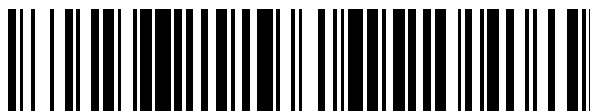


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 740**

51 Int. Cl.:

C07D 211/96 (2006.01)

C07D 233/38 (2006.01)

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 241/08 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2009 E 09761672 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2288594**

54 Título: **Derivados de imidazolidina**

30 Prioridad:

11.06.2008 EP 08158075

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

25.09.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DEHMLow, HENRIETTA;
OBST SANDER, ULRIKE;
SCHULZ-GASCH, TANJA y
WRIGHT, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

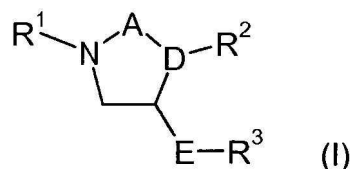
ES 2 498 740 T3

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

Derivados de imidazolidina

5 La invención se refiere a nuevos derivados de imidazolidina de fórmula (I):



en la que:

- 10 A es -C(O)-, -CH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-,
 D es N o CH,
 E es arileno que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y fluoro-alquilo inferior,
 R¹ es alquilo inferior-O-C(O) ó R⁴-SO₂,
 15 R² es alquilo inferior o arilo, en el que arilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior y fluoro-alcoxi inferior,
 R³ es arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, COOH, alquilo inferior-SO₂, alquilo inferior-SO₂-NH, alquilo inferior-SO₂-(alquilo inferior), COOH-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, NH₂-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)₂-alquilo inferior, NO₂, CN, NH₂-SO₂, N(H,alquilo inferior)-SO₂, alquilo inferior-NH-SO₂ y alquilo inferior-N(alquilo inferior)-SO₂,
 20 R⁴ es alquilo inferior, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior y fluoro-alcoxi inferior,
 25 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos anteriormente indicados, preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, así como la utilización de dichos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

Los receptores X hepáticos (LXR) son elementos de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares. Los LXR resultan activados por oxisteroles endógenos y glucosa y regulan la transcripción de genes que controlan múltiples rutas metabólicas. Se han descrito dos subtipos, LXRalfa y LXRbeta (Willy P.J. *et al.*, Genes Dev. 9:1033-45, 1995; Song C. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91:10809-13). LXRbeta se expresa ubicuamente, mientras que LXRalfa se expresa predominantemente en tejidos metabolizadores del colesterol, tales como el hígado, el tejido adiposo, el intestino y los macrófagos. Los LXR modulan una diversidad de respuestas fisiológicas, incluyendo la regulación de la absorción del colesterol, la eliminación del colesterol (síntesis de ácidos biliares) y el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos a través de lipoproteínas plasmáticas hasta el hígado. Los LXR aparentemente regulan además genes que participan en el metabolismo de la glucosa, en el metabolismo del colesterol en el cerebro, en la diferenciación y apoptosis celulares, en la inflamación y en enfermedades infecciosas (Geyerregg R. *et al.*, Cell. Mol. Life Sci. 63:524-539, 2006).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad arterial coronaria presentan concentraciones bajas de colesterol-lipoproteína de alta densidad (HDL-C) en plasma. La función ateroprotectora de las HDL fue señalada por primera vez hace prácticamente 25 años y ha estimulado la exploración de los factores genéticos y ambientales que influyen sobre los niveles de HDL-C (Miller N.E., Lipids 13:914-9, 1978). La función protectora de HDL deriva de su función en un proceso denominado transporte inverso del colesterol (Forrester J.S. y Shah P.K., Am. J. Cardiol. 98:1542-49, 2006). La HDL es un mediador en la eliminación del colesterol en las células de los tejidos periféricos, incluyendo los macrófagos espumosos en las lesiones ateroscleróticas de la pared arterial. La HDL transporte su colesterol al hígado y órganos metabolizadores de esteroles para la conversión en bilis y la eliminación en las heces. Los estudios han demostrado que los niveles de HDL-C son predictivos de riesgo de enfermedad arterial coronaria independientemente de los niveles de colesterol-lipoproteína de baja densidad (LDL-C) (Gordon T. *et al.*, Am. J. Med. 62:707-14, 1977).

En la actualidad, la prevalencia estimada ajustada según la edad entre americanos de 20 ó más años de edad que presentan niveles de HDL-C inferiores a 35 mg/dl es de 16% (varones) y 5,7% (mujeres). Actualmente se consigue un incremento sustancial de HDL-C mediante el tratamiento con niacina en diversas formulaciones. Sin embargo, los

sustanciales efectos secundarios desfavorables limitan el potencial terapéutico de este enfoque.

Se ha observado que hasta 90% de los 14 millones de pacientes diagnosticados con diabetes de tipo 2 en los Estados Unidos presentan sobrepeso o son obesos, y una elevada proporción de pacientes con diabetes de tipo 2 presentan concentraciones anormales de lipoproteínas. Los estudios han demostrado que la prevalencia de colesterol total > 240 mg/dl es de 37% en hombres diabéticos y de 44% en mujeres. Las tasas de LDL-C > 160 mg/dl son de 31% y 44%, y de HDL-C < 35 mg/dl son de 28% y 11%, en hombres y mujeres diabéticos, respectivamente. La diabetes es una enfermedad en la que la capacidad del paciente de controlar los niveles de glucosa en sangre se encuentra reducida por una alteración parcial de la respuesta a la acción de la insulina. La diabetes de tipo II (T2D) también se denomina diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM) y se ha demostrado que afecta a 80-90% de todos los pacientes diabéticos en los países desarrollados. En la DT2, los islotes pancreáticos de Langerhans continúan produciendo insulina. Sin embargo, los órganos diana para la acción de la insulina, principalmente los tejidos muscular, hepático y adiposo, muestran una profunda resistencia a la estimulación por la insulina. El cuerpo continúa compensando mediante la producción de niveles elevados a un nivel no fisiológico de insulina, que finalmente se reduce en los últimos estadios de la enfermedad, debido al agotamiento y fallo de la capacidad pancreática de producción de insulina. De esta manera, la DT2 es un síndrome metabólico cardiovascular asociado a múltiples comorbilidades, incluyendo la resistencia a la insulina, la dislipemia, la hipertensión, la disfunción endotelial y la aterosclerosis inflamatoria.

La primera línea de tratamiento para la dislipemia y la diabetes actualmente implica generalmente una dieta baja en grasas y en glucosa, ejercicio físico y la pérdida de peso. Sin embargo, el cumplimiento puede ser moderado, y a medida que avanza la enfermedad, se hace necesario el tratamiento de las diversas deficiencias metabólicas con agentes moduladores de los lípidos, tales como las estatinas y fibras para la dislipemia, y fármacos hipoglucémicos, por ejemplo sulfonilureas, metformina o sensibilizadores a la insulina de la clase de la tiazolidindiona (TZD) de agonistas de PPAR γ , para la resistencia a la insulina. Algunos estudios recientes proporcionan evidencia de que los moduladores de los LXR podrían resultar en compuestos con un mayor potencial terapéutico y, de esta manera, los moduladores de los LXR podrían mejorar el perfil de lípidos plasmáticos y elevar los niveles de HDL-C (Lund E.G. *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23:1169-77, 2003; Mitro N. *et al.*, *Nature* 445:219-23, 2007). Los LXR también es conocido que controlan el flujo de salida de colesterol del macrófago espumoso de la lesión aterosclerótica, y se ha demostrado que los agonistas de los LXR son ateroprotectores (Joseph S.B. y Tontonoz P., *Curr. Opin. Pharmacol.* 3:192-7, 2003). De esta manera, los moduladores de LXR serían tratamientos más eficaces de la enfermedad aterosclerótica que subyace a la morbilidad y mortalidad cardiovasculares del ictus y la enfermedad cardíaca. Algunas observaciones recientes sugieren además que existe un efecto independiente mediado por los LXR sobre la sensibilización a la insulina además de su función en la ateroprotección (Cao G. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2003, 278:1131-6, 2003). De esta manera, los moduladores de LXR pueden mostrar también una eficacia terapéutica superior en la elevación de las HDL y la ateroprotección, con efectos adicionales sobre la diabetes, en comparación con las terapias actuales.

Se ha encontrado que los nuevos compuestos de la presente invención se unen y activan selectivamente la LXR-alfa y/o la LXR-beta y coactivan LXR-alfa y LXR-beta. En consecuencia, se reduce la absorción del colesterol, se incrementa el HDL-colesterol y se reduce la aterosclerosis inflamatoria. Debido a que los moduladores de LXR afectan a las múltiples caras de la dislipemia y homeostasis del colesterol combinadas, los nuevos compuestos de la presente invención presentan un potencial terapéutico incrementado en comparación con los compuestos ya conocidos de la técnica. Por lo tanto, pueden utilizarse en el tratamiento y la profilaxis de enfermedad que son moduladas por los agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta. Entre dichas enfermedades se incluyen los niveles incrementados de lípidos y colesterol, en particular un nivel bajo de HDL-colesterol, un nivel alto de LDL-colesterol, las enfermedades ateroscleróticas, la diabetes, en particular la diabetes mellitus no insulino-dependiente, el síndrome metabólico, la dislipemia, la enfermedad de Alzheimer, la sepsis y enfermedades inflamatorias tales como la colitis, la pancreatitis, la colestasis/fibrosis del hígado, la soriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel, y enfermedades que presentan un componente inflamatorio, tales como la enfermedad de Alzheimer o una función cognitiva alterada/mejorable. Además, los nuevos compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades infecciosas tales como el VIH, el cáncer y la profilaxis de las formas relacionadas con la edad y hereditarias de la degeneración macular (por ejemplo la enfermedad de Stargardt).

Se han propuesto anteriormente otros compuestos que se unen y activan LXR-alfa y LXR-beta (por ejemplo, documento n° WO 03/099769). Sin embargo, todavía existe una necesidad de nuevos compuestos con propiedades mejoradas. La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) que se unen a LXR-alfa y/o LXR-beta. Los compuestos de la presente invención muestran inesperadamente propiedades farmacológicas mejoradas en comparación con los compuestos conocidos de la técnica, relacionados con, por ejemplo, la estabilidad, la selectividad, la biodisponibilidad y la actividad.

A menos que se indique lo contrario, se proporcionan las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la presente invención.

En la presente memoria, el término "inferior" se utiliza para referirse a un grupo que consiste de uno a siete, preferentemente uno a cuatro átomos de carbono.

5 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferentes el flúor, el cloro y el bromo.

10 El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal con uno a veinte átomos de carbono, preferentemente con uno a dieciséis átomos de carbono, más preferentemente uno a diez átomos de carbono. Los grupos de alquilo inferior indicados posteriormente también son grupos alquilo preferentes.

15 La expresión "alquilo inferior", sola o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal con uno a siete átomos de carbono, preferentemente con uno a cuatro átomos de carbono. Esta expresión se ejemplifica adicionalmente con radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

20 Los grupos de alquilo inferior pueden sustituirse opcionalmente, por ejemplo con hidroxilo. Dichos grupos se denominan "hidroalquilo inferior". Son ejemplos de grupos de hidroxilo-alquilo inferior, por ejemplo, los grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo, preferentemente hidroxietilo.

La expresión "fluoro-alquilo inferior" se refiere a grupos de alquilo inferior monosustituídos o múltiplemente sustituidos con flúor. Son ejemplos de grupos de fluoro-alquilo inferior, por ejemplo, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ y $\text{CF}_2\text{H-CF}_2$.

25 El término "amino", solo o en combinación, se refiere a un grupo amino primario, secundario o terciario unido mediante el átomo de nitrógeno, en el que el grupo de amino secundario porta un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo de amino terciario porta dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo similares o diferentes o los dos sustituyentes del nitrógeno forman conjuntamente un anillo, tal como, por ejemplo, $-\text{NH}_2$, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidín-1-ilo o piperidino, etc.

