

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 217**

51 Int. Cl.:

C07D 233/54 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2006 E 06785562 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 1910308**

54 Título: **Moduladores de LXR basados en imidazol**

30 Prioridad:

27.06.2005 US 694372 P

10.11.2005 US 736120 P

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

19.12.2014

73 Titular/es:

EXELIXIS PATENT COMPANY LLC (100.0%)

210 East Grand Avenue

South San Francisco, CA 94080 , US

72 Inventor/es:

BUSCH, BRETT B.;

FLATT, BRENTON T.;

GU, XIAO-HUI;

LU, SHAO-PO;

MARTIN, RICHARD;

MOHAN, RAJU;

NYMAN, MICHAEL CHARLES;

SCHWEIGER, EDWIN;

STEVENS, WILLIAM C., JR.;

WANG, TIE-LIN y

XIE, YINONG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 525 217 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

Moduladores de LXR basados en imidazol

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos que modulan la actividad de receptores X hepáticos (LXR). La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y métodos que utilizan estas composiciones para modular la actividad del receptor X hepático. En particular, se proporcionan isómeros y derivados de imidazol para modular la actividad de los LXR.

Antecedentes de la invención**Receptores nucleares**

15 Los receptores nucleares son una superfamilia de proteínas reguladoras que están estructural y funcionalmente relacionadas y son receptores para, por ejemplo, esteroides, retinoides, vitamina D y hormonas tiroideas (véase, por ejemplo, Evans (1988) *Science* 240: 889-895). Estas proteínas se unen a elementos de acción *cis* en los promotores de sus genes diana y modulan la expresión génica en respuesta a ligandos para los receptores.

20 Los receptores nucleares pueden ser clasificados basándose en sus propiedades de unión a ADN (véase, por ejemplo, Evans, *supra*, y Glass (1994), *Endocr. Rev.* 15: 391-407). Por ejemplo, una clase de receptores nucleares incluye los receptores de glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, progestinas y mineralocorticoides, que se unen como homodímeros a elementos de respuesta hormonal (HRE) organizados como repeticiones invertidas (véase, por ejemplo Glass, *supra*). Una segunda clase de receptores, que incluye aquéllos activados por el ácido retinoico, la hormona tiroidea, la vitamina D₃, los ácidos grasos/proliferadores de peroxisomas (es decir, receptores activados por proliferadores de peroxisomas o PPAR) y la ecdisona, se unen a los HRE como heterodímeros con un compañero común, los receptores de retinoides X (es decir, RXR, también conocidos como los receptores del ácido 9-*cis*-retinoico; véanse, por ejemplo, Levin *et al.* (1992), *Nature* 355: 359-361, y Heyman *et al.* (1992), *Cell* 68: 397-406).

30 Los RXR son únicos entre los receptores nucleares en el sentido de que se unen al ADN como un homodímero y se requieren como un compañero heterodimérico para que una serie de receptores nucleares adicionales se unan al ADN (véase, por ejemplo, Mangelsdorf *et al.* (1995), *Cell* 83: 841-850). Estos últimos receptores, denominados la subfamilia de receptores nucleares de clase II, incluyen muchos a los que se ha establecido o se ha implicado como reguladores importantes de la expresión génica.

35 Existen tres genes RXR (véase, por ejemplo, Mangelsdorf *et al.* (1992), *Genes Dev.* 6: 329-344), que codifican RXR α , β y γ , todos los cuales son capaces de heterodimerizarse con cualquiera de los receptores de la clase II, aunque parece haber preferencias por distintos subtipos de RXR por parte de los receptores compañeros *in vivo* (véase, por ejemplo, Chiba *et al.* (1997), *Mol. Cell. Biol.* 17: 3013-3020). En el hígado adulto, RXR α es el más abundante de los tres RXR (véase, por ejemplo, Mangelsdorf *et al.* (1992), *Genes Dev.* 6: 329-344), lo que sugiere que podría tener un papel prominente en funciones hepáticas que conllevan regulación por los receptores nucleares de clase II. Véase también Wan *et al.* (2000), *Mol. Cell. Biol.* 20: 4436-4444.

45 **Receptores nucleares huérfanos**

Incluidos en la superfamilia de receptores nucleares de proteínas reguladoras están los receptores nucleares para los cuales se conoce el ligando y aquéllos que carecen de ligandos conocidos. Se hace referencia a los receptores nucleares que entran dentro de esta última categoría como receptores nucleares huérfanos. La búsqueda de activadores para receptores huérfanos ha conducido al descubrimiento de rutas de señalización anteriormente desconocidas (véanse, por ejemplo, Levin *et al.*, (1992), *supra*, y Heyman *et al.*, (1992), *supra*). Por ejemplo, se ha reportado que los ácidos biliares, que están implicados en procesos fisiológicos tales como el catabolismo del colesterol, son ligandos para el receptor X farnesoide (FXR).

