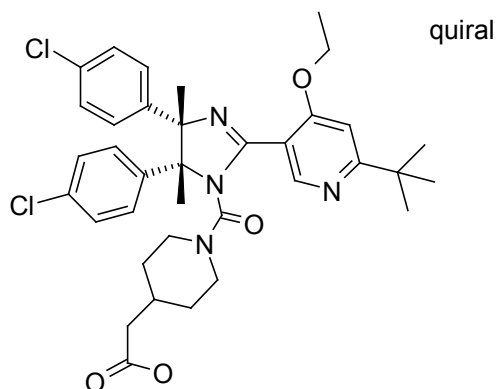
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-furan-2-ilmetil-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 99 se condensa el ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético con furfurilamina (Acros Organics), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{47}Cl_2N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ = 745,3031; hallado = 745,3028.

Ejemplo 194

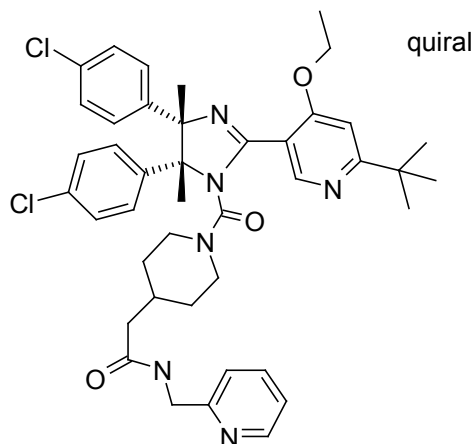
ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético



Se hidroliza el {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo (ejemplo 162) con hidróxido de litio en metanol/tetrahidrofurano y agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{43}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 665,2656; hallado = 665,2656.

Ejemplo 195

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

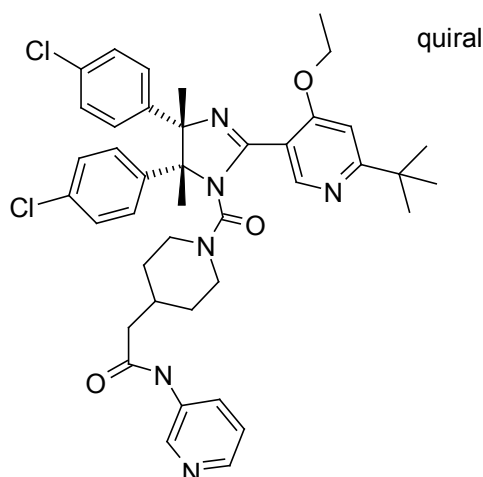


De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con 2-(aminometil)piridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{42}H_{49}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 755,3238; hallado = 755,3238.

5

Ejemplo 196

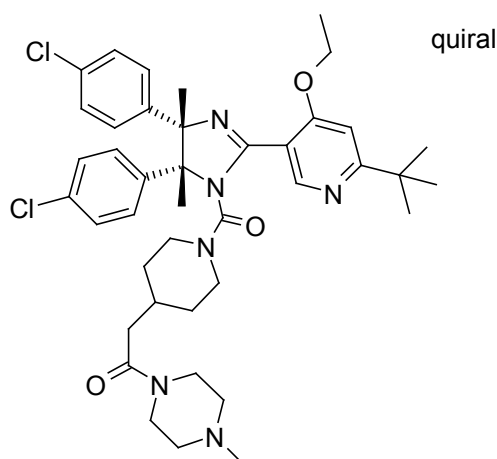
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-3-il-acetamida



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con 3-aminopiridina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{47}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 741,3081; hallado = 741,3083.

15 Ejemplo 197

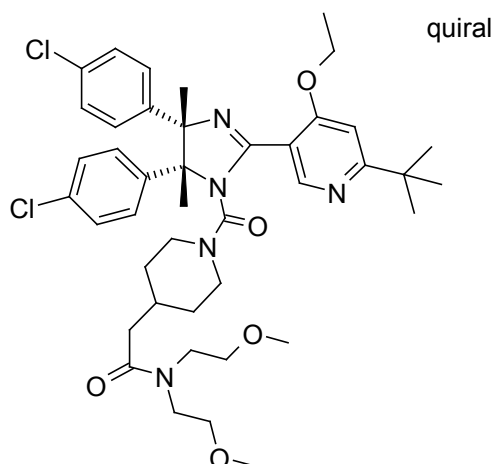
2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona



20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con N-metilpiperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{41}H_{53}Cl_2N_6O_3$ [(M+H)⁺] = 747,3551; hallado = 747,3554.

Ejemplo 198

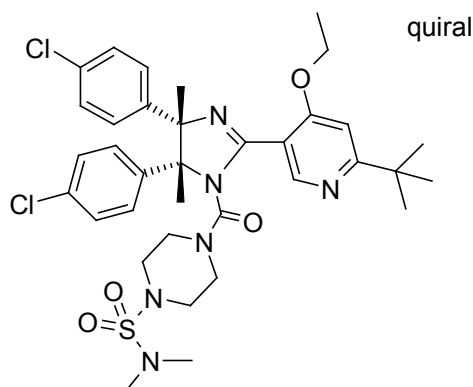
25 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 163 se hace reaccionar el ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético con bis-(2-metoxi-etil)-amina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{42}H_{56}Cl_2N_5O_5$ [(M+H)⁺] = 780,3653; hallado = 780,3657.