30 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente con 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente con 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente tal como se indica posteriormente en la descripción y en las reivindicaciones.

35 El término "alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $\text{R}'\text{-O-}$, en la que R' es un alquilo. La expresión "alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en el que R' es un alquilo inferior.

40 La expresión "fluoro-alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}''\text{-O-}$, en el que R'' es fluoro-alquilo inferior. Son ejemplos de grupos de fluoro-alcoxi inferior, por ejemplo, $\text{CFH}_2\text{-O}$, $\text{CF}_2\text{H-O}$, $\text{CF}_3\text{-O}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O}$, $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2\text{-O}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH-O}$ y $\text{CF}_2\text{H-CF}_2\text{-O}$.

45 El término "alquilenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente de cadena lineal o ramificada con 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 16 átomos de carbono, más preferentemente hasta 10 átomos de carbono. Los grupos de alquilenilo inferior indicados posteriormente también son grupos alquilenilo preferentes. El término "alquilenilo inferior" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente de cadena lineal o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente con 1 a 6 ó 3 a 6 átomos de carbono. Resultan preferentes los grupos alquilenilo o de alquilenilo inferior de cadena lineal.

50 El término "arilo", solo o en combinación, se refiere al grupo fenilo o naftilo, preferentemente al grupo fenilo, que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 5, preferentemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, CN, CF_3 , amino, aminocarbonilo, carboxi, NO_2 , dióxido-alquilenilo inferior (que forma, por ejemplo, un grupo benzodioxilo), alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquilcarbonil-NH inferior, alcoxycarbonilo inferior, fluoroalquilo inferior, fluoroalcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, cicloalquilo y feniloxi. A menos que se indique lo contrario, son sustituyentes preferentes, halógeno, alquilo inferior, fluoroalquilo inferior, alcoxi inferior y fluoroalcoxi inferior. Además, los grupos arilo pueden sustituirse preferentemente tal como se indica posteriormente en la descripción y en las reivindicaciones.

60 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 elementos, o a un anillo bicíclico de 9 ó 10 elementos, que puede comprender 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, tal como furanilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo,

benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, 3-tieno[3,2-c]piridín-4-ilo y quinolinilo. Los grupos heteroarilo preferentes son isoxazolilo y piridinilo. Un grupo heteroarilo puede presentar opcionalmente un patrón de sustitución tal como se ha indicado anteriormente en relación al término "arilo". Además, los grupos heteroarilo pueden sustituirse preferentemente tal como se indica posteriormente en la descripción y en las reivindicaciones.

5

El término "arileno" se refiere a un arilo divalente tal como se ha definido anteriormente.

10

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables las sales de compuestos de fórmula (I) con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a dichas sales. Los compuestos de fórmula (I) pueden formar además sales con bases. Son ejemplos de dichas sales las sales alcalinas, alcalinotérreas y de amonio, tales como, por ejemplo, las sales de Na, de K, de Ca y de trimetilamonio. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" también se refiere a dichas sales.

15

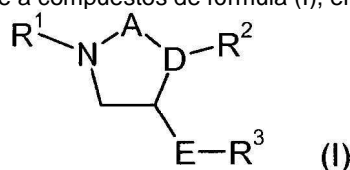
20

La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" comprende los derivados de los compuestos de fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en un éster. Son ejemplos de ésteres adecuados los ésteres de: ésteres de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquilo inferior-alquilo inferior inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazino-alquilo inferior y aralquilo. Los ésteres de: metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo son ésteres preferentes. Los ésteres de metilo y de etilo son especialmente preferentes. La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" comprende además compuestos de fórmula (I) en los que se han convertido grupos hidroxilo en los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no resultan tóxicos para los organismos vivos.

25

30

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:



35

A es -C(O)-, -CH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-,
 D es N o CH,
 E es arileno que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y fluoro-alquilo inferior,

40

R¹ es alquilo inferior-O-C(O) ó R⁴-SO₂,
 R² es alquilo inferior o arilo, en el que arilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior y fluoro-alcoxi inferior,

45

R³ es arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, COOH, alquilo inferior-SO₂, alquilo inferior-SO₂-NH, alquilo inferior-SO₂-(alquilo inferior), COOH-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, NH₂-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)₂-alquilo inferior, NO₂, CN, NH₂-SO₂, N(H,alquilo inferior)-SO₂, alquilo inferior-NH-SO₂ y alquilo inferior-N(alquilo inferior)-SO₂,

50

R⁴ es alquilo inferior, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior y fluoro-alcoxi inferior,
 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55

Los compuestos de fórmula (I) resultan individualmente preferentes y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos resultan individualmente preferentes, y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos resultan individualmente preferentes, resultando particularmente preferentes los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) presentan uno o más átomos de C asimétrico y, por lo tanto, pueden existir como mezcla enantiomérica, mezcla de estereoisómeros o como compuestos ópticamente puros.

Los compuestos preferentes según la presente invención son aquellos en los que A es -C(O)-, -CH₂-CH₂- o -C(O)-

CH₂-. Cada uno de los grupos -C(O)-, -CH₂-CH₂- o -C(O)-CH₂- representa individualmente una realización preferente separada.

5 Otros compuestos preferentes son aquellos en los que D es N. Además, resulta preferente que D sea CH. Otra realización preferente se refiere a un compuesto tal como se ha definido anteriormente, en el que E es fenileno, preferentemente 1,3-fenileno ó 1,4-fenileno. Más preferentemente, E es 1,3-fenileno.

10 Además, resulta preferente que R¹ sea alquilo inferior-O-C(O). Más preferentemente, R¹ es (CH₃)₃C-O-C(O). Además, también resultan preferentes los compuestos en los que R¹ es R⁴-SO₂ y R⁴ es tal como se ha definido anteriormente.

15 Otra realización preferente de la presente invención se refiere a compuestos tales como los definidos anteriormente, en los que R² es alquilo inferior o fenilo, en el que el fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo inferior. Más preferentemente, R² es isopropilo, fenilo ó 2-metilfenilo.

20 Otros compuestos preferentes de la presente invención son aquellos en los que R³ es fenilo o piridinilo, en los que fenilo o piridinilo pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, COOH, alquilo inferior-SO₂, alquilo inferior-SO₂-NH, COOH-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, NH₂-alquilo inferior, NO₂, CN, NH₂-SO₂ y N(H,alquilo inferior)-SO₂. Más preferentemente, R³ es fenilo o piridinilo, en el que fenilo o piridinilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo inferior-SO₂, hidroxialquilo inferior, NH₂-alquilo inferior y NH₂-SO₂. Todavía más preferentemente, R³ es 3-metanosulfonilfenilo, 4-hidroximetil-3-metanosulfonilfenilo, 3-sulfamoilfenilo, 5-metanosulfonilpiridín-3-ilo ó 3-aminometilfenilo.

25 Otros compuestos preferentes de la presente invención son aquellos en los que R⁴ es alquilo inferior, fenilo o isoxazolilo, en los que el fenilo o el isoxazolilo pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno y alquilo inferior. Preferentemente, R⁴ es alquilo inferior o fenilo, en el que el fenilo puede sustituirse opcionalmente con halógeno. Más preferentemente, R⁴ es etilo, isopropilo, fenilo ó 2-fluorofenilo.

30 En particular, son compuestos preferentes los compuestos de fórmula (I) indicados en los ejemplos como compuestos individuales, así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Son compuestos de fórmula (I) aquellos seleccionados de entre el grupo que consiste de:

40 ácido 4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-carboxílico,
 1-bencenosulfonil-4-(2',5'-dimetil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-carboxílico,
 1-bencenosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 N-[3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-il]-metanosulfonamida,
 45 N-[4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-il]-metanosulfonamida,
 ácido 3-[3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-il]-propiónico,
 ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-2-carboxílico,
 (RS)-1-bencenosulfonil-3-iso-propil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-(propano-2-sulfonil)-imidazolidín-2-ona,
 50 1-((2-fluoro-bencenosulfonil)-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-(5-metil-isoxazol-4-sulfonil)-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 3-isopropil-1-metanosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 1-etanosulfonil-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 55 1-bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-3-isopropil-4-(3'-nitro-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(5'-fluoro-2'-metil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-3-isopropil-4-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-imidazolidín-2-ona,
 60 amida de ácido 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-sulfónico,
 1-bencenosulfonil-4-(2'-cloro-5'-fluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,

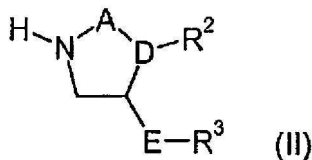
3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-6-cloro-bifenil-3-carbonitrilo,
terc-butilamida de ácido 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-sulfónico,
 1-bencenosulfonil-4-(5'-etoxi-2'-fluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 5 1-bencenosulfonil-4-(2',5'-difluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 4-bencenosulfonil-6-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazín-2-ona,
 4-bencenosulfonil-2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazina,
 C-[3'-(4-bencenosulfonil-1-fenil-piperazín-2-il)-bifenil-3-il]-metilamina,
 10 *trans*-1-bencenosulfonil-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidina,
trans-[3'(1-bencenosulfonil-4-fenil-piperidín-3-il)-bifenil-3-il]-metilamina,
terc-butil-éster de ácido *trans*-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
cis-1-bencenosulfonil-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidina,
terc-butil-éster de ácido *trans*-3-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
 15 *terc*-butil-éster de ácido *cis*-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
terc-butil-éster de ácido *trans*-3-(3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
terc-butil-éster de ácido *trans*-3-(3'-metil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
terc-butil-éster de ácido *cis*-5-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
 20 *terc*-butil-éster de ácido *cis*-5-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
terc-butil-éster de ácido *cis*-5-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
terc-butil-éster de ácido 3-((3'-,etanosulfonil-bifenil-3-il)-4-o-tolil-piperazín-1-carboxílico,
terc-butil-éster de ácido 3-[3-(5-,etanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-4-o-tolil-piperazín-1-carboxílico y
 4-bencenosulfonil-2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-o-tolil-piperazina, y sales y ésteres farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

25 Son compuestos de fórmula (I) particularmente preferentes aquellos seleccionados de entre el grupo que consiste de:

1-bencenosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-(propano-2-sulfonil)-imidazolidín-2-ona,
 30 1-((2-fluoro-bencenosulfonil)-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona
 1-etanosulfonil-3-isopropil-4-(3'-riietanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-3-isopropil-4-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-imidazolidín-2-ona,
 35 amida de ácido 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-sulfónico,
 4-bencenosulfonil-2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazina,
trans-1-bencenosulfonil-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidina,
trans-[3'(1-bencenosulfonil-4-fenil-piperidín-3-il)-bifenil-3-il]-metilamina,
terc-butil-éster de ácido *cis*-5-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
 40 *terc*-butil-éster de ácido 3-((3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-o-tolil-piperazín-1-carboxílico y
 4-bencenosulfonil-2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-o-tolil-piperazina,
 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Se apreciará que los compuestos de fórmula general (I) en la presente invención pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse nuevamente en el compuesto parental *in vivo*.