55 Dado que se conoce que los productos del metabolismo intermediario actúan como reguladores de la transcripción en bacterias y levaduras, dichas moléculas pueden servir para funciones similares en organismos superiores (véanse, por ejemplo, Tomkins (1975), *Science* 189: 760-763, y O'Malley (1989), *Endocrinology* 125: 1119-1120). Por ejemplo, una ruta biosintética en eucariotas superiores es la ruta de mevalonato, que conduce a la síntesis de colesterol, ácidos biliares, porfirina, dolicol, ubiquinona, carotenoides, retinoides, vitamina D, hormonas esteroideas y proteínas farnesiladas.

LXR α y LXR β

65 El LXR α se encuentra predominantemente en el hígado, encontrándose niveles inferiores en riñón, intestino, bazo y tejido adrenal (véase, por ejemplo, Willy *et al.* (1995), *Gene Dev.* 9(9): 1033-1045). El LXR β es ubicuo en mamíferos y se encontró en prácticamente todos los tejidos examinados. Los LXR son activados por ciertos derivados oxidados

naturales del colesterol (véase, por ejemplo, Lehmann *et al.* (1997), J. Biol. Chem. 272(6): 3137-3140). El LXR α es activado por el oxicolesterol y promueve el metabolismo del colesterol (Peet *et al.* (1998), Cell 93: 693-704). De esta manera, los LXR parecen jugar un papel en, por ejemplo, el metabolismo del colesterol (véase, por ejemplo, Janowski *et al.* (1996), Nature 383: 728-731).

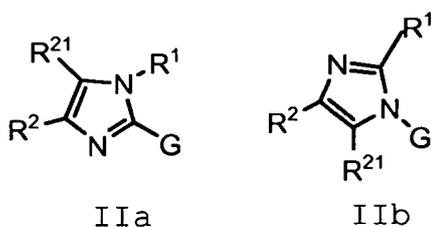
Receptores nucleares y enfermedad

Se ha implicado a la actividad de los receptores nucleares en varias enfermedades y trastornos, incluyendo, aunque sin limitación, la hipercolesterolemia (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N^o WO 00/57915), la osteoporosis y la deficiencia vitamínica (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos N^o 6.316.5103), la hiperlipoproteinemia (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N^o WO 01/60818), la hipertrigliceridemia, la lipodistrofia, la hiperglucemia y la diabetes mellitus (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N^o WO 01/82917), la aterosclerosis y los cálculos biliares (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N^o WO 00/37077), los trastornos de la piel y de las membranas mucosas (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos N^o 6.184.215 y 6.187.814 y la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N^o WO 98/32444), el acné (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N^o WO 00/49992) y el cáncer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N^o WO 00/17334). La actividad de los receptores nucleares, incluyendo LXR, FXR y PPAR, y de los receptores nucleares huérfanos, ha sido implicada en procesos fisiológicos, incluyendo, aunque sin limitación, la biosíntesis de ácidos biliares, el metabolismo o catabolismo del colesterol y la modulación de la transcripción del gen de la colesterol-7 α -hidroxilasa (CYP7A1) (véase, por ejemplo, Chiang *et al.* (2000), J. Biol. Chem. 275: 10918-10924), el metabolismo de la HDL (véanse, por ejemplo, Urizar *et al.* (2000), J. Biol. Chem. 275: 39313-39317, y la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N^o WO 01/03705) y el aumento en el eflujo del colesterol y el aumento en la expresión de la proteína transportadora del casete de unión a ATP (ABC1) (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N^o WO 00/78972).

Por lo tanto, se necesitan compuestos, composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores nucleares, incluyendo LXR, FXR, PPAR y receptores nucleares huérfanos. Estos compuestos son útiles en el tratamiento, la prevención, la inhibición o la mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos en los cuales está implicada la actividad de los receptores nucleares.

Resumen de la invención

La presente invención es definida en las reivindicaciones. En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto según las siguientes fórmulas IIa-b



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es útil como modulador de la actividad de los receptores X hepáticos (LXR), donde R¹, R², R²¹ y G son definidos en el presente documento.

Se proporcionan compuestos para uso en composiciones y métodos para modular la actividad de receptores nucleares. En particular, se proporcionan compuestos de la invención que son útiles para modular los receptores X hepáticos, LXR α y LXR β , FXR, PPAR y/o los receptores nucleares huérfanos.

En una realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son agonistas de LXR. En otra realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son antagonistas de LXR. Los agonistas que exhiben baja eficiencia son, en ciertas realizaciones, antagonistas.