Ejemplo 199

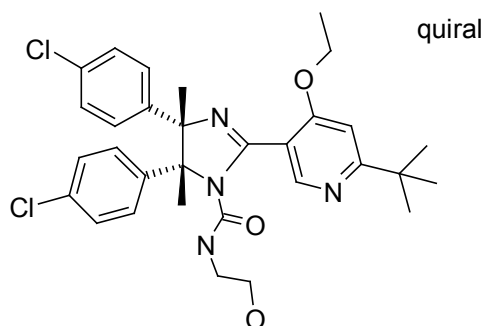
dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-sulfónico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con la dimetilamida del ácido piperazina-1-sulfónico (Oakwood), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{45}Cl_2N_6O_4S$ [(M+H)⁺] = 715,2595; hallado = 715,2594.

Ejemplo 200

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

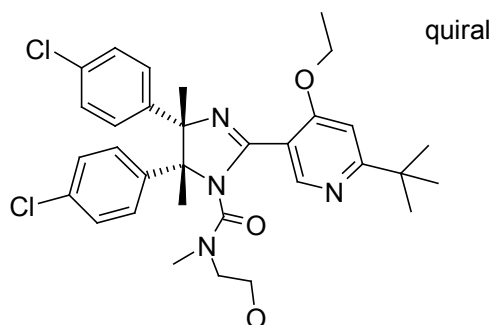


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con 2-aminoetanol

(Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{31}H_{37}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 583,2237; hallado = 583,2241.

Ejemplo 201

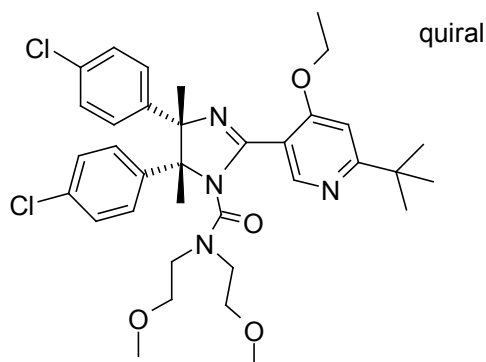
- 5 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con 2-(metilamino)etanol (Acros Organics), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{32}H_{39}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 597,2394; hallado = 597,2393.

Ejemplo 202

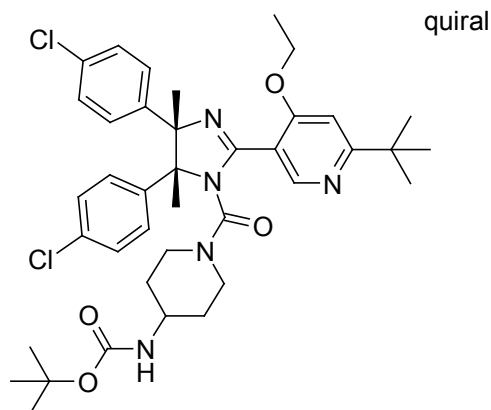
- 15 bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 2) con bis-(2-metoxi-etil)-amina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{45}Cl_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$ = 655,2813; hallado = 655,2813.

Ejemplo 203

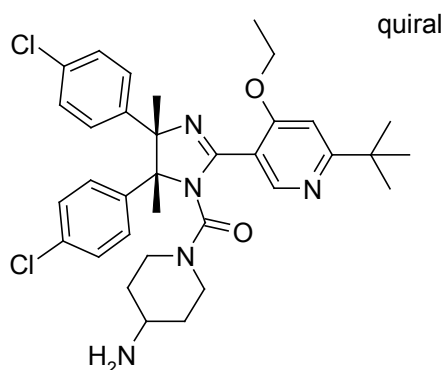
{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbamato de tert-butilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperidin-4-il-carbamato de tert-butilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{50}Cl_2N_5O_4$ $[(M+H)^+] = 722,3235$; hallado = 722,3233.

Ejemplo 204

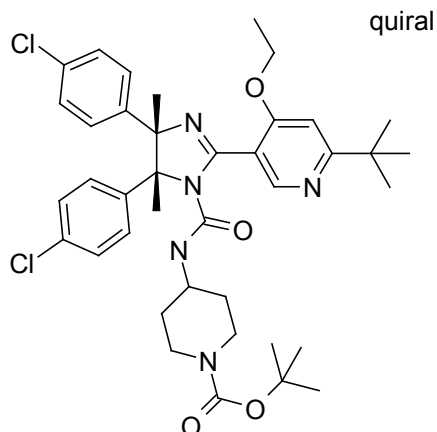
(4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona



Se trat a 0°C una solución de {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbamato de tert-butilo (220 mg, 0,304 mmoles, ejemplo 203) en diclorometano (6 ml) con ácido trifluoracético (6 ml) y se mantiene en agitación durante 2 h, después se concentra a sequedad a presión reducida. Se recoge el residuo en diclorometano (100 ml), se lava con carbonato sódico acuoso (2 x 15 ml), agua (15 ml) y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (174 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{42}Cl_2N_5O_2$ $[(M+H)^+] = 622,2710$; hallado = 622,2714.