Asimismo, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

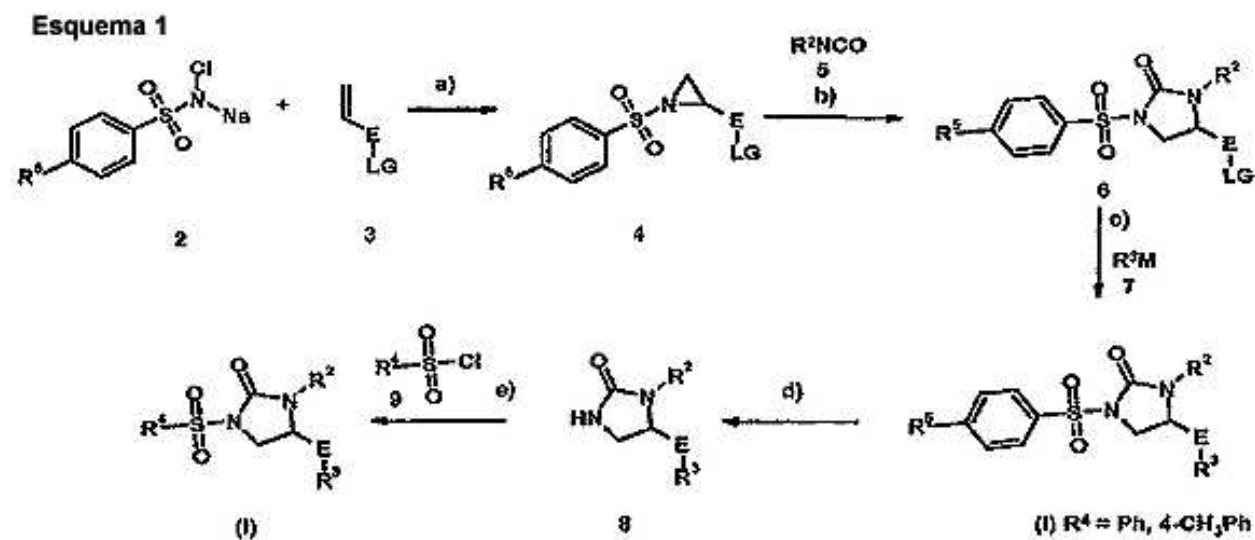


50 con un compuesto de fórmula R¹-Cl, en la que R¹, R², R³, A, D y E son tal como se ha definido anteriormente.

55 Las reacciones proporcionadas anteriormente pueden llevarse a cabo bajo condiciones bien conocidas por el experto en la materia, por ejemplo tal como se describe posteriormente en el contexto de los Esquemas 1, 2 y 3 ó análogamente a los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica o tal como se describe posteriormente, en los Esquemas 1 a 3. Todas las materias primas se encuentran disponibles comercialmente,

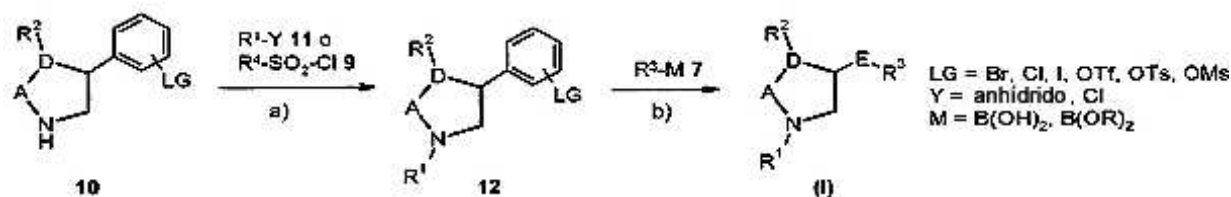
descritas en la literatura o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos de la técnica. A menos que se indique lo contrario, R¹, R², R³, R⁴, A, D y E son tal como se ha indicado anteriormente.



R⁴ = H, Me
 LG = Br, I, Cl, OMe, OTs, OTf
 M = B(OH)₂, B(OR)₂

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según los métodos descritos en el **Esquema 1**: las aziridinas **4** pueden sintetizarse haciendo reaccionar cloramina-T (**2**, R⁵=Me) o cloramina-B (**2**, R⁵=H) con derivados de estireno **3** en presencia de catalizadores tales como yodo, CuCl o cloruro de triocilmetil-amonio (Aliquat 336) en un solvente, tal como acetonitrilo, *tert*-butanol, agua, etanol, tampón fosfato, dimetilformamida o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre 0°C y la de reflujo del solvente. Este tipo de reacciones ha sido descrito en Tetrahedron 54:13485, 1998, y en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1:3186, 2001 (etapa a). El tratamiento de la aziridina **4** con un isocianato **5** (disponible comercialmente o descrito en la literatura o preparado mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia) en presencia de un haluro de metal, tal como yoduro sódico o bromuro de magnesio en un solvente, tal como tetrahidrofurano o dioxano a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente, proporcionando la sulfonil-imidazolidinona **6** (etapa b). Los compuestos **6** en los que LG representa un grupo saliente, tal como Cl, Br, I, OM, OT u OT, pueden acoplarse con especies aril o heteroaril-metal convenientemente sustituidas de fórmula **7**, preferentemente ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico, tales como, por ejemplo, metil-ésteres de ácido borónico, ésteres de etilenglicol de ácido borónico o ésteres de pinacol de ácido borónico, en presencia de un catalizador adecuado, preferentemente un catalizador de paladio tal como dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base, preferentemente carbonato sódico, fluoruro potásico, carbonato potásico o trietilamina en solventes tales como dioxano, agua, tolueno, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos, proporcionando compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un sustituyente fenilo ó 4-metilfenilo (etapa c). El enlace N-arylsulfonilo de las N-arylsulfonil-imidazolidinonas obtenidas en la etapa c puede cortarse bajo condiciones reductoras utilizando magnesio en metanol bajo reflujo (ver J. Heterocyclic Chem. 41:737, 2004), proporcionando imidazolidinonas **8** (etapa d). La sulfonilación de los compuestos **8** se consigue con cloruros de sulfonilo **9** en solventes tales como dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano o diclorometano en presencia de bases tales como hidruro sódico, N-etil-diisopropilamina o trietilamina, opcionalmente en presencia de DMAP a una temperatura de entre 0°C y la ambiente (etapa e).

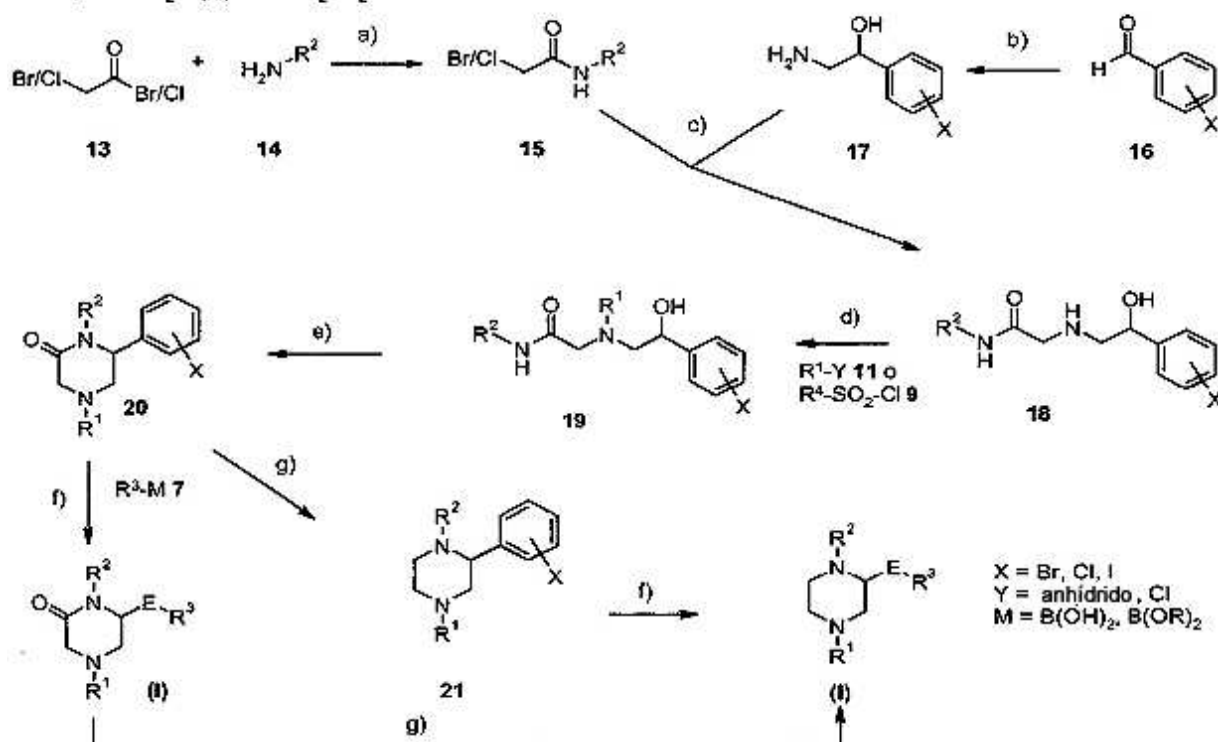
Esquema 2:



En el **Esquema 2** se ilustra una síntesis alternativa del compuesto (I). Los materiales de partida **10** son conocidos en

la literatura o pueden obtenerse siguiendo procedimientos conocidos: derivados de piperidina, por ejemplo, S. Petit, J.P. Nallet, M. Guillard, J. Dreux, R. Chermat, M. Poncelet, C. Bulach, P. Simon, C. Fontaine *et al.*, European Journal of Medicinal Chemistry 26:19, 1991; α -piperidinonas análogamente a, por ejemplo, W. Barr, J.W. Cook, J. Chem. Soc. 438, 1945, o C. F. Koelsch, R. F. Raffauf, J. Am. Chem. Soc. 66:1857, 1944. Para las aminas, la introducción del residuo $R^1 = SO_2R^4$ se consigue mediante el tratamiento con cloruros de sulfonilo **9** en solventes tales como diclorometano, THF, DMF o dioxano, con bases tales como *N*-etil-diisopropilamina o trietilamina, opcionalmente en presencia de DMAP a una temperatura de entre 0°C y la ambiente (etapa a). Para R^1 =alquilo inferior-O-C(O), el material de partida **10** puede convertirse en el compuesto **12** mediante tratamiento con el dicarbonato de alquilo inferior **11a** correspondiente en tetrahidrofurano o éter en presencia de *N,N*-dimetil-aminopiridina o con cloroformatos de alquilo inferior **11b** en presencia de una base, tal como base de Huenigs, *N*-metilmorfolina o trietilamina en dioxano o CH_2Cl_2 . Para las amidas, la introducción de R^1 se consigue con cloruros de sulfonilo **9**, dicarbonatos de alquilo inferior **11a** o cloroformatos de alquilo inferior **11b** utilizando hidruro sódico o potásico, *N*-etil-diisopropilamina o trietilamina en solventes tales como dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano o diclorometano, a temperaturas de entre 0°C y la de reflujo. El acoplamiento cruzado catalizado por paladio del compuesto **12** con una especie aril o heteroaril-metal convenientemente sustituida de fórmula **7**, preferentemente ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico, tales como, por ejemplo, metil-ésteres de ácido borónico, ésteres de etilenglicol de ácido borónico o ésteres de pinacol de ácido borónico, en presencia de un catalizador adecuado, preferentemente un catalizador de paladio tal como dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base, preferentemente carbonato sódico, fluoruro potásico, carbonato potásico o trietilamina, en solventes tales como dioxano, agua, tolueno, 1,2-dimetoxietano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos, proporcionando compuestos de fórmula (I) (etapa b). En el caso de que R^1 sea una fracción protectora, tal como BOC, el residuo deseado R^1 puede introducirse en la etapa final. En este caso, la escisión del grupo BOC se consigue con TFA en CH_2Cl_2 o con HCl en alcoholes, tales como etanol o metanol. El intermediario amina seguidamente se convierte en el compuesto (I) mediante tratamiento con cloruros de sulfonilo **9**, dicarbonatos de alquilo inferior **11a** o cloroformatos de alquilo inferior **11b**, tal como se describe para la etapa a para aminas, y con cloruros de sulfonilo **9**, dicarbonatos de alquilo inferior **11a** o cloroformatos de alquilo inferior **11b** utilizando hidruro sódico o potásico, *N*-etil-diisopropilamina o trietilamina en solventes tales como dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano o diclorometano, a temperaturas de entre 0°C y la de reflujo para las amidas.