Se describen en el presente documento métodos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de los síntomas de una enfermedad o trastorno que resulta modulado o de algún otro modo afectado por la actividad de los receptores nucleares o donde está implicada la actividad de los receptores nucleares, que consisten en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen en el presente documento métodos para reducir los niveles de colesterol en un sujeto que lo necesite, consistentes en administrar una cantidad reductora efectiva del nivel de colesterol de un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen métodos para tratar, prevenir, inhibir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno que resulta afectado por los niveles de colesterol, triglicéridos o ácidos biliares, consistentes en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Además, se describen en el presente documento métodos para modular la actividad de receptores nucleares, consistentes en poner en contacto el receptor nuclear con un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 También se describen en el presente documento métodos para modular el metabolismo del colesterol, consistentes en administrar una cantidad moduladora del metabolismo del colesterol efectiva de un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 También se describen métodos para tratar, prevenir, inhibir o mejorar uno o más síntomas de hipocolesterolemia en un sujeto que lo necesite, consistentes en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Además, se describen en el presente documento métodos para incrementar el eflujo de colesterol de las células de un sujeto, consistentes en administrar una cantidad incrementadora efectiva del eflujo de colesterol de un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 También se describen en el presente documento métodos para incrementar la expresión del casete de unión a ATP (ABC1) en las células de un sujeto, consistentes en administrar una cantidad incrementadora efectiva de la expresión de ABC1 de un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen métodos *in vitro* para alterar la actividad de receptores nucleares, consistentes en poner en contacto el receptor nuclear con un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Además, se describen en el presente documento métodos para reducir los niveles de colesterol en un sujeto que lo necesite, consistentes en administrar una cantidad reductora efectiva del nivel de colesterol de un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

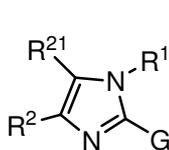
35 Otro aspecto de esta invención va dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden un soporte farmacéuticamente aceptable y un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 También se describe en el presente documento la regulación del transporte de colesterol y de las rutas de señalización inflamatorias que están implicadas en la patología de enfermedades humanas, incluyendo la aterosclerosis y enfermedades asociadas, tales como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico, en un sujeto que lo necesite, que consiste en administrar una cantidad reguladora efectiva del transporte de colesterol y de las rutas de señalización inflamatorias de un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

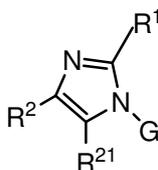
45 Además, se describe en el presente documento el tratamiento del síndrome metabólico, que comprende una constelación de trastornos del metabolismo corporal, incluyendo la obesidad, la hipertensión y la resistencia a la insulina y la diabetes, que incluye el tratamiento de enfermedades que se producen como resultado de un metabolismo y una inmunidad comprometidos, incluyendo la aterosclerosis y la diabetes, así como trastornos y enfermedades autoinmunes, en un sujeto que lo necesite, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas IIa o IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada

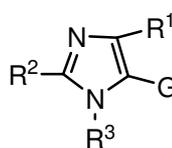
55 Se describe en el presente documento un compuesto según una de las siguientes fórmulas:



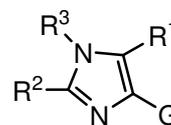
IIa



IIb



IIc



IIId

o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

(A) R¹ es -L₁-R⁵, donde

- 5 L₁ es un enlace, L₅, L₆, L₅-L₆-L₅ o -L₆-L₅-L₆, donde cada L₅ es independientemente -[C(R¹⁵)₂]_m⁻, donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, o (C₁-C₆)haloalquilo, y cada L₆ es independientemente -CS-, -CO-, -SO₂-, -O-, -CON(R¹¹)-, -CONR¹¹N(R¹¹)-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)- o -C(=NN(R¹¹)₂)-, -arilo-, -C₃-C₈cicloalquilo-, -heteroarilo- o -heterociclilo-,
10 donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴; o cada L₆ es independientemente C₂-C₆alidiliilo, donde la cadena de alidiliilo está eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, o -SO₂N(R¹⁰); y
15 R⁵ es arilo, heterociclilo, heteroarilo, -(C₃-C₆)cicloalquilo, -C o -B-C, donde B es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻ o -C₃-C₈cicloalquilo- y C es halógeno, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, -SO₂R¹¹, -SR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂NR¹¹COR¹¹, -C≡N, -C(O)OR¹¹, -CON(R¹¹)₂ o -N(R¹¹)₂, donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a},
20 donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, nitro, heteroarilo, heterociclilo, C₂-C₆alquenoilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₈cicloalquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₁-C₆alquilo-, (C₃-C₈cicloalquenoilo)-C₁-C₆alquilo-, (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alquenoilo-, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxiarilo, arilC₁₋₆alcoxi, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, SO₂R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, N₃, SO₂R¹¹, COR¹¹, SO₂N(R¹¹)₂, SO₂NR¹¹COR¹¹, C≡N, C(O)OR¹¹, CON(R¹¹)₂, CON(R¹¹)OR¹¹, OCON(R¹¹)₂, NR¹¹COR¹¹, NR¹¹CON(R¹¹)₂, NR¹¹COOR¹¹ o N(R¹¹)₂, donde
25 cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, -C₁-C₆alquilo, ariloxi, C₀₋₆alquilSO₂R¹¹, C₀₋₆alquilCOOR¹¹, C₀₋₆alcoxiarilo, C₁-C₆haloalquilo, -SO₂R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -N₃, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂NR¹¹COR¹¹, -C≡N, -C(O)OR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)OR¹¹, -OCON(R¹¹)₂, -NR¹¹COR¹¹, -NR¹¹CON(R¹¹)₂, -NR¹¹COOR¹¹ o -N(R¹¹)₂;
- 30 R² y R²¹ son -L₃-R⁷, donde cada L₃ es independientemente un enlace o -(CH₂)_m-V¹-(CH₂)_n-, donde n es 0-6, y V¹ es -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -OCO-, -CO-, -CS-, -CONR¹⁰-, -C(=N-R¹¹)-, -C(=N-OR¹¹)-, -C[=N-N(R¹¹)₂], -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -SO₂N(R¹⁰)-, -NR¹⁰CONR¹⁰-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆ciclohaloalquilo;
35 o cada L₃ es independientemente C₂-C₆alidiliilo, donde la cadena de alidiliilo está eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂- o -SO₂N(R¹⁰)-; y cada R⁷ es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -Z, -Y-Z o -X-Y-Z, donde X es -O-;
40 Y es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻, C₂-C₆alquenoilo o -C₃-C₈cicloalquilo, y Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹, -C(=S)N(R¹¹)₂, -CN, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹), -OC(=O)-R¹¹ o -OC(=O)-N(R¹¹)₂, donde R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{7a}, donde R^{7a} es halógeno, haloarilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, arilC₀₋₆alquilcarboxi, C(R¹¹)=C(R¹¹)-COOH, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilooxi, heteroariloxi, -Z', -Y'-Z' o X'-Y'-Z', donde X' es -O-;
50 Y' es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻ o -C₃-C₈cicloalquilo; y Z' es -H, halógeno, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)₂R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(=O)R¹¹, -S(=O)₂N(R¹¹)C(=O)R¹¹, -CN, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹), -OC(=O)-R¹¹, -OC(=O)-OR¹¹, -N(R¹¹)C(=O)-R¹¹ o -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, donde cada R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más R⁸,
55 donde cada R⁸ es independientemente halógeno, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆haloalquil(OR¹¹), C₀-C₆alquilOR¹¹, C₀-C₆alquilCON(R¹¹)₂, C₀-C₆alquilCOR¹¹, C₀-C₆alquilCOOR¹¹ o C₀-C₆alquilSO₂R¹¹, con la condición de que R² y R²¹ no sean simultáneamente hidrógeno;
- 60 R³ es -L-R⁶, donde L es un enlace, -X³-(CH₂)_n-X³-, -(CH₂)_m-X³-(CH₂)_n- o -(CH₂)_{1+w}-Y³-(CH₂)-, donde n es 0-6, cada w es independientemente 0-5 y cada X³ es independientemente un enlace, -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C≡C-, -CO-, -CS-, -CONR¹⁰-, -C(=N)(R¹¹)-, -C(=N-OR¹¹)-, -C[=N-N(R¹¹)₂], -CO₂-, -SO₂- o -SO₂N(R¹⁰)-; e Y³ es -O-, -S-, -NR⁷-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -OCO-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -NR¹⁰CONR¹⁰-, -N(R¹⁰)SO₂- o -NR¹⁰CSNR¹⁰-;
65 o L es una cadena de C₂-alidiliilo, donde la cadena de alidiliilo está eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-,

-C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-,
-CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂- o -SO₂N(R¹⁰); y

R⁶ es C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, arilo, C₃-C₈cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -CN, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹,
-C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -SO₂R¹¹, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂ o -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹), donde

5 el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{6a}, donde
cada R^{6a} es independientemente -Z", -Y"-Z" o -X"-Y"-Z", donde

X" es -O-;

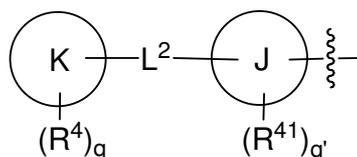
Y" es -[C(R¹⁵)₂]_m-, -C₂-C₆alqueno, C₃-C₈cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde

10 el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un grupo que es cada uno
independientemente Z";

Z" es -H, -CN, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -N₃, -SO₂R¹¹, -S(=O)₂N(R¹¹)₂,
-C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(=O)N(R¹¹)₂, -OC(=O)-OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹), -OC(=O)-R¹¹, -OC(=O)-N(R¹¹)₂ o
-N(R¹¹)COOR¹¹; y