Ejemplo 205

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

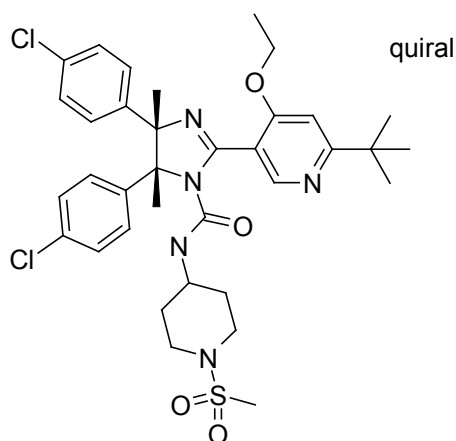


De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con 4-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{39}H_{50}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 722,3235; hallado = 722,3235.

5

Ejemplo 206

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

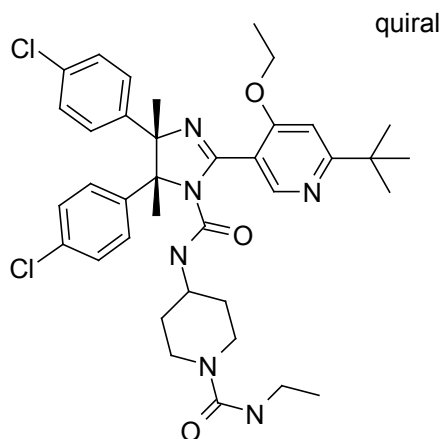


- 10 Se trata a 0°C una solución de 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (640 mg, 0,885 mmoles, ejemplo 205) en diclorometano (6 ml) con ácido trifluoracético (6 ml) y se mantiene en agitación durante 2 h, después se concentra a sequedad a presión reducida. Se recoge el residuo en diclorometano (100 ml), se lava con carbonato sódico acuoso (2 x 15 ml), agua (15 ml) y se concentra, obteniéndose la piperidin-4-il-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico (533,3 mg), que se emplea sin purificación.
- 15

- Se trata a 0°C la piperidin-4-il-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico (56,5 mg, 0,091 mmoles) en diclorometano (6 ml) con cloruro de metanosulfonilo (26,0 mg, 0,226 mmoles, Aldrich) y se mantiene en agitación durante 1 h, después se diluye con diclorometano (60 ml), se lava con carbonato sódico acuoso (15 ml), agua (15 ml) y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (59,5 mg). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2N_5O_4S$ [(M+H)⁺] = 700,2486; hallado = 700,2482.
- 20
- 25

Ejemplo 207

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

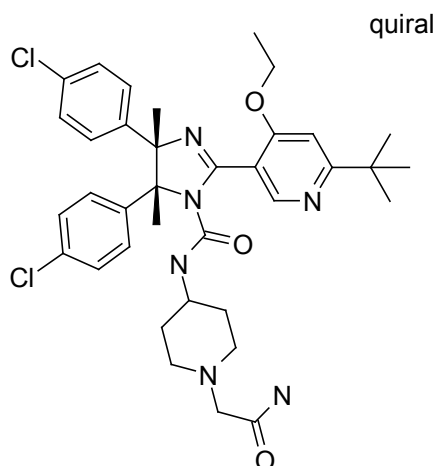


- 30 Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de la piperidin-4-il-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico (51,2 mg, 0,082 mmoles, ejemplo 205) e isocianato de etilo (12,0 mg, 0,169 mmoles, Aldrich) en diclorometano (4 ml) y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10%

en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (44,6 mg, rendimiento = 78%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{47}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 693,3081; hallado = 693,3081.

Ejemplo 208

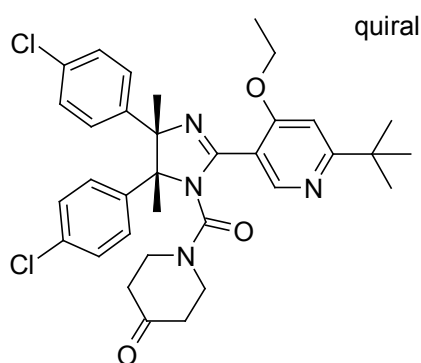
- 5 (1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



- 10 A una mezcla de la piperidin-4-il-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico (50,0 mg, 0,081 mmoles, ejemplo 205) y carbonato potásico (22,4 mg, 0,162 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añade la yodoacetamida (29,8 mg, 0,162 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, salmuera y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (40,5 mg, rendimiento = 74%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 679,2925; hallado = 679,2924.