En el caso de que una de las materias primas **7**, **9**, **10**, **11** contenga uno o más grupos funcionales que no sean estables o que sean reactivas bajo las condiciones apropiados, pueden introducirse grupos protectores (tal como se describe en, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2a ed., 1991, Wiley N.Y.) antes de introducir el residuo R^1 o llevar a cabo el acoplamiento cruzado catalizado por paladio, aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior de la síntesis utilizando métodos estándares descritos en la literatura.

Esquema 3:D=N, A = -CH₂-C(O)- o -CH₂CH₂-

La preparación de derivados de fórmula (I) en la que A=CH₂CH₂ o CH₂CO y D=N se ilustra en el **Esquema 3**. La síntesis se inicia a partir de acetilbromuro de bromo o cloruro de cloroacetilo **13** y aminoderivado **14**, los cuales se convierten en bromo/cloro-acetamida **15** en presencia de bases tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-etilmorfolina en solventes tales como éter, tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura ambiente (etapa a). El segundo intermediario clave **17** puede prepararse a partir de aldehído **16** a través de cianohidrinas utilizando cianuro de trimetilsililo y bases tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-etilmorfolina en solventes tales como éter, tetrahidrofurano, seguido de la reducción con agentes reductores, tales como hidruro de litio-aluminio en THF o éter (etapa b). A continuación, el compuesto **15** puede convertirse en la amina **18** con el aminoalcohol **17** correspondiente en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, THF, DMA o DMF a una temperatura de entre la TA y la de reflujo en presencia de una base, tal como carbonato potásico o sódico (etapa c). La introducción del residuo R¹=SO₂R⁴ se consigue mediante tratamiento con cloruros de sulfonilo **9** en solventes tales como diclorometano, THF, DMF o dioxano con bases tales como N-etil-diisopropilamina o trietilamina, opcionalmente en presencia de DMAP a una temperatura de entre 0°C y la ambiente (etapa d). Para R¹=alquilo inferior-O-C(O), el material de partida **18** puede convertirse en el compuesto **19** mediante tratamiento con el dicarbonato de alquilo inferior **11a** correspondiente en tetrahidrofurano o éter en presencia de N,N-dimetil-aminopiridina o con cloroformatos de alquilo inferior **11b** en presencia de una base, tal como base de Huenigs, N-metilmorfolina o trietilamina en dioxano o CH₂Cl₂. En caso necesario, los cloroformatos pueden prepararse mediante reacción de los alcoholes de alquilo inferior con Cl₃CCOCl en quinolina. La ciclización en la piperazín-ona **20** se consigue bajo condiciones de Mitsunobu con trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en tetrahidrofurano a una temperatura de entre 0°C y la TA (etapa e). El acoplamiento cruzado catalizado por paladio del compuesto **20** con una especie aril o heteroaril-metal convenientemente sustituida de fórmula **7**, preferentemente ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico, tales como, por ejemplo, metil-ésteres de ácido borónico, ésteres de etilenglicol de ácido borónico o ésteres de pinacol de ácido borónico, en presencia de un catalizador adecuado, preferentemente un catalizador de paladio tal como dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base, preferentemente carbonato sódico, fluoruro potásico, carbonato potásico o trietilamina, en solventes tales como dioxano, agua, 1,2-dimetoxietano, tolueno, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos, proporcionando compuestos de fórmula (I) (etapa f). La reducción del compuesto (I, con A=-CH₂-C(O)-) con complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano a temperaturas de entre la temperatura ambiente y la de reflujo rindió el compuesto (I, con A=-CH₂-CH₂-). Alternativamente, el compuesto **20** puede reducirse en piperazina **21** con complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano a temperaturas de entre la temperatura ambiente y la de reflujo (etapa g) antes del acoplamiento cruzado catalizado por paladio en el compuesto (I) (etapa f). En el caso de que R¹ sea una fracción protectora, tal como BOC, el residuo deseado R¹ puede introducirse en la etapa final. En

este caso, la escisión del grupo BOC se consigue con TFA en CH_2Cl_2 o con HCl en alcoholes, tales como etanol o metanol. A continuación, el intermediario amina se convierte en compuesto (I) mediante tratamiento con cloruros de sulfonilo **9**, dicarbonato de alquilo inferior **11a** o cloroformatos de alquilo inferior **11b**, tal como se describe para la etapa d.

Los compuestos de fórmula general I pueden contener uno o más estereocentros, en el caso de que no se utilicen materiales de partida quirales, pueden separarse opcionalmente compuestos I en enantiómeros ópticamente puros o diastereómeros mediante métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo mediante cromatografía de HPLC, cromatografía en una columna de HPLC quiral o cromatografía con un eluyente quiral.

La conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable puede llevarse a cabo mediante tratamiento de dicho compuesto con un ácido inorgánico, por ejemplo un ácido hidrohálico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, u otros ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Un método para formar dicha sal es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes del ácido, en el que n = número de protones ácidos en el ácido, a una solución del compuesto en un solvente adecuado (por ejemplo etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminación del solvente mediante evaporación o liofilización. En el caso de que se encuentre presente un grupo ácido, pueden prepararse las sales correspondientes a partir de los compuestos de fórmula (I) mediante tratamiento con bases fisiológicamente compatibles. Un posible método para formar dicha sal es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, tal como, por ejemplo, $\text{M}(\text{OH})_n$, en donde M=cación metal o amonio y n=número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un solvente adecuado (por ejemplo etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminación del solvente mediante evaporación o liofilización.

La conversión de los compuestos de fórmula (I) en ésteres farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, tratamiento de un grupo carboxi adecuado presente en las moléculas con un alcohol adecuado con un reactivo de condensación, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxtiris(dimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetrametil-uronio (TPTU) para producir el éster carboxílico. Además, pueden hacerse reaccionar grupos hidroxí presentes en los compuestos de fórmula (I) con ácidos adecuados bajo condiciones análogas a las indicadas anteriormente.

En la medida en que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula (I), así como todos los productos intermediarios, pueden prepararse de acuerdo con métodos análogos o de acuerdo con los métodos proporcionados anteriormente. Las materias primas se encuentran disponibles comercialmente o son conocidas de la técnica.

Tal como se ha indicado anteriormente, se ha encontrado que los nuevos compuestos de la presente invención se unen y activan selectivamente la LXR-alfa y la LXR-beta o coactivan LXR-alfa y LXR-beta. En consecuencia, se reduce la absorción del colesterol, se incrementa el HDL-colesterol y se reduce la aterosclerosis inflamatoria. Por lo tanto, pueden utilizarse en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades que son moduladas por los agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta. Entre dichas enfermedades se incluyen los niveles incrementados de lípidos y colesterol, en particular un nivel bajo de HDL-colesterol, un nivel alto de LDL-colesterol, las enfermedades ateroscleróticas, la diabetes, en particular la diabetes mellitus no insulino-dependiente, el síndrome metabólico, la dislipemia, la sepsis y enfermedades inflamatorias tales como la colitis, la pancreatitis, la colestasis/fibrosis del hígado, la soriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel, y enfermedades que presentan un componente inflamatorio, tales como la enfermedad de Alzheimer o una función cognitiva alterada/mejorable. Además, los nuevos compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades infecciosas tales como el VIH, así como el cáncer y la profilaxis de las formas relacionadas con la edad y hereditarias de la degeneración macular (por ejemplo la enfermedad de Stargardt).

Por lo tanto, la invención también se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal se ha definido anteriormente y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

De manera similar, la invención comprende compuestos tales como los indicados anteriormente, para la utilización como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que están moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de los niveles de lípidos incrementados, los niveles de colesterol incrementados, el nivel bajo de colesterol-HDL, el nivel elevado de colesterol-LDL, las enfermedades ateroscleróticas, la diabetes, diabetes mellitus no insulino-dependiente, el síndrome metabólico, la dislipemia, la sepsis, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades infecciosas, las enfermedades de la piel, la colitis, la pancreatitis, la colestasis del hígado, la fibrosis del hígado, la soriasis, la enfermedad de Alzheimer, la función cognitiva alterada/mejorable, el VIH, el cáncer, las formas relacionadas con la

edad de degeneración macular, las formas hereditarias de degeneración macular y/o la enfermedad de Stargadt.

5 La invención se refiere además a la utilización como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que están moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de los niveles de lípidos incrementados, los niveles de colesterol incrementados, el nivel bajo de colesterol-HDL, el nivel elevado de colesterol-LDL, las enfermedades ateroscleróticas, la diabetes, diabetes mellitus no insulino-dependiente, el síndrome metabólico, la dislipemia, la sepsis, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades infecciosas, las enfermedades de la piel, la colitis, la pancreatitis, la colestasis del hígado, la fibrosis del hígado, la soriasis, la enfermedad de Alzheimer, la función cognitiva alterada/mejorable, el VIH, el cáncer, las formas relacionadas con la edad de degeneración macular, las formas hereditarias de degeneración macular y/o la enfermedad de Stargadt. Dichos medicamentos comprenden un compuesto tal como se ha indicado anteriormente.

15 La prevención y/o el tratamiento de los niveles incrementados de lípidos, los niveles incrementados de colesterol, las enfermedades ateroscleróticas, la dislipemia o la diabetes es la indicación preferente, en particular la prevención y/o el tratamiento de los niveles incrementados de lípidos, los niveles incrementados de colesterol, las enfermedades ateroscleróticas o la dislipemia, especialmente la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades ateroscleróticas o la dislipemia. La diabetes, en particular la diabetes mellitus no insulino-dependiente, es otra enfermedad preferente.

20 Se llevaron a cabo los ensayos siguientes con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. Puede encontrarse información de referencia sobre los ensayos realizados en Nichols J.S. *et al.*, "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", *Anal Biochem.* 257:112-119, 1998.

25 Se construyeron vectores de expresión de mamífero para expresar la LXR-alfa y LXR-beta humanas de longitud completa. Se construyeron vectores de expresión bacterianos para producir versiones etiquetadas de los dominios de unión a ligando (DUL) de la LXR-alfa humana (aa 164 a 447) y de la LXR-beta humana (aa 155 a 460). Para conseguirlo, se amplificaron las partes de las secuencias codificantes de los DUL a partir de los clones de longitud completa mediante PCR y después se subclonaron en los vectores plásmidos. Los clones finales se verificaron mediante análisis de secuencias del ADN (Willy *et al.*, *Genes Dev.* 9:1033-45, 1995; Song *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:10809-13, 1994).

35 La inducción, expresión y purificación de las proteínas de DUL se llevaron a cabo en células de *E. coli* cepa BL21 (pLysS) mediante métodos estándares (ref.: *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Press, editado por Ausubel *et al.*).

Ensayo de unión de radioligando

40 Se sometió a ensayo la unión de receptores de LXR-alfa y LXR-beta en tampón que consistía de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 10 mM y MgCl₂ 5 mM. Para cada reacción en 96 pocillos, se unieron 500 ng de proteínas LXR α -DUL ó 700 ng de LXR-beta-DUL a 80 mg ó 40 mg de perlas SPA, respectivamente, en un volumen final de 50 μ l mediante agitación. La suspensión resultante se incubó durante 1 h a TA y se centrifugó durante 2 min a 1.300 X g. Se descartó el sobrenadante que contenía la proteína no unida y el pellet semiseco que contenía las perlas recubiertas con receptor se resuspendió en 50 μ l de tampón. Se añadió radioligando (por ejemplo 100.000 dpm de (N-(2,2,2-trifluoroetil)-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)-fenil]-bencenosulfonamida)) y la reacción se incubó a TA durante 1 h en presencia de compuestos de ensayo y después se llevó a cabo el recuento de proximidad por centelleo. Todos los ensayos de unión se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos y la cantidad de ligando unido se midió en un Packard TopCount utilizando placas OptiPlates (Packard). Se midieron curvas de dosis-respuesta dentro de un rango de concentraciones de 10⁻¹⁰ M a 10⁻⁴ M.