G es un grupo de la fórmula

15



donde

J es arilo, heteroarilo o está ausente;

20 K es arilo, heteroarilo o está ausente;

con la condición que

(i) si K está ausente, entonces q es 1 y R⁴ está unido directamente a L₂; y cada R⁴ y R⁴¹ son independientemente
25 halógeno, oxo, nitro, CR¹¹=CR¹¹COOR¹¹, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, arilC₀-C₆alquilcarboxi, arilo, heteroarilo,
heterociclilo, heteroariloxi, heterocicliloxi, -G¹-E-G¹ o -D-E-G¹, donde

D es -O-;

E es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₈cicloalquilo; y

G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, -COR¹¹, -COOR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -C≡N, -OR¹¹, -OCON(R¹¹)₂, -OCOOR¹¹, -N₃,
-NR¹¹COR¹¹, -NR¹¹SO₂R¹¹, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹COOR¹¹, -SO₂R¹¹, -SO₂N(R¹¹)COR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -SOR¹¹ o -SR¹¹,

30 donde cada R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a},

donde cada R^{4a} es independientemente halógeno, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, C₁-C₆alcoxiarilo, arilC₀-
C₆alquilcarboxi, -G', -E'-G' o -D'-E'-G', donde

D' es -O-;

E' es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₈cicloalquil-; y

35 G es -H, -halógeno, -COR¹¹, -COOR¹¹, -C≡N, -OR¹¹, -NR¹¹SO₂R¹¹, -SO₂R¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂ o -SR¹¹,

L₂ es un enlace o -[C(R¹⁵)₂]_m-V²-[C(R¹⁵)₂]_n-, donde

V² es independientemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-,
-SO₂-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -CON(R¹¹)O-, -CO-, -CS-, -CO₂-, -OC(=O)-,
-OC(=O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)SO₂-, -SO₂N(R¹⁰)-, -NR¹⁰CONR¹⁰-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, C₃-C₆cicloalquilo- o C₃-C₆ciclohaloalquilo,
40 o V² es C₂-alidilo,

donde la cadena de alidilo está eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-,
-C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -CON(R¹¹)-,
-CON(R¹¹)O-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂- o -SO₂N(R¹⁰)-;

o V² es arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹,
45 donde

cada R⁹ es independientemente halógeno, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilo, C₀-C₆alquilo o C₁-
C₆alquilCOOR¹¹;

cada m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

50 con la condición de que q sea 0 si, y solo si, K no es fenilo; y

q' es 0, 1, 2, 3 o 4,

cada R¹⁰ es independientemente -R¹¹, -C(=O)R¹¹, -CO₂R¹¹ o -SO₂R¹¹;

cada R¹¹ es independientemente -hidrógeno, -C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, C₂-C₆alqueno, C₃-C₈cicloalquilo, (C₃-
C₈cicloalquilo)-C₁-C₆alquilo-, (C₃-C₈cicloalqueno)-C₁-C₆alquilo-, (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alqueno, -C₁-C₆haloalquilo,
55 -N(R¹²)₂, arilo, -(C₁-C₆)alquilarilo, heteroarilo, (C₁-C₆)alquilheteroarilo, heterociclilo o -(C₁-C₆)alquilheterociclilo,
donde cualquiera de los R¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o más radicales R¹²;

cada R¹² es independientemente halógeno, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, (C₀-C₆alquil)C=O(OR¹³), C₀-
C₆alquilOR¹³, C₀-C₆alquilCOR¹³, C₀-C₆alquilSO₂R¹³, C₀-C₆alquilCON(R¹³)₂, C₀-C₆alquilCONR¹³OR¹³, C₀-
C₆alquilSO₂N(R¹³)₂, C₀-C₆alquilSR¹³, C₀-C₆haloalquilOR¹³, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, C₀-alcoxiarilo,
60 arilC₀-alquilcarboxi, -C₀-C₆alquilN(R¹³)₂, -NR¹³SO₂R¹³ u -OC₀-alquilCOOR¹³;

cada R¹³ es independientemente hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, C₂-C₆alqueno, C₃-C₈cicloalquilo, (C₃-

C₈cicloalquil)-C₁-C₆alquilo-, (C₃-C₈cicloalquenil)-C₁-C₆alquilo- o (C₃-C₈ cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo-; cada R¹⁴ es independientemente C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, halógeno, C₁-C₆haloalquilo, C₀-C₆alquilCON(R¹¹)₂, C₀-C₆alquilCONR¹¹OR¹¹, C₀-C₆alquilOR¹¹ o C₀-C₆alquilCOOR¹¹; y
(B) con la condición de que