Ejemplo 209

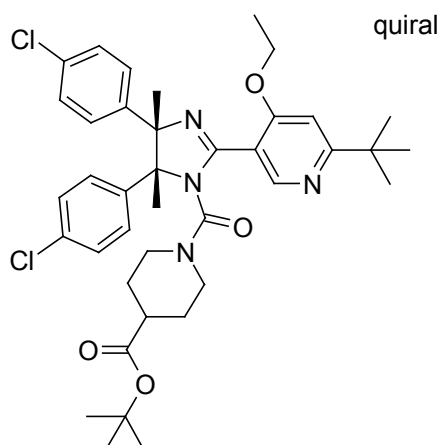
1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperidin-4-ona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{34}H_{39}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ = 621,2394; hallado = 621,2395.

Ejemplo 210

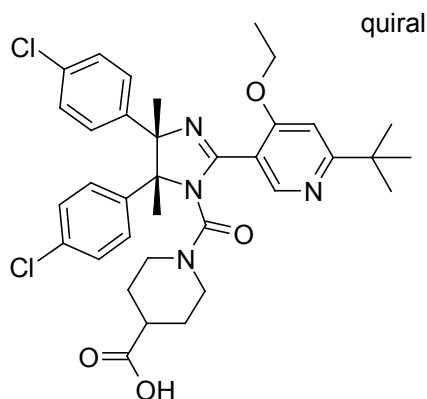
25 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxilato de metilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 51) con piperidina-4-carboxilato de metilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{43}Cl_2N_4O_4$ [(M+H)⁺] = 665,2656; hallado = 665,2652.

Ejemplo 211

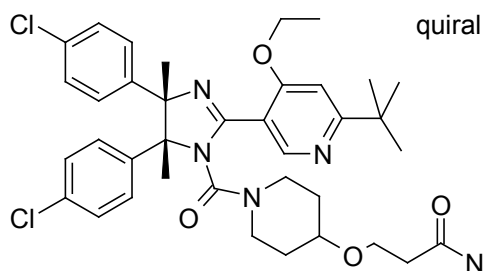
ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



Se agita a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla del 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxilato de metilo (575 mg, 0,864 mmoles, ejemplo 210) e hidróxido de litio hidratado (217 mg, 5,179 mmoles) en agua (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), después se neutraliza con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (552,5 mg, 98%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{35}H_{41}Cl_2N_4O_4$ [(M+H)⁺] = 651,2500; hallado = 651,2498.

Ejemplo 212

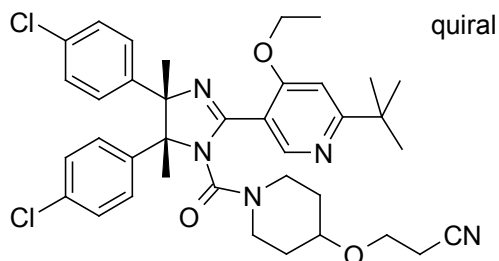
3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-propionamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 177 se hace reaccionar la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 101) con acrilamida (Promega), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{46}Cl_2N_5O_4$ [(M+H)⁺] = 694,2922; hallado = 694,2918.

Ejemplo 213

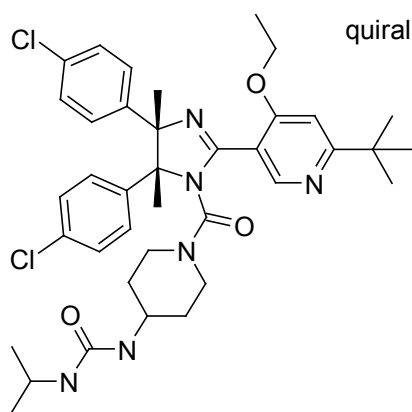
3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ilo}-propionitrilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 177 se hace reaccionar la [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 101) con acrilonitrilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{37}H_{44}Cl_2N_5O_3$ $[(M+H)^+] = 676,2816$; hallado = 676,2815.

Ejemplo 214

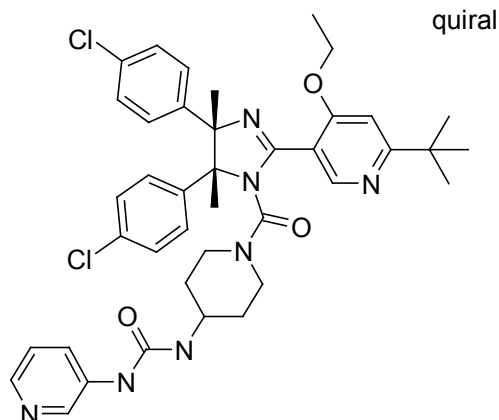
1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-isopropil-urea



De manera similar al método descrito en el ejemplo 160 se hace reaccionar la (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona (ejemplo 204) con isocianato de isopropilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{38}H_{49}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+] = 707,3238$; hallado = 707,3236