Ensayos de gen informador transcripcional de luciferasa

55 Se cultivaron células renales de hámster neonato (BHK21, ATCC nº CCL10) en medio DMEM que contenía FBS al 10% a 37°C en una atmósfera de 95% de O₂:5% de CO₂. Las células se sembraron en placas de 6 pocillos a una densidad de 10⁵ células/pocillo y después se transfectó el lote con plásmidos de expresión de LXR α de longitud completa o LXR β de longitud completa más un plásmido informador que expresaba luciferasa bajo el control de elementos de respuesta de LXR. Se llevó a cabo la transfección con el reactivo Fugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) siguiendo el protocolo propuesto. Seis horas después de la transfección se recolectaron las células mediante tripsinización y se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 10⁴ células/pocillo. Tras 24 horas para permitir la unión de las células, se eliminó el medio y se sustituyó por 100 ml de medio sin rojo de fenol que contenía las sustancias de ensayo o ligandos de control (concentración final de DMSO: 0,1%). Tras la incubación de las células durante 24 horas con sustancias, se descartaron 50 μ l del sobrenadante y después se añadieron 50 μ l de

ES 2 498 740 T3

reactivo luciferasa de luz constante (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. La luminiscencia, como medida de la actividad de luciferasa, se detectó en un Packard TopCount. La activación transcripcional en presencia de una sustancia de ensayo se expresó como factor de cambio de la luminiscencia en comparación con la de células incubadas en ausencia de la sustancia. Se calcularon los valores de EC₅₀ utilizando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd., Reino Unido).

5

Los compuestos según la fórmula (I) presentaban una actividad en por lo menos uno de los ensayos anteriormente indicados (EC₅₀ ó IC₅₀) de 1 nM a 100 µM, preferentemente de 1 nM a 10 µM, más preferentemente de 1 nM a 1 µM.

10 Por ejemplo, los compuestos siguientes mostraron los valores de IC₅₀ siguientes en el ensayo de unión:

Ejemplo	IC ₅₀ de la unión de LXR-alfa [mmoles/l]	IC ₅₀ de la unión de LXR-beta [mmoles/l]
1	11,645	2,885
2	7,97	8,045
3	10,155	5,255
4	1,68	0,28
5	4,14	5,425
6	5,72	9,025
7	0,09	0,004
8	0,335	0,0745
9	0,425	0,36
10	3,35	2,69
11	13,03	46,14
12	0,1467	0,0243
13	2,485	0,036
14	0,01	0,006
15	2,575	0,16
16	0,475	0,029
17	52,765	2,725
18	5,005	0,106
19	0,045	0,018
20	0,006	0,001
21	2,915	0,155
22	4,705	1,365
23	2,795	0,025
24	0,048	0,001
25	2,03	0,265
26	1,985	0,315
27	6,23	3,795
28	2,955	0,505
29	2,25	0,41
30	0,095	0,0104
31	0,815	0,165
32	0,95	0,0995
33	52,745	0,53
34	0,056	0,002
35	2,62	0,425
36	0,07	0,025
37	2,54	2,09
38	0,16	0,025
39	3,03	2,75
40	44,065	19,305
41	27,445	36,775
42	2,825	0,61
43	3,98	0,755
44	53,685	5,51
45	0,24	0,021
46	8,215	0,385
47	0,185	0,22

48	5,525	0,355
49	8,88	3,745
50	12,325	0,165

Estos resultados se obtuvieron mediante la utilización del ensayo anteriormente indicado.

5 Los compuestos de fórmula I, así como las sales farmacéuticamente de los mismos, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas para la administración entérica, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones para inyección o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites. Resulta preferente la administración oral.

10 La producción de las preparaciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que resulte familiar para cualquier experto en la materia mediante la combinación de los compuestos indicados de fórmula I y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica con materiales portadores sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos adecuados y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

15 Los materiales portadores adecuados no sólo son materiales portadores inorgánicos, sino también materiales portadores orgánicos. De esta manera, puede utilizarse, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, y polioles semisólidos y líquidos (según la naturaleza del ingrediente activo, sin embargo, pueden no resultar necesario ningún portador en el caso de las cápsulas de gelatina sólida).

20 Son materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Son materiales portadores adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Son materiales portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Son materiales portadores adecuados para las preparaciones tópicas, los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

25 Como adyuvantes farmacéuticos pueden considerarse los estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejorantes de la consistencia, agentes mejorantes del sabor, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizadores, colorantes y agentes enmascaradores y antioxidantes habituales.

30 La dosis de los compuestos de fórmula I pueden variar dentro de amplios límites según la enfermedad que deba controlarse, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración y evidentemente se ajustarán a los requisitos individuales en cada caso particular. Para los pacientes adultos se considera una dosis diaria de entre aproximadamente 1 y 2.000 mg, especialmente de entre aproximadamente 1 y 500 mg. Según la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético exacto, el compuesto podría administrarse con una o varias unidades de dosis diarias, por ejemplo en 1 a 3 unidades de dosis.

35 Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente aproximadamente 1 a 500 mg, preferentemente 1 a 200 mg, de un compuesto de fórmula I.

Los ejemplos a continuación se proporcionan a fin de ilustrar la presente invención en mayor detalle. Sin embargo, no pretenden limitar su alcance en modo alguno.

50 Ejemplos

Ejemplo 1

55 **Ácido 4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-carboxílico**

Etapa 1: a una suspensión bajo agitación de cloramina B (CAS nº [127-52-6], 1,35 g) en acetonitrilo (18 ml) bajo argón se añadió yodo (0,16 g). Se añadió 4-bromoestireno (2,41 g) y la mezcla se agitó durante 19 h a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano (240 ml) y agua (120 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄ y K₂CO₃ y se filtró. Se concentró el filtrado y el producto se purificó utilizando cromatografía de columna (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 95:5 => acetato de

etilo), proporcionando 1-bencenosulfonil-2-(4-bromofenil)-aziridina (1,04 g) en forma de un aceite incoloro. EM: 340,0 ([M+H]⁺)

5 Etapa 2: a una solución bajo agitación de 1-bencenosulfonil-2-(4-bromofenil)-aziridina (1,00 g) en tetrahidrofurano (16,5 ml) bajo argón se añadió yoduro sódico (0,487 g) e isocianato de fenilo (0,539 g). La mezcla se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el producto utilizando cromatografía de columna (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 1:0 => 0:1), proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(4-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (0,974 g) en forma de un sólido incoloro. EM: 458,9 ([M+H]⁺)

10 Etapa 3: a una solución bajo agitación de 1-bencenosulfonil-4-(4-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (100 mg) y ácido 4-carboxifenilborónico (57 mg) en dioxano (0,6 ml) y agua (0,4 ml) bajo argón se añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,33 ml) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano (9 mg). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa al 10% de KHSO₄. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el producto utilizando cromatografía de columna (SiO₂, diclorometano/metanol, 1:0 => 4:1), proporcionando ácido 4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-carboxílico (36 mg) en forma de un sólido blanquecino. EM: 497,1 ([M-H]⁻)

20 Ejemplo 2

Ácido 4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-carboxílico

25 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(4-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 1, etapa 2) con ácido 3-carboxifenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando ácido 4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-carboxílico en forma de un sólido blanquecino. EM: 497,1 ([M-H]⁻)

30 Ejemplo 3

1-Bencenosulfonil-4-(2',5'-dimetil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona

35 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(4-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 1, etapa 2) con ácido 2,5-dimetilfenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido incoloro. EM: 483,2 ([M+H]⁺)

40 Ejemplo 4

1-Bencenosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona

45 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(4-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 1, etapa 2) con ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(3',5'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido blanquecino. EM: 533,2 ([M+H]⁺)

50 Ejemplo 5

Ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-carboxílico

55 Etapa 1: A una suspensión bajo agitación de cloramina B (CAS nº [127-52-6], 2,97 g), yodo (0,353 g) y cloruro de trioctilmetil-amonio (Aliquat 336, 0,562 g) en agua (40 ml) bajo argón se añadió 3-bromoestireno (5,09 g). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el producto utilizando cromatografía de columna (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 1:0 => 4:1), proporcionando 1-bencenosulfonil-2-(3-bromofenil)-aziridina (3,18 g) en forma de un aceite marrón pálido.

60 Etapa 2: análogamente al Ejemplo 1, etapa 2, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-2-(3-bromofenil)-aziridina con isocianato de fenilo y yoduro sódico, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido incoloro. EM: 459,0 ([M+H]⁺)

Etapa 3: Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona con ácido 4-carboxifenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanquecino. EM: 497,0 ([M-H]⁻)

Ejemplo 6

10 Ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-carboxílico

15 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 5, etapa 2) con ácido 3-carboxifenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-carboxílico en forma de un sólido blanquecino. EM: 497,2 ([M-H]⁻)

1-Bencenosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona

20 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 5, etapa 2) con ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido blanquecino. EM: 533,1 ([M+H]⁺)

25

Ejemplo 8

N-[3'-(1-Bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-il]-metanosulfonamida

30 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 5, etapa 2) con ácido (3-metilsulfonilaminofenil)borónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando N-[3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-il]-metanosulfonamida en forma de un sólido blanquecino. EM: 548,2 ([M+H]⁺)

35

Ejemplo 9

N-[4'-(1-Bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-il]-metanosulfonamida

40 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(4-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 1, etapa 2) con ácido (3-metilsulfonilaminofenil)borónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando N-[4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-il]-metanosulfonamida en forma de un sólido incoloro. EM: 548,2 ([M+H]⁺)

45

Ejemplo 10

Ácido 3-[3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-il]-propiónico

50 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 5, etapa 2) con ácido 4-(2-carboxietil)bencenoborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando ácido 3-[3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-il]-propiónico en forma de un sólido blanquecino. EM: 525,1 ([M-H]⁻)

55

Ejemplo 11

Ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-2-carboxílico

60 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 5, etapa 2) con ácido 2-carboxifenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino. EM: 497,1

([M-H]⁻)

Ejemplo 12

5 1-Bencenosulfonil-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona

Etapa 1: análogamente al Ejemplo 1, etapa 2, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-2-(3-bromofenil)-aziridina (Ejemplo 5, etapa 1) con yoduro sódico e isocianato de isopropilo en tetrahidrofurano, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona en forma de un aceite incoloro.