- 5
(i) cuando L₂ sea un enlace, tanto J como K no estén ausentes;
(ii) si el compuesto se define por la fórmula IIa, entonces
10 a. si J es fenilo y K es tienilo, furilo o tiazóilo y q es 0, entonces R¹ no es 4-(NH₂SO₂)fenilo, 4-(NH₂SO₂)-3-fluorofenilo, p-(CH₃SO₂)fenilo o 4p-(CH₃SO₂)-3-fluorofenilo, y
b. si R⁵ es piridilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y L₁ es un enlace, entonces G no es p-(NH₂SO₂)fenilo o p-(CH₃SO₂)fenilo;
(iii) si el compuesto se define por la fórmula IIc o IId, entonces G no sea p-(NH₂SO₂)fenilo o p-(CH₃SO₂)fenilo;
(iv) el compuesto no sea 1-(bifenil-4-il)-2,5-difenil-1H-imidazol.

15 Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula IIa, IIb, IIc o IId, donde:

R¹ es -L₁-R⁵, donde

L₁ es un enlace, L₅, L₆, -L₅-L₆-L₅- o -L₆-L₅-L₆-, donde

20 cada L₅ es independientemente -[C(R¹⁵)₂]_m-, donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4, y

cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo o (C₁-C₆)haloalquilo; y

L₆ es -CO-, -SO₂-, -O-, -CON(R¹¹)-, -C₃-C₆cicloalquilo- o -heterociclilo-,

25 donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴; y

R⁵ es arilo, heterociclilo, heteroarilo, -C o -B-C, donde

B es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₆cicloalquilo; y

C es halógeno, -C₁-C₆alquilo o -C₁-C₆haloalquilo;

30 donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, nitro, heteroarilo, heterociclilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquenil)-

C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo; arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxiarilo, arilC₁₋₆alcoxi, C₁-C₆alquilo, C₁-

C₆haloalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, SO₂R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, N₃, SO₂R¹¹, COR¹¹, SO₂N(R¹¹)₂, SO₂NR¹¹COR¹¹, C≡N,

35 C(O)OR¹¹, CON(R¹¹)₂, CON(R¹¹)OR¹¹, OCON(R¹¹)₂, NR¹¹COR¹¹, NR¹¹CON(R¹¹)₂, NR¹¹COOR¹¹ o N(R¹¹)₂, donde

cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, -C₁-

C₆alquilo, ariloxi, C₀₋₆alquilSO₂R¹¹, C₀₋₆alquilCOOR¹¹, C₀₋₆alcoxiarilo, -C₁-C₆haloalquilo, -SO₂R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹,

40 -N₃, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂NR¹¹COR¹¹, -C≡N, -C(O)OR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)OR¹¹,

-OCON(R¹¹)₂, -NR¹¹COR¹¹, -NR¹¹CON(R¹¹)₂, -NR¹¹COOR¹¹ o -N(R¹¹)₂;

R² es L₃-R⁷, donde L₃ es un enlace, y

R⁷ es halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -Z o -Y-Z, donde

45 Y es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₆cicloalquilo; y

Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹, -C(=S)N(R¹¹)₂, -CN,

-S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂ o -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹);

40 donde R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{7a}, donde

R^{7a} es halógeno, -Z', -Y'-Z' o -X'-Y'-Z', donde

X' es -O-;

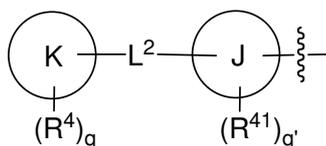
45 Y' es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₆cicloalquilo; y

Z' es -H, halógeno, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)₂R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(=O)R¹¹,

50 -CN, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹) o -N(R¹¹)S(=O)₂R¹¹;

R²¹ y R³ son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, C₁-C₆alquilo o C₁-C₆haloalquilo; y

G es un grupo de la fórmula



55 donde J es arilo o heteroarilo;

K es arilo o heteroarilo;

60 cada R⁴ y R⁴¹ son independientemente halógeno, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, arilC₀₋₆alquilcarboxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroariloxi, heterocicliloxi, -G¹, -E-G¹ o -D-E-G¹, donde

D es -O-;

E es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₆cicloalquilo; y

65 G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, -COR¹¹, -COOR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -C≡N, -OR¹¹, -OCON(R¹¹)₂, -NR¹¹COR¹¹,

60 -NR¹¹SO₂R¹¹, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹COOR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -SO₂NR¹¹COR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂ o -SR¹¹,

L₂ es un enlace;

q es 1, 2 o 3; y

q' es 0, 1, 2 o 3;

cada R¹⁰ es independientemente -R¹¹, -C(=O)R¹¹, -CO₂R¹¹ o -SO₂R¹¹;

5 cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, (C₃-C₈cicloalquil)C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquenil)-C₁-C₆alquilo o (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo; C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈ cicloalquenil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo, C₃-C₈cicloalquilo, C₁-C₆haloalquilo, -N(R¹²)₂, arilo, (C₁-C₆)alquilarilo, heteroarilo, (C₁-C₆)alquilheteroarilo, heterociclilo o -(C₁-C₆)alquilheterociclilo,

donde cualquiera de los R¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o más radicales R¹²;