Ejemplo 215

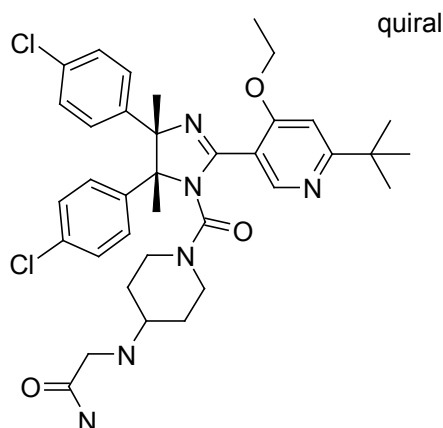
1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-piridin-3-il-urea



De manera similar al método descrito en el ejemplo 160 se hace reaccionar la (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona (ejemplo 204) con piridina-3-isocianato (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{40}H_{46}Cl_2N_7O_3$ $[(M+H)^+]$ = 742.3034; hallado = 742.3029.

Ejemplo 216

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



De manera similar al método descrito en el ejemplo 160 se hace reaccionar la (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona (ejemplo 204) con yodoacetamida (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el $C_{36}H_{45}Cl_2N_6O_3$ $[(M+H)^+]$ = 679.2925; hallado = 679.2926.

Ejemplo 217

Ensayo de actividad “in vitro”

Se mide la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 mediante un ensayo HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence), en el que la MDM2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido que se asemeja a la región de la p53 que interacciona con la MDM2 (Lane y col.). La fijación de la proteína GST-MDM2 y el péptido p53 (biotinilado en su extremo N) se registra mediante la transferencia FRET (fluorescence resonance energy transfer) entre el anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofocianina conjugada con estreptavidina (APC).

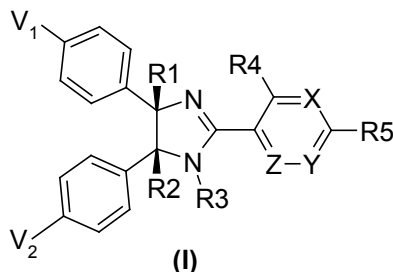
El ensayo se realiza en placas de 384 hoyos de fondo plano negro (Costar), en un volumen total de 40 μ l por hoyo que contiene: 90 nM péptido biotinilado, 160 ng/ml GST-MDM2, 20 nM APC-estreptavidina (PerkinElmerWallac), 2 nM anticuerpo anti-GST marcado con Eu (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA), 1 mM ditiotreitól (DTT) y 20 mM tampón Tris-borato salino (TBS) del modo siguiente: se añaden 10 μ l de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada hoyo. Se añaden 10 μ l de los compuestos diluidos (dilución 1:5 en el tampón de reacción) a cada hoyo, se mezcla por agitación. Se añaden 20 μ l de péptido p53 biotinilado (180 nM solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada hoyo y se mezcla en el agitador. Se incubaba a 37°C durante 1 h. Se añaden 20 μ l de la mezcla de APC-estreptavidina y anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM Eu-anti-GST y 60 nM APC-estreptavidina solución de trabajo) en tampón TBS con un 0,2% de BSA, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se realiza la lectura mediante un aparato lector de placas idóneo para la TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Si no se indica lo contrario, los reactivos se adquieren en Sigma Chemical Co.

Los valores de la IC₅₀ que demuestran actividad biológica correspondiente a los compuestos que son objeto de esta invención se sitúan entre 0,005 µM y 2 µM. Los datos específicos de compuestos de algunos ejemplos son los siguientes:

Ejemplo nº	IC ₅₀ 0,2% de BSA; µM:
4	0,046
9	0,178
22	0,031
29	0,252
40	0,077

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



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

V_1 y V_2 se eligen entre el grupo formado por halógeno, acetileno, ciano, trifluormetilo y nitro;

R^1 y R^2 son -H o -CH₃,

con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos -H;

R^3 es -H o -C(=O)-R⁶;

R^4 es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃ o -OCH(CH₃)₂;

R^5 se elige entre el grupo formado por:

i) -H

ii) -halógeno,

iii) -CH₃,

iv) -CF₃,

v) -OCH₃ o -COCH₂CH₃,

vi) -C(CH₃)₂,

vii) -ciano,

viii) -C(CH₃)₃,

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

x) -C(CH₃)₂CH-OR (en el que R es -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃),

xi) -C(CH₃)₂CN,

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

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

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

xv) -SCH₃ o -SO₂CH₃,

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

xvii) 4-morfolinilo; y

R^6 se elige entre el grupo formado por:

i) -alquilo inferior,

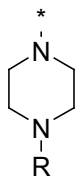
ii) -ciclopropilo o ciclobutilo,

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

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

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

vi) una piperazina sustituida de la fórmula:



, en la que

R se elige entre el grupo formado por:

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

c) -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH o 4-tetrahydro-2H-tiopiranilo-1,1-dióxido,

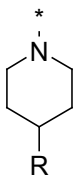
d) -CH₂CH₂R^d (en el que R^d es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₃)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo

o 4-

morfolinilo),

e) -CH₂CH₂CH₂R^e (en el que R^e es -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo,