10 Etapa 2: análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona con ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona en forma de una espuma incolora. EM: 499,0 ([M+H]⁺)

15 3-Isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-(propano-2-sulfonil)-imidazolidín-2-ona

20 Etapa 1: se suspendió 1-bencenosulfonil-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 2, 1,386 g) y magnesio (0,541 g) en metanol (30 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 h y posteriormente se filtró. Se concentró el filtrado y el producto se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 7:3 => 0:1), proporcionando 1-isopropil-5-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona (0,293 g) en forma de un sólido incoloro. EM: 359,1 ([M+H]⁺)

25 Etapa 2: a una solución de 1-isopropil-5-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona (40 mg) en N,N-dimetilacetamida (1 ml) bajo argón a 0°C se añadió dispersión de hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 6 mg). La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h. Se añadió cloruro de isopropilsulfonilo (19 mg). La mezcla se agitó durante 30 min a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. Se purificó el producto utilizando cromatografía de columna (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 1:0 => 0:1), proporcionando 3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-(propano-2-sulfonil)-imidazolidín-2-ona (28 mg) en forma de una espuma incolora. EM: 465,3 ([M+H]⁺)

30 Ejemplo 14

35 1-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona

Análogamente al Ejemplo 13, etapa 2, se hizo reaccionar 1-isopropil-5-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 13, etapa 1) con hidruro sódico y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, proporcionando 1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido incoloro. EM: 517,4 ([M+H]⁺)

40 Ejemplo 15

45 3-Isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-(5-metil-isoxazol-4-sulfonil)-imidazolidín-2-ona

Análogamente al Ejemplo 13, etapa 2, se hizo reaccionar 1-isopropil-5-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 13, etapa 1) con hidruro sódico y cloruro de 5-metil-4-isoxazolsulfonilo, proporcionando 3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-(5-metil-isoxazol-4-sulfonil)-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido marrón pálido. EM: 502,4 ([M+H]⁺)

50 Ejemplo 16

55 1-Bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona

55 A una solución bajo agitación de 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 5, etapa 2, 129 mg) y 2-metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-fenil]-metanol (CAS n° [918328-16-2], 80 mg) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) bajo argón se añadió fluoruro de cesio (87 mg) y tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) (45 mg). La mezcla se agitó a 80°C durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución hipersalina y se concentró. Se purificó el producto utilizando cromatografía de columna (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 1:0 => 0:1), proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (33 mg) en forma de un sólido incoloro. EM: 621,3 ([M+OAc])

60

Ejemplo 17**3-Isopropil-1-metanosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona**

5 Análogamente al Ejemplo 13, etapa 2, se hizo reaccionar 1-isopropil-5-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 13, etapa 1) con hidruro sódico y cloruro de metanosulfonilo, proporcionando 3-isopropil-1-metanosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido blanquecino. EM: 454,4 ([M+NH₄)⁺)

10 1-Etanosulfonil-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona

Análogamente al Ejemplo 13, etapa 2, se hizo reaccionar 1-isopropil-5-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 13, etapa 1) con hidruro sódico y cloruro de etanosulfonilo, proporcionando 1-etanosulfonil-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido incoloro. EM: 468,3 ([M+NH₄)⁺)

15

Ejemplo 19**1-Bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona**

20 Análogamente al Ejemplo 16, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(4-bromofenil)-3-fenil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 1, etapa 2) con 2-metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-fenil]-metanol (CAS n° [918328-16-2]) en 1,2-dimetoxietano en presencia de fluoruro de cesio y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido incoloro. EM: 563,3 ([M+H])⁺)

25

Ejemplo 20**1-Bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona**

30 A una solución bajo agitación de 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1, 146 mg) y 2-metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-fenil]-metanol (CAS n° [918328-16-2], 90 mg) en 1,2-dimetoxietano (1,5 ml) bajo argón se añadió fluoruro de cesio (88 mg), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano (12 mg) y una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (0,72 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 36 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el producto utilizando cromatografía de columna (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo, 1:0 => 0:1), proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (70 mg) en forma de un sólido blanquecino. EM: 545,9 ([M+NH₄)⁺)

35

40 Ejemplo 21**1-Bencenosulfonil-3-isopropil-4-(3'-nitro-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona**

45 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con ácido (3-nitrofenil)borónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-3-isopropil-4-(3'-nitrobifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona en forma de un aceite amarillo pálido. EM: 466,0 ([M+H])⁺)

50

Ejemplo 22**1-Bencenosulfonil-4-(5'-fluoro-2'-metil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona**

55 Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con ácido 5-fluoro-2-metilfenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(5'-fluoro-2'-metilbifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona en forma de un aceite amarillo pálido. EM: 453,1 ([M+H])⁺)

60

Ejemplo 23**1-Bencenosulfonil-3-isopropil-4-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-imidazolidín-2-ona**

Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con ácido 5-(metilsulfonil)-3-piridín-borónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-3-isopropil-4-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-imidazolidín-2-ona en forma de un aceite amarillo pálido. EM: 499,9

Ejemplo 24

Amida de ácido 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-sulfónico

Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con 3-boronobencenosulfonamida en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando amida de ácido 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-sulfónico en forma de un sólido incoloro. EM: 499,9 ([M+H]⁺)

Ejemplo 25

1-Bencenosulfonil-4-(2'-cloro-5'-fluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona

Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(2'-cloro-5'-fluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona en forma de un aceite amarillo pálido. EM: 472,9 ([M+H]⁺)

Ejemplo 26

1-Bencenosulfonil-4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona

Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con ácido 5-cloro-2-metilfenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(5'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona en forma de un aceite amarillo pálido. EM: 469,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 27

1-Bencenosulfonil-4-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona

Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido blanquecino. EM: 469,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 28

3'-(1-Bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-6-cloro-bifenil-3-carbonitrilo

Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con ácido (2-cloro-5-cianofenil)borónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-6-cloro-bifenil-3-carbonitrilo en forma de un aceite amarillo pálido. EM: 480,0 ([M+H]⁺)

Ejemplo 29

terc-Butilamida de ácido 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-sulfónico

Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con 3-*terc*-butilsulfamoil-bencenoborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando *terc*-

butilamida de ácido 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-sulfónico en forma de un aceite blanquecino. EM: 572,8 ([M+NH₄]⁺)

1-Bencenosulfonil-4-(5'-etoxi-2'-fluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona

Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con ácido 5-etoxi-2-fluorofenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(5'-etoxi-2'-fluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona en forma de un aceite amarillo pálido. EM: 483,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 31

1-Bencenosulfonil-4-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona

Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con ácido 2,5-dimetilfenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona en forma de un aceite amarillo pálido. EM: 449,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 32

1-Bencenosulfonil-4-(2',5'-difluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona

Análogamente al Ejemplo 1, etapa 3, se hizo reaccionar 1-bencenosulfonil-4-(3-bromofenil)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona (Ejemplo 12, etapa 1) con ácido 2,5-difluorofenilborónico en presencia de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano y carbonato sódico en dioxano/agua, proporcionando 1-bencenosulfonil-4-(2',5'-difluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona en forma de un sólido incoloro. EM: 457,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 33

4-Bencenosulfonil-6-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazín-2-ona

Etapa 1: a una solución bajo enfriamiento de 3-bromobenzaldehído (1,58 ml) en THF (15 ml) se añadió cianuro de trimetilsililo (1,7 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 d y bajo reflujo durante 2 h. Se dejó que la solución se enfriase hasta la temperatura ambiente y después se añadió lentamente a una suspensión bajo enfriamiento de hidruro de litio-aluminio (769 mg) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió lentamente acetato de etilo, seguido de una mezcla de Na₂SO₄/gel de sílice / H₂O. Tras agitar la suspensión durante 30 min, se filtró la mezcla, se secó el filtrado (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo utilizando cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂ / MeOH / amonio, 90:10:2), proporcionando 2-amino-1-(3-bromofenil)-etanol (1,59 g) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: a 0°C a una solución de anilina (2,45 ml) y trietilamina (0,73 ml) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de cloroacetilo (2,56 ml) en cloruro de metileno (10 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa 1 M de KHSO₄, se separaron las fases y se extrajo la inorgánica con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, rindiendo 2-cloro-N-fenil-acetamida en bruto, que se sometió a la reacción siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: a una solución de 2-amino-1-(3-bromofenil)-etanol (Ejemplo 33, etapa 1, 1,34 g) y 2-cloro-N-fenil-acetamida en bruto (Ejemplo 33, etapa 2, 1,0 g) en acetonitrilo (15 ml) se añadió carbonato potásico (1,03 g). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Se añadió una solución 1 M de KH₂PO₄, seguido de acetato de etilo. Se separaron las fases y la inorgánica se extrajo con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂ / MeOH 95:5), seguido de la precipitación a partir de una mezcla de éter dietílico / n-heptano (1:4) proporcionó 2-[2-(3-bromofenil)-2-hidroxi-etilamino]-N-fenil-acetamida (0,87 g, 42%) en forma de un sólido blanco, EM: 349,1 (M+H, IBr)⁺.

Etapa 4: a una suspensión bajo enfriamiento de 2-[2-(3-bromofenil)-2-hidroxi-etilamino]-N-fenil-acetamida (840 mg) y N,N-diisopropiletilamina (760 ml) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,31 ml). La

mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 1 M de KHSO₄, se separaron las fases y se extrajo la inorgánica con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo, 1:1), proporcionando 2-{bencenosulfonil-[2-(3-bromofenil)-2-hidroxi-etil]amino}-N-fenil-acetamida (1,17 g, 99%) en forma de una espuma blanca, EM: 489,0 (M+H)⁺.

Etapa 5: a 0°C se añadió una solución de 2-{bencenosulfonil-[2-(3-bromofenil)-2-hidroxi-etila]-amino}-N-fenil-acetamida (1,15 g) y trifetilfosfina (678 mg) en acetato de etilo (10 ml) se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (0,4 ml) en acetato de etilo (5 ml) gota a gota. Tras 15 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadieron cantidades adicionales de trifetilfosfina (31 mg) y azodicarboxilato de dietilo (0,18 ml) y se continuó la agitación durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, se separaron las fases y la inorgánica se extrajo con acetato de etilo (x2). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo, 7:3), proporcionando 4-bencenosulfonil-6-(3-bromofenil)-1-fenil-piperazín-2-ona (0,99 g, 89%) en forma de una espuma blanca, EM: 471,4 (M+H)⁺.

Etapa 6: a una solución de 4-bencenosulfonil-6-(3-bromofenil)-1-fenil-piperazín-2-ona (100 mg), ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico (46,7 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (24,5 mg) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) se añadió carbonato potásico (73,3 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Se añadieron cantidades adicionales de ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico (21 mg), carbonato potásico (58,6 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (24,5 mg) y se continuó la agitación a 80°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y acetato de etilo, se separaron las fases y la inorgánica se extrajo con acetato de etilo (x2). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo, 1:3, seguido de Isolute Flash NH₂, n-heptano/acetato de etilo, 1:1), proporcionando 58 mg (al 50%) de 4-bencenosulfonil-6-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazín-2-ona en forma de una espuma blanca, EM: 547,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

4-Bencenosulfonil-2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazina

Se añadió una solución de borano en THF (1 M, 274,4 ml) a una solución de 4-bencenosulfonil-6-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazín-2-ona (50 mg) en THF (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 3 horas. Se añadió lentamente una solución acuosa de KH₂PO₄ (1 M, 2 ml) y la mezcla bifásica se calentó a 75°C durante 15 min y después se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico. Se añadió acetato de etilo y se separaron las fases y la inorgánica se extrajo con acetato de etilo (x2). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo 1:1) rindió 4-bencenosulfonil-2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazina (14 mg, 29%) en forma de una espuma blanca, EM: 533,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

C-[3'-(4-Bencenosulfonil-1-fenil-piperazín-2-il)-bifenil-3-il]-metilamina

Etapa 1: análogamente al Ejemplo 33, etapa 6, a partir de 4-bencenosulfonil-6-(3-bromofenil)-1-fenil-piperazín-2-ona y ácido (3-cianofenil)borónico se preparó 3'-(4-bencenosulfonil-6-oxo-1-fenil-piperazín-2-il)-bifenil-3-carbonitrilo en forma de una espuma blanca, EM: 494,0 ([M+H]⁺)

Etapa 2: análogamente al Ejemplo 34, a partir de 3'-(4-bencenosulfonil-6-oxo-1-fenil-piperazín-2-il)-bifenil-3-carbonitrilo se preparó C-[3'-(4-bencenosulfonil-1-fenil-piperazín-2-il)-bifenil-3-il]-metilamina en forma de una espuma blanca, EM: 484,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 36

trans-1-Bencenosulfonil-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidina

Etapa 1: a la sal hidrocloreto de rac-trans-3-(m-clorofenil)-4-fenilpiperidina (CAS nº reg. de reg. [134823-41-9]) (500 mg) en cloruro de metileno (10 ml), se añadió trietilamina (677 µl) y cloruro de bencenosulfonilo (229 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió agua, se separaron las fases y la inorgánica se extrajo con acetato de etilo (x3). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo 3:1) rindió trans-1-bencenosulfonil-3-(3-clorofenil)-4-fenil-piperidina (0,66 g, 98%) en forma de una espuma blanca, EM: 411 (M, 1 Cl).