10 cada R¹² es independientemente halógeno, C₀-C₆alquiloN(R¹³)₂, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, (C₀-C₆alquil)C=O(OR¹³); C₀-C₆alquilOR¹³, C₀-C₆alquilCOR¹³, C₀-C₆alquilSO₂R¹³, C₀-C₆alquilCON(R¹³)₂, C₀-C₆alquilCONR¹³OR¹³, C₀-C₆alquilSO₂N(R¹³)₂, C₀-C₆alquilSR¹³, C₀-C₆haloalquilOR¹³, ariloxi, aralquiloxi, ariloxialquilo, C₀-alcoxiarilo, arilC₀₋₆alquilcarboxi, C₀-C₆alquilo, -NR¹³SO₂R¹³ u -OC₀₋₆alquilCOOR¹³;

15 cada R¹³ es independientemente hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquenil)-C₁-C₆alquilo o (C₃-C₈ cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo; y

cada R¹⁴ es independientemente C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, halógeno, C₁-C₆haloalquilo, C₀-C₆alquilCON(R¹¹)₂, C₀-C₆alquilCONR¹¹OR¹¹, C₀-C₆alquilOR¹¹ o C₀-C₆alquilCOOR¹¹.

Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula IIa, IIb, IIc o IId, donde:

20 R¹ es -L₁-R⁵, donde

L₁ es un enlace, C₃-C₈cicloalquilo o L₅, donde

cada L₅ es independientemente -[C(R¹⁵)₂]_m-, donde

m es 0, 1, 2 o 3; y

25 cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo o (C₁-C₆)haloalquilo; y

R⁵ es arilo, heterociclilo, heteroarilo, -C o -B-C, donde

B es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₆cicloalquilo; y

C es -C₁-C₆alquilo o C₁-C₆haloalquilo;

donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, donde

30 cada R^{5a} es independientemente halógeno, nitro, heteroarilo, heterociclilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquenil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxiarilo, arilC₁₋₆alcoxi, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, SO₂R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, N₃, SO₂R¹¹, COR¹¹, SO₂N(R¹¹)₂, SO₂NR¹¹COR¹¹, C≡N, C(O)OR¹¹, CON(R¹¹)₂, CON(R¹¹)OR¹¹, OCON(R¹¹)₂, NR¹¹COR¹¹, NR¹¹CON(R¹¹)₂, NR¹¹COOR¹¹ o N(R¹¹)₂, donde

35 cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, C₁-C₆alquilo, ariloxi, C₀₋₆alquilSO₂R¹¹, C₀₋₆alquilCOOR¹¹, C₀₋₆alcoxiarilo, -C₁-C₆haloalquilo, -SO₂R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -N₃, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂NR¹¹COR¹¹, -C≡N, -C(O)OR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)OR¹¹, -OCON(R¹¹)₂, -NR¹¹COR¹¹, -NR¹¹CON(R¹¹)₂, -NR¹¹COOR¹¹ o -N(R¹¹)₂;

R² es -L₃-R⁷, donde L₃ es un enlace; y

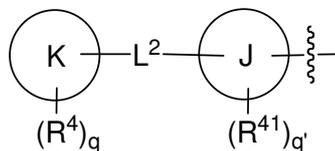
40 R⁷ es -Z o -Y-Z, donde

Y es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₆cicloalquilo; y

Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹, -C(=S)N(R¹¹)₂, -CN, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -OC(=O)-R¹¹ u -OC(=O)-N(R¹¹)₂;

R²¹ y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C₁-C₆alquilo o C₁-C₆ haloalquilo; y

45 G es un grupo de la fórmula



donde J es arilo o heteroarilo;

50 K es arilo o heteroarilo;

cada R⁴ y R⁴¹ son independientemente halógeno, heteroarilo, heterociclilo, -G¹, -E-G¹ o -D-E-G¹, donde

D es -O-;

E es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₆cicloalquilo; y

55 G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, -COR¹¹, -COOR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -C≡N, -OR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂ o -SR¹¹,

L₂ es un enlace;

q es 1, 2 o 3, y

q' es 0, 1, 2 o 3,

cada R¹⁰ es independientemente -R¹¹, -C(=O)R¹¹, -CO₂R¹¹ o -SO₂R¹¹;

60 cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, -C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, (C₃-C₈cicloalquil)C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquenil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo, -C₃-C₈cicloalquilo, -(C₁-C₅)alquil(C₃-

C_8)cicloalquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, $-N(R^{11})_2$, arilo, $-(C_1-C_6)$ alquilarilo, heteroarilo, (C_1-C_6) alquilheteroarilo, heterociclilo o $-(C_1-C_6)$ alquilheterociclilo,

donde cualquiera de los R^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más radicales R^{12} ;