- 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO-R}^f$ (en el que R^f es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), $-\text{COCH}_2\text{-R}^g$ (en el que R^g es $-\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-(3-(1-metilpirrolidinilo))}$),
- f) $-\text{CH}_2\text{-CO-R}^h$ (en el que R^h es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, heteroarilo sustituido por $-(\text{CH}_2)_n$ o sin sustituir, en el que n es el número 0 ó 1, $-\text{NH-cicloalquilo}$, $-\text{N-(alquilo inferior)}_n$ en el que n es el número 1 ó 2; $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-heteroarilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, heteroarilo mono- o di-sustituido por $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ en el que n es el número 0 ó 1, heteroarilo sustituido por $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ o sin sustituir, arilo mono- o di-sustituido por $-\text{NH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, en el que n es el número 0 ó 1, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ en el que n es el número 2 ó 3, heterociclo sustituido por $-(\text{CH}_2)_n$ o sin sustituir, en el que n es el número 1 ó 2 o heteroarilo mono- o di-sustituido por $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$),
- g) $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (en el que R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-\text{CF}_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),
- h) $-\text{COR}^j$ (en el que R^j es alquilo inferior que está sustituido o sin sustituir, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) e
- i) heteroarilo o heterociclo sustituido o sin sustituir;
- vii) una piperidina sustituida de la fórmula:



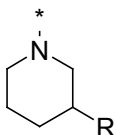
, en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o 4-tetrahidro-2H-tioplanilo-1,1-dióxido, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ (en el que R^d es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ (en el que R^e es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO-R}^f$ (en el que R^f es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), $-\text{COCH}_2\text{-R}^g$ (en el que R^g es $-\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-(3-(1-metilpirrolidinilo))}$), $-\text{CH}_2\text{-CO-R}^h$ (en el que R^h es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarilo}$, en el que n es el número 0 ó 1; $-\text{NH-alquilo inferior}$, $-\text{NH-cicloalquilo}$, $-\text{N-(alquilo inferior)}_n$ en el que n es el número 1 ó 2; $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-heteroarilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, heteroarilo mono- o di-sustituido por $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$, en el que n es el número 0 ó 1, heteroarilo sustituido por $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ o sin sustituir, arilo mono- o di-sustituido por $-\text{NH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, en el que n es el número 0 ó 1, heterociclo sustituido por $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ en el que n es el número 2 ó 3, o sin sustituir; o heteroarilo mono- o di-sustituido por $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$); $-\text{SO}_2\text{R}^i$ (en el que R^i es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, $-\text{CF}_3$, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)); $-\text{COR}^j$ (en el que R^j es alquilo inferior, cicloalquilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)), heteroarilo o heterociclo sustituido o sin sustituir, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$,

-NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-NHCONHCH₃, -NHCOO-alquilo inferior, -NHCHCH₃, -NHCO-alquilo inferior, -NH(CH₂)_n-SO₂-CH₃ en el que n es un número 0-2, -NH(CH₃)SO₂CH₃, (1-piperidinacarboxamida),

-NHCOCH₂-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂ o -NHCH₂CH₂SO₂CH₃ y

viii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂
en donde alquilo inferior es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono;
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en la que

X, Y y Z son carbono o nitrógeno,

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

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

R¹ y R² son -H o -CH₃,

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

R³ es -H o -C(=O)-R⁶;

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

R⁵ se elige entre el grupo formado por:

-H

-halógeno,

-CH₃,

-CF₃,

-OCH₃ o -COCH₂CH₃,

-C(CH₃)₂,

-CN,

-C(CH₃)₃,

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

-C(CH₃)₂CH-OR (en el que R es -H, -CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃),

-C(CH₃)₂CN,

-C(CH₃)₂COR (en el que R es -CH₃),

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

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

-SCH₃ o -SO₂CH₃,

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

-4-morfolinilo; y

R⁶ se elige entre el grupo formado por:

i) -alquilo inferior,

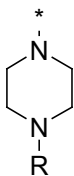
ii) -ciclopropilo o ciclobutilo,

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

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

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

vi) una piperazina sustituida de la fórmula:



, en la que

R se elige entre el grupo formado por:

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior,

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

d) -CH₂CH₂R^d (en el que R^d es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂,

-SO₂N(CH₃)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),

e) -CH₂CH₂CH₂R^e (en el que R^e es -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo,

1-piperidinilo, 4-morfolinilo, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CO-R^f (en el que R^f es -CH₃,

-CH₂CH₃, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), -COCH₂-R^g (en el que R^g es -H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o