Etapa 2: a una solución de *trans*-1-bencenosulfonil-3-(3-clorofenil)-4-fenil-piperidina (150 mg) y ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico (109 mg) en una mezcla de DMA/agua (2,1 ml, 20:1) se añadió fluoruro potásico (42,3 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (50,5 mg) y trifenilfosfina (22,9 mg). La mezcla de reacción se irradió con microondas a 160°C a intervalos de hasta 80 min. Se añadió agua, se separaron las fases y la inorgánica se extrajo con éter dietílico (x2). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo 1:1) rindió *trans*-1-bencenosulfonil-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidina (51 mg, 26%) en forma de una espuma blanca, EM: 531,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

trans-[3'-(1-Bencenosulfonil-4-fenil-piperidín-3-il)-bifenil-3-il]-metilamina

Etapa 1: análogamente al Ejemplo 36, a partir de *trans*-1-bencenosulfonil-3-(3-clorofenil)-4-fenilpiperidina y ácido 3-(N-Boc)-aminometilfenilborónico se preparó *terc*-butil-éster de ácido *trans*-[3'-(1-bencenosulfonil-4-fenilpiperidín-3-il)-bifenil-3-ilmetil]-carbámico en forma de aceite incoloro, EM: 483,3 (M-C₄H₉)⁺.

Etapa 2: se trató *terc*-butil-éster de ácido *trans*-[3'-(1-bencenosulfonil-4-fenil-piperidín-3-il)-bifenil-3-ilmetil]-carbámico (10 mg) en etanol (0,2 ml) con una solución saturada de HCl en etanol (0,2 ml) durante 4 h a temperatura ambiente. Se evaporó la solución y se redisolvió en una solución acuosa de NaHCO₃ y acetato de etilo. Se separaron las fases y la inorgánica se extrajo con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía de columna (Isolute Flash NH₂, n-heptano/acetato de etilo, 1:3) rindió *trans*-[3'-(1-bencenosulfonil-4-fenilpiperidín-3-il)-bifenil-3-il]-metilamina (7 mg) en forma de un aceite incoloro, EM: 483,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

terc-Butil-éster de ácido trans-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico

Etapa 1: a 0°C a una solución de *rac-trans*-3-(*m*-clorofenil)-4-fenilpiperidina (CAS nº de reg. [134823-41-9]) en THF (15 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (481,8 mg) y 4-dimetilaminopiridina (22,5 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 horas. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo adicional (200 mg) y se continuó la agitación durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se separaron las fases y se extrajo la inorgánica con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía de columna (Isolute Flash NH₂, n-heptano/acetato de etilo, 3:1) rindió *terc*-butil-éster de ácido *trans*-3-(3-clorofenil)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico (602 mg, 88%) en forma de aceite incoloro, EM: 372,0 (M+H, 1Cl)⁺.

Etapa 2: a una solución de *terc*-butil-éster de ácido *trans*-3-(3-clorofenil)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico (50 mg) y ácido 3-(metilsulfonil)fenil)borónico (40,3 mg) en una mezcla de DMA/agua (1,1 ml, 10:1) se añadió Cs₂CO₃ (87,6 mg) y [(*t*-Bu)₂P(OH)]₂PdCl₂ (POPd) (8,1 mg). La mezcla de reacción se irradió con microondas a 90°C durante 10 min y a 140°C durante 10 y 15 min. Se añadió agua, se separaron las fases y la inorgánica se extrajo con acetato de etilo (x2). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, n-heptano/acetato de etilo 1:1 y en Isolute Flash NH₂, n-heptano/acetato de etilo, 3:1) rindió *terc*-butil-éster de ácido *trans*-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico (33 mg, 49%) en forma de un aceite incoloro, EM: 509,3 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 39

cis-1-Bencenosulfonil-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidina

Etapa 1: análogamente al Ejemplo 38, a partir de *rac-cis*-3-(*m*-clorofenil)-4-fenilpiperidina (CAS nº de reg. [735259-16-2]) y cloruro de bencenosulfonilo se preparó *cis*-1-bencenosulfonil-3-(3-clorofenil)-4-fenil-piperidina en forma de aceite incoloro, EM: 412,2 (M+H, 1Cl)⁺.

Etapa 2: análogamente al Ejemplo 38, a partir de *cis*-1-bencenosulfonil-3-(3-clorofenil)-4-fenilpiperidina y ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico se preparó *cis*-1-bencenosulfonil-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidina forma de aceite incoloro, EM: 549,3 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 40

terc-Butil-éster de ácido trans-3-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico

analogamente al Ejemplo 38, a partir de *tert*-butil-éster de ácido *trans*-3-(3-clorofenil)-4-fenilpiperidín-1-carboxílico y ácido 2,5-dimetilfenilborónico se preparó *tert*-butil-éster de ácido *trans*-3-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-4-fenilpiperidín-1-carboxílico en forma de aceite incoloro, EM: 442,3 (M+H)⁺.

5 *tert*-Butil-éster de ácido *cis*-3-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico

Etapa 1: analogamente al Ejemplo 38, a partir de *rac-cis*-3-(*m*-clorofenil)-4-fenilpiperidina (CAS nº de reg. [735259-16-2]) y dicarbonato de di-*tert*-butilo se preparó *tert*-butil-éster de ácido *cis*-3-(3-clorofenil)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico en forma de aceite incoloro, EM: 372,0 (M+H, 1Cl)⁺.

Etapa 2: analogamente al Ejemplo 38, a partir de *tert*-butil-éster de ácido *cis*-3-(3-clorofenil)-4-fenilpiperidín-1-carboxílico y ácido 2,5-dimetilfenilborónico se preparó *tert*-butil-éster de ácido *cis*-3-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-4-fenilpiperidín-1-carboxílico en forma de aceite incoloro, EM: 442,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 42

***tert*-Butil-éster de ácido *cis*-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico**

20 Análogo al Ejemplo 38, a partir de *tert*-butil-éster de ácido *cis*-3-(3-clorofenil)-4-fenilpiperidín-1-carboxílico y ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico se preparó *tert*-butil-éster de ácido *cis*-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico en forma de aceite incoloro, EM: 509,2 (M+NH₄)⁺.

25 Ejemplo 43

***tert*-Butil-éster de ácido *trans*-3-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-4-fenil-piperidín-1-carboxílico**

30 Análogo al Ejemplo 38, a partir de *tert*-butil-éster de ácido *trans*-3-(3-clorofenil)-4-fenilpiperidín-1-carboxílico y ácido 5-(metilsulfonil)-3-piridínborónico se preparó *tert*-butil-éster de ácido *trans*-3-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-4-fenil-piperidín-1-carboxílico en forma de aceite incoloro, EM: 493,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

***tert*-Butil-éster de ácido *trans*-3-(3'-metil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico**

35 Análogo al Ejemplo 38, a partir de *tert*-butil-éster de ácido *trans*-3-(3-clorofenil)-4-fenilpiperidín-1-carboxílico y ácido *m*-tolilborónico se preparó *tert*-butil-éster de ácido *trans*-3-(3'-metil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico en forma de aceite incoloro, EM: 428,4 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 45

***tert*-Butil-éster de ácido *cis*-5-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico**

45 Etapa 1: analogamente al Ejemplo 38, etapa 1, a partir de *cis*-5-(3-clorofenil)-4-fenilpiperidín-2-ona (preparada análogamente a W. Barr, J.W. Cook, J. Chem. Soc. 438, 1945) y dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de 4-dimetilaminopiridina en diclorometano se preparó *tert*-butil-éster de ácido *cis*-5-(3-clorofenil)-2-oxo-4-fenilpiperidín-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido, EM: 386,2 (M+H, 1Cl)⁺.

50 Etapa 2: analogamente al Ejemplo 38, a partir de *tert*-butil-éster de ácido *cis*-5-(3-clorofenil)-2-oxo-4-fenilpiperidín-1-carboxílico y ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico se preparó *tert*-butil-éster de ácido *cis*-5-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico en forma de aceite incoloro, EM: 406,5 (M+H, -BOC)⁺.

Ejemplo 46

55 *tert*-Butil-éster de ácido *cis*-5-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico

Análogo al Ejemplo 38, a partir de *tert*-butil-éster de ácido *cis*-5-(3-clorofenil)-2-oxo-4-fenilpiperidín-1-carboxílico y ácido 5-(metilsulfonil)-3-piridínborónico se preparó *tert*-butil-éster de ácido *cis*-5-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico en forma de un sólido blanco, EM: 507,1 (M+H)⁺.

60 *tert*-Butil-éster de ácido *cis*-5-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico

Análogo al Ejemplo 38, a partir de *tert*-butil-éster de ácido *cis*-5-(3-clorofenil)-2-oxo-4-fenilpiperidín-1-

carboxílico y ácido 2,5-dimetilfenilborónico se preparó *terc*-butil-éster de ácido *cis*-5-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico en forma de aceite incoloro, EM: 456,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

5

***terc*-Butil-éster de ácido 3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-o-tolil-piperazín-1-carboxílico**

Etapa 1: análogamente al Ejemplo 33, etapa 2, a partir de *o*-toluidina y bromuro de bromoacetilo se preparó 2-bromo-*N*-*o*-tolil-acetamida en forma de producto en bruto, que se sometió directamente a la reacción siguiente.

10

Etapa 2: análogamente al Ejemplo 33, etapa 3, a partir de 2-amino-1-(3-bromofenil)-etanol (Ejemplo 33, etapa 1) y 2-bromo-*N*-*o*-tolil-acetamida se preparó 2-[2-(3-bromofenil)-2-hidroxi-etilamino]-*N*-*o*-tolil-acetamida en forma de un sólido blanquecino, EM: 363,2 (M+H, 1Br)⁺.

15

Etapa 3: a 2-[2-(3-bromofenil)-2-hidroxi-etilaminol-*N*-*o*-tolil-acetamida (4 g) en THF (100 ml) se añadió DMAP (134 mg) y (BOC)₂O (2,89 g) en THF (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ y acetato de etilo, se separaron las fases y se extrajo la inorgánica con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía de columna (SiO₂, *n*-heptano/acetato de etilo, 1:1) rindió *terc*-butil-éster de ácido [2-(3-bromofenil)-2-hidroxietil]-(*o*-tolil-carbamoil-metil)-carbámico (0,88 g, 88%) en forma de aceite incoloro, EM: 463,1 (M+H, 1Br)⁺.

20

Etapa 4: análogamente al Ejemplo 33, etapa 5, a partir de *terc*-butil-éster de ácido [2-(3-bromofenil)-2-hidroxietil]-(*o*-tolilcarbamoil-metil)-carbámico se preparó *terc*-butil-éster de ácido 3-(3-bromofenil)-5-oxo-4-*o*-tolil-piperazín-1-carboxílico en forma de una espuma naranja pálido, EM: 445,1 (M+H, 1Br)⁺.

25

Etapa 5: análogamente al Ejemplo 34, a partir de *terc*-butil-éster de ácido 3-(3-bromofenil)-5-oxo-4-*o*-tolil-piperazín-1-carboxílico se preparó *terc*-butil-éster de ácido 3-(3-bromofenil)-4-*o*-tolil-piperazín-1-carboxílico en forma de una espuma blanca, EM: 431,2 (M+H, 1Br)⁺.

30

Etapa 6: análogamente al Ejemplo 33, a partir de *terc*-butil-éster de ácido 3-(3-bromofenil)-4-*o*-tolil-piperazín-1-carboxílico y ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico se preparó *terc*-butil-éster de ácido 3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-*o*-tolil-piperazín-1-carboxílico en forma de una espuma blanca, EM: 507,1 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 49

***terc*-Butil-éster de ácido 3-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-4-*o*-tolil-piperazín-1-carboxílico**

Análogamente al Ejemplo 33, etapa 6, a partir de *terc*-butil-éster de ácido 3-(3-bromofenil)-4-*o*-tolil-piperazín-1-carboxílico y ácido 5-(metilsulfonil)-3-piridínborónico se preparó *terc*-butil-éster de ácido 3-[3-(5-metanosulfonil-bifenil-3-il)-fenil]-4-*o*-tolil-piperazín-1-carboxílico en forma de un aceite naranja, EM: 508,1 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 50

45

4-Bencenosulfonil-2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-*o*-tolil-piperazina

Etapa 1: se trató *terc*-butil-éster de ácido 3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-*o*-tolil-piperazín-1-carboxílico (90 mg) en etanol (1 ml) con una solución saturada de HCl en etanol (1 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró al vacío, rindiendo hidrocloreto de 2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-*o*-tolil-piperazina en bruto, EM: 407,3 (M+H)⁺.

50

Etapa 2: a una solución de hidrocloreto de 2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-*o*-tolil-piperazina (58 mg) en THF (1 ml) se añadió hidruro sódico (12,3 mg, al 60% en aceite mineral). Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió cloruro de bencenosulfonilo a 0°C y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y acetato de etilo, se separaron las fases y la inorgánica se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, *n*-heptano/acetato de etilo 2:1) rindió 4-bencenosulfonil-2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-*o*-tolil-piperazina (55 mg, 42%) en forma de aceite incoloro, EM: 547,1 (M+H)⁺.

55

60

Ejemplo A

Pueden fabricarse tabletas recubiertas de película que contienen los ingredientes a continuación de una manera convencional:

Ingredientes	Por cada tableta	
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Película de recubrimiento:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titán	0,8 mg	1,6 mg

- 5 Se tamizó el ingrediente activo y se mezcló con celulosa microcristalina, y la mezcla se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcló el granulado con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprimió, rindiendo núcleos de 120 ó 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacaron con una solución/suspensión acuosa de la película de recubrimiento anteriormente indicada.

Ejemplo B

- 10 Pueden fabricarse cápsulas que contienen los ingredientes a continuación de una manera convencional:

Ingredientes	Por cada cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Se tamizaron los componentes y se mezclaron y se utilizaron para rellenar cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones para inyección pueden presentar la composición siguiente:

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. para pH 5,0
Soluciones de agua para inyección	hasta 1,0 ml

- 20 Se disolvió el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). Se ajustó el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajustó el volumen a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. Se filtró la solución, se utilizó para rellenar viales utilizando un exceso apropiado y se esterilizó.

Ejemplo D

- 25 Pueden fabricarse cápsulas de gelatina blanda que contienen los ingredientes a continuación de una manera convencional:

Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de soja	110,0 mg
Peso de contenido de cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol (85%)	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titán	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disolvió el ingrediente activo en una mezcla fundida caliente de los demás ingredientes y se utilizó la mezcla resultante para rellenar cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se trataron siguiendo los procedimientos habituales.

5

Ejemplo E

Pueden fabricarse sobres que contienen los ingredientes a continuación de una manera convencional:

Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa, polvos finos	1.015,0 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	1.400,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Aditivos saborizantes	1,0 mg

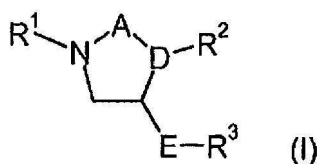
10

Se mezcló el ingrediente activo con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y la mezcla se granuló con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcló el granulado con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se utilizó para rellenar sobres.

15

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



5

en la que:

A es -C(O)-, -CH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-,

D es N o CH,

10

E es arileno que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior y fluoro-alquilo inferior,

R¹ es alquilo inferior-O-C(O) o R⁴-SO₂,

R² es alquilo inferior o arilo, en el que el arilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoroalquilo inferior y fluoroalcoxi inferior,

15

R³ es arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoroalquilo inferior, fluoroalcoxi inferior, COOH, alquilo inferior-SO₂, alquilo inferior-SO₂-NH, alquilo inferior-SO₂-N(alquilo inferior), COOH-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, NH₂-alquilo inferior, N(H,alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior)₂-alquilo inferior, NO₂, CN, NH₂-SO₂, N(H,alquilo inferior)-SO₂, N(alquilo inferior)₂-SO₂, alquilo inferior-NH-SO₂ y alquilo inferior-N(alquilo inferior)-SO₂,

20

R⁴ es alquilo inferior, arilo o heteroarilo, en el que arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alquilo inferior y fluoro-alcoxi inferior,

25

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el término "inferior" se refiere a un grupo que consiste de uno a siete átomos de carbono.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que A es -C(O)-, -CH₂-CH₂- o -C(O)-CH₂-.

30

3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en los que D es N.

4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en los que D es CH.

35

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que E es fenileno.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que E es 1,3-fenileno.

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R¹ es alquilo inferior-O-C(O).

40

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R¹ es (CH₃)₃C-O-C(O).

9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R¹ es R⁴-SO₂ y R⁴ es tal como se define en la reivindicación 1.

45

10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R² es alquilo inferior o fenilo, en los que el fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los alquilos inferiores.

50

11. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que R² es isopropilo, fenilo ó 2-metilfenilo.

55

12. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que R³ es fenilo o piridinilo, en los que fenilo o piridinilo pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, COOH, alquilo inferior-SO₂, alquilo inferior-SO₂-NH, COOH-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, NH₂-alquilo inferior, NO₂, CN, NH₂-SO₂ y N(H,alquilo inferior)-SO₂.

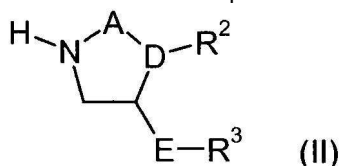
13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en los que R³ es fenilo o piridinilo, en los que fenilo o piridinilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo inferior-SO₂, hidroxialquilo inferior, NH₂-alquilo inferior y NH₂-SO₂.
- 5 14. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en los que R³ es 3-metanosulfonilfenilo, 4-hidroximetil-3-metanosulfonilfenilo, 3-sulfamoilfenilo, 5-metanosulfonil-piridín-3-ilo ó 3-aminometilfenilo.
- 10 15. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en los que R⁴ es alquilo inferior, fenilo o isoxazolilo, en los que el fenilo o el isoxazolilo pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno y alquilo inferior.
16. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en los que R⁴ es alquilo inferior o fenilo, en los que el fenilo puede sustituirse opcionalmente con halógeno.
- 15 17. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en los que R⁴ es etilo, isopropilo, fenilo ó 2-fluorofenilo.
18. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, seleccionados de entre el grupo que consiste de:
- 20 ácido 4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-carboxílico,
 1-bencenosulfonil-4-(2',5'-dimetil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 25 ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-carboxílico,
 1-bencenosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 N-[3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-il]-metanosulfonamida,
 N-[4'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-il]-metanosulfonamida,
 ácido 3-[3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-4-il]-propiónico,
 30 ácido 3'-(1-bencenosulfonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidín-4-il)-bifenil-2-carboxílico,
 (RS)-1-bencenosulfonil-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-(propano-2-sulfonil)-imidazolidín-2-ona,
 1-((2-fluoro-bencenosulfonil)-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-(5-metil-isoxazol-4-sulfonil)-imidazolidín-2-ona,
 35 1-bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 3-isopropil-1-metanosulfonil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 1-etanosulfonil-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 40 1-bencenosulfonil-3-isopropil-4-(3'-nitro-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(5'-fluoro-2'-metil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-3-isopropil-4-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-imidazolidín-2-ona,
 amida de ácido 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-sulfónico,
 1-bencenosulfonil-4-(2'-cloro-5'-fluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 45 1-bencenosulfonil-4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-6-cloro-bifenil-3-carbonitrilo,
terc-butilamida de ácido 3'-(1-bencenosulfonil-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-sulfónico,
 1-bencenosulfonil-4-(5'-etoxi-2'-fluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 50 1-bencenosulfonil-4-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 1-bencenosulfonil-4-(2',5'-difluoro-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona,
 4-bencenosulfonil-6-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazín-2-ona,
 4-bencenosulfonil-2-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazina,
 C-[3'-(4-bencenosulfonil-1-fenil-piperazín-2-il)-bifenil-3-il]-metilamina,
 55 *trans*-1-bencenosulfonil-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidina,
trans-[3'-(1-bencenosulfonil-4-fenil-piperidín-3-il)-bifenil-3-il]-metilamina,
terc-butil-éster de ácido *trans*-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
cis-1-Bencenosulfonil-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidina,
terc-butil-éster de ácido *trans*-3-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
 60 *terc*-butil-éster de ácido *cis*-3-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
terc-butil-éster de ácido *cis*-3-(3'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
terc-butil-éster de ácido *trans*-3-[3-(5-metanosulfonil-piridín-3-il)-fenil]-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,
terc-butil-éster de ácido *trans*-3-(3'-metil-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidín-1-carboxílico,

tert-butil-éster de ácido *cis*-5-(3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico, *tert*-butil-éster de ácido *cis*-5-[3-(5-metanosulfonyl-piridín-3-il)-fenil]-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico, *tert*-butil-éster de ácido *cis*-5-(2',5'-dimetil-bifenil-3-il)-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico, *tert*-butil-éster de ácido 3-((3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-4-o-tolil-piperazina-1-carboxílico, *tert*-butil-éster de ácido 3-[3-(5-metanosulfonyl-piridín-3-il)-fenil]-4-o-tolil-piperazina-1-carboxílico y 4-bencenosulfonyl-2-(3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-1-o-tolil-piperazina, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, seleccionados de entre el grupo que consiste de:

1-bencenosulfonyl-4-(3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-3-fenil-imidazolidín-2-ona, 3-isopropil-4-(3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-1-(propano-2-sulfonyl)-imidazolidín-2-ona, 1-((2-fluoro-bencenosulfonyl)-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona 1-etanosulfonyl-3-isopropil-4-(3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-imidazolidín-2-ona, 1-bencenosulfonyl-4-(4'-hidroximetil-3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-3-isopropil-imidazolidín-2-ona, 1-bencenosulfonyl-3-isopropil-4-[3-(5-metanosulfonyl-piridín-3-il)-fenil]-imidazolidín-2-ona, amida de ácido 3'-(1-bencenosulfonyl-3-isopropil-2-oxo-imidazolidín-4-il)-bifenil-3-sulfónico, 4-bencenosulfonyl-2-(3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-1-fenil-piperazina, *trans*-1-bencenosulfonyl-3-(3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-4-fenil-piperidina, *trans*-[3'(1-bencenosulfonyl-4-fenil-piperidín-3-il)-bifenil-3-il]-metilamina, *tert*-butil-éster de ácido *cis*-5-(3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-2-oxo-4-fenil-piperidín-1-carboxílico, *tert*-butil-éster de ácido 3-((3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-4-o-tolil-piperazina-1-carboxílico y 4-bencenosulfonyl-2-(3'-metanosulfonyl-bifenil-3-il)-1-o-tolil-piperazina, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



con un compuesto de fórmula R¹-Cl, en la que R¹, R², R³, A, D y E son tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

21. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

22. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la utilización como sustancias activas terapéuticas.

23. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la utilización como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que están moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta.

24. Utilización de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están moduladas por agonistas de LXR-alfa y/o LXR-beta.

25. Utilización de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de niveles de lípidos incrementados, niveles de colesterol incrementados, nivel bajo de colesterol-HDL, nivel elevado de colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no insulino-dependiente, síndrome metabólico, dislipemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades de la piel, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis del hígado, soriasis, enfermedad de Alzheimer, función cognitiva alterada/mejorable, VIH, cáncer, formas relacionadas con la edad de degeneración macular, formas hereditarias de degeneración macular y/o enfermedad de Stargadt.