-N(CH₃)-(3-(1-metilpirrolidinilo))),

f) -CH₂-CO-R^h (en el que R^h es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCH₂CF₃, -NH-ciclopropilo, -NH-tert-

butilo, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH,

-N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-

carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-

(3-oxopiperazinilo),

g) -SO₂Rⁱ (en el que Rⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo,

-NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-

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

h) -COR^j (en el que R^j es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

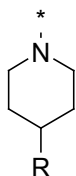
1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) e

i) 4-tetrahidro-2H-tiopiranilo-1,1-dióxido, 4-piperidinil-1-acetilo, 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida o 3-tetra-

hidro-

tiofenilo-1,1-dióxido;

vii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es -H, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-(1-

piperazinilo), CH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃,

-NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH,

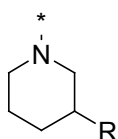
-NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-

piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-

piperidinil-4-metanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-

metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o 4-hidroxipiperidina y

viii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂

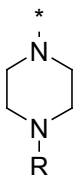
en donde alquilo inferior es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono;

y sus sales y ésteres sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que V₁ y V₂ son cloro.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R³ es -C(=O)-R⁶ y R⁶ se elige entre el grupo formado por

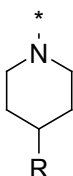
- i) -alquilo inferior,
- ii) -ciclopropilo, ciclobutilo,
- iii) -fenilo o fenilo sustituido por cloro, OCH₃ o ciano,
- iv) -4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazinilo), 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, o 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-(1,4-diazepinil 5-oxo),
- v) -NR^c₂ (en el que R^c es hidrógeno, -CH₃,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



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

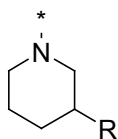
- a) hidrógeno,
- b) alquilo inferior,
- c) -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH o 4-tetrahydro-2H-tiopianilo-1,1-dióxido,
- d) -CH₂CH₂R^d (en el que R^d es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₃)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo),
- e) -CH₂CH₂CH₂R^e (en el que R^e es -OH, -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -CN, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOC(CH₃)₃, -CON(CH₃)₂, -CO-R^f (en el que R^f es -CH₃, CH₂CH₃, ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo o 3-furanilo), -COCH₂-R^g (en el que R^g es -H, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o -N(CH₃)-(3-(1-metilpirrolidinilo))),
- f) -CH₂-CO-R^h (en el que R^h es -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCH₂CF₃, -NH-ciclopropilo, -NH-tert-butilo, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH, -N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),
- g) -SO₂Rⁱ (en el que Rⁱ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo, CF₃, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),
- h) -COR^j (en el que R^j es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 2-tetrahydrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)) e
- i) 4-tetrahydro-2H-tiopianilo-1,1-dióxido, 4-piperidinil-1-acetilo, 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida o 3-tetrahydro-tiofenilo-1,1-dióxido;

vii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es -H, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-(1-piperazinilo), CH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCOCH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₂-(1-(4-acetilpiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH₂-(1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH₂-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH₂-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH₂-(1-(piperidinil-4-metanol)), -NHCON(CH₃)₂, -NHCSNHCH₃, -NHCSNHPh, -NHCH₂CONH₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o 4-hidroxipiperidina y

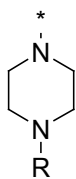
viii) una piperidina sustituida de la fórmula:



en la que R es -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -C(O)NH₂
y en donde alquilo inferior es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono;

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R⁴ es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o -OCH(CH₃)₂ y R⁵ es -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OR (en el que R es H o CH₃), -C(CH₃)₂CH-OR (en el que R es H o CH₃), -C(CH₃)₂CN o -C(CH₃)₂COCH₃.

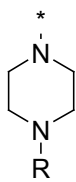
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁶ es una piperazina sustituida de la fórmula:



en la que R es -CH₂COR^h.

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

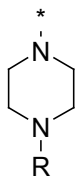
8. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁶ es una piperazina sustituida de la fórmula:



en la que R es -CH₂CH₂R^d.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R^d es -SO₂CH₃, -NH₂SO₂CH₃, -NHCOCH₃ o CF₃.

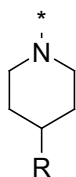
10. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁶ es una piperazina sustituida de la fórmula:



en la que R es -CH₂CH₂CH₂R^e.

11. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^e es -SO₂CH₃ o -SO₂CH₂CH₃.

12. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁶ es una piperidina sustituida de la fórmula



en la que R es 4-tetrahidro-2H-tiopirano-1,1-dióxido, 1-(1,4-diazepinil-5-oxo) o $-\text{CH}_2\text{COR}^h$, en el que R^h es NH_2 .

13. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

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

14. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,
 30 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butil)-piperazin-1-il]-metanona,
 dimetilamida del ácido 4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,
 N-(2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida,
 35 1-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,
 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-il]-metanona,
 40 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 2-{4-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida y
 [1,4']bipiperidinil-1'-il-[2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona.

15. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
 50 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[3-(hidroxi-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[3-(hidroximetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
 55 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[3-(hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[3-(hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,

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

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

- 10 16. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
15 rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-N-tert-butil-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
rac-2-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona,
20 rac-4-{4-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
25 rac-4-{[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona},
rac-4-{[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etoxi-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona},
rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dietoxi-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
30 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
35 rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
1-{[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona y
1-{1-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona.

17. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,
45 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
amida del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico,
50 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
4-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,
55 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3,3,3-trifluor-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida y
60 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(tiazol-2-ilamino)-etanona.

18. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- 65 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ona,

- 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida,
 5 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-acetamida,
 dimetilamida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 10 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-tetrazol-1-il-etanona,
 3-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propionamida,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
 15 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-ciclopropil-propionamida y
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-acetamida.
- 20 19. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-2-(4-metil-tiazol-2-il)-etanona,
 25 9-{[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-metanona,
 2-{9-{[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il}-acetamida,
 30 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 amida del ácido 3-{4-[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-propano-1-sulfónico,
 35 rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperidin-1-il-metanona,
 2-{1-{[(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida y
 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-1-il]-metanona.
- 40 20. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:
 rac-[(4S*,5R*)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,2-dihidroxietil)-piperidin-1-il]-metanona,
 45 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonilmetil-piperidin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(2-tert-butil-4-etoxi-pirimidin-5-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperidin-1-il]-metanona,
 rac-[(4S*,5R*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 50 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
 55 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona y
 60 [1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona.
21. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:
 65 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona,
 clorhidrato del ácido {4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acético,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furano-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
 dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-etanona,
 4-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-piperazin-2-ona,
 1-(2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetil)-[1,4]diazepan-5-ona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona y
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona.

22. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

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

23. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

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

24. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
 {(S)-1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-carbamato de tert-butilo,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-tiazol-5-il-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-fenil-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida,
 (3-amino-pirrolidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,
 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-oxalamida,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-metanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etanona y
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida.

25. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

(1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,
 1-azetidin-1-il-2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-acetamida,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1S,5R)-3-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico y
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[(1S,5R)-6-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona.

26. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

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

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

27. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,
 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-metil-metanosulfonamida,
 N-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etilamino)-piperidin-1-il]-metanona,
 {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dietilamino-piperidin-1-il)-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-{4-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-piperidin-1-il}-metanona y
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida.

28. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:
 1-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-3-metil-urea,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(piperazina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metilsulfanil-propan-1-ona,
 1-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-3-metanosulfonil-propan-1-ona,
 (2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
 (2-metanosulfonil-etil)-metil-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona,
 [(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etoxi)-piperidin-1-il]-metanona y
 rac-4-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona.

29. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:
 rac-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona,
 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida,
 rac-1-{1-[(4S*,5R*)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-[1,4]diazepan-5-ona,

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

30. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 15 metil-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-metil-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-3-il-metil-acetamida,
 20 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-piridin-4-il-metil-acetamida,
 2-{4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-N-furan-2-il-metil-acetamida,
 25 ácido {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-acético,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-2-il-metil-acetamida,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N-piridin-3-il-acetamida,
 30 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona,
 2-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,
 35 dimetilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-sulfónico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico y
 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico.

31. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 45 {1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbamato de tert-butilo,
 (4-amino-piperidin-1-il)-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,
 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo,
 50 (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 etilamida del ácido 4-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxílico,
 55 (1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido (4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-ona,
 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxilato de metilo,
 60 ácido 1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-propionamida,
 65 3-{1-[(4S,5R)-2-(6-tert-butil-4-etoxi-piridin-3-il)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-propionitrilo,

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

32. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 31, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

33. Un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 31 para el uso como medicamento.

34. Un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 31 para el uso como medicamento en el tratamiento de cáncer.

35. Un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 31 para el uso como medicamento destinado al tratamiento de tumores sólidos.

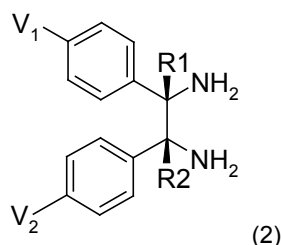
36. Un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 31 para el uso como medicamento en el tratamiento de tumores de mama, colon, pulmón, y próstata.

37. El uso de un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 31 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de cáncer.

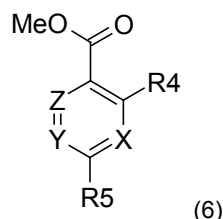
38. El uso de un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 31 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de tumores sólidos.

39. Un compuesto según las reivindicaciones de 1 a 31 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.

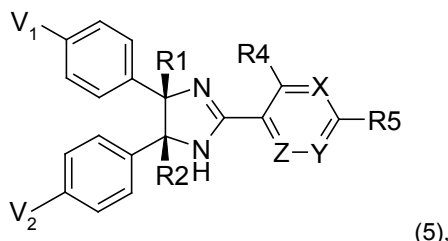
40. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (2)



con un compuesto de la fórmula (6)



para obtener un compuesto de la fórmula (5)



y dicho compuesto de la fórmula (5) se hace reaccionar después con fosgeno en presencia de una base, posteriormente tiene lugar una reacción con un grupo amina R^3 apropiado, obteniéndose los compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , V_1 , V_2 , X, Y y Z tienen los significados definidos en la reivindicación 1.