5 cada R^{12} es independientemente halógeno, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, $(C_0-C_6$ alquil) $C=O(OR^{13})$; C_0-C_6 alquil OR^{13} ; C_0-C_6 alquil COR^{13} ; C_0-C_6 alquil SO_2R^{13} ; C_0-C_6 alquil $CON(R^{13})_2$; C_0-C_6 alquil $CONR^{13}OR^{13}$; C_0-C_6 alquil $SO_2N(R^{13})_2$; C_0-C_6 alquil SR^{13} ; C_0-C_6 haloalquil OR^{13} , ariloxi, aralquiloxi, ariloxialquilo, C_0 -alcoxiarilo, aril C_0 -alquilcarboxi, C_0-C_6 alquilo, $-NR^{13}SO_2R^{13}$ u $-OC_0$ -alquil $COOR^{13}$;

10 cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_1-C_6 alquilo, $(C_3-C_8$ cicloalqueno)- C_1-C_6 alquilo o $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_2-C_6 alqueno;

10 cada R^{14} es independientemente C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, C_0-C_6 alquil $CON(R^{11})_2$, C_0-C_6 alquil $CONR^{11}OR^{11}$, C_0-C_6 alquil OR^{11} o C_0-C_6 alquil $COOR^{11}$.

También se describe un compuesto según la fórmula IIa o IIb, donde:

15 R^1 es $-L_1-R^5$, donde

L_1 es un enlace, L_5 , L_6 , $-L_5-L_6-L_5-$ o $-L_6-L_5-L_6-$, donde

20 cada L_5 es independientemente $-[C(R^{15})_2]_m-$, donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4; y

20 cada R^{15} es independientemente hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6) alquilo o (C_1-C_6) haloalquilo; y

L_6 es $-CO-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-CON(R^{11})-$, $-C_3-C_6$ cicloalquilo- o -heterociclilo-,

20 donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ; y

R^5 es arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C$ o $-B-C$, donde

B es $-[C(R^{15})_2]_m-$ o $-C_3-C_6$ cicloalquilo-; y

C es halógeno, $-C_1-C_6$ alquilo o $-C_1-C_6$ haloalquilo;

25 donde R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} , donde

30 cada R^{5a} es independientemente halógeno, nitro, heteroarilo, heterociclilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_1-C_6 alquilo, $(C_3-C_8$ cicloalqueno)- C_1-C_6 alquilo, $(C_3-C_8$ cicloalquil)- C_2-C_6 alqueno, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxiarilo, aril C_{1-6} alcoxi, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, SO_2R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , N_3 , SO_2R^{11} , COR^{11} , $SO_2N(R^{11})_2$, $SO_2NR^{11}COR^{11}$, $C\equiv N$, $C(O)OR^{11}$, $CON(R^{11})_2$, $CON(R^{11})OR^{11}$, $OCON(R^{11})_2$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}CON(R^{11})_2$, $NR^{11}COOR^{11}$ o $N(R^{11})_2$, donde

30 cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo, ariloxi, C_0 -alquil SO_2R^{11} , C_0 -alquil $COOR^{11}$, C_0 -alcoxiarilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, $-SO_2R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-CON(R^{11})OR^{11}$, $-OCON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COOR^{11}$ o $-N(R^{11})_2$;

35 R^2 es $-L_3-R^7$, donde

L_3 es un enlace y

R^7 es, halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-Z$ o $-Y-Z$, donde

Y es $-[C(R^{15})_2]_m-$ o C_3-C_6 cicloalquilo; y

40 Z es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, $-C(=S)N(R^{11})_2$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$ o $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$;

40 donde R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{7a} , donde

R^{7a} es halógeno, $-Z'$, $-Y'-Z'$ o $-X'-Y'-Z'$, donde

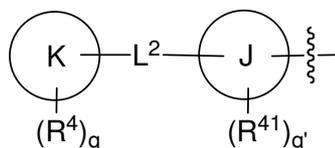
X' es $-O-$;

Y' es $-[C(R^{15})_2]_m-$ o C_3-C_6 cicloalquilo; y

45 Z' es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(=O)R^{11}$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$ o $-N(R^{11})S(=O)_2R^{11}$;

R^{21} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo; y

G es a un grupo de la fórmula



50 donde

J es arilo o heteroarilo;

K es arilo o heteroarilo;

55 cada R^4 y R^{41} son independientemente halógeno, ariloxi, aralquiloxi, ariloxialquilo, aril C_0-C_6 alquilcarboxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroariloxi, heterocicliloxi, $-G^1$, $-E-G^1$ o $-D-E-G^1$, donde

D es $-O-$;

E es $-[C(R^{15})_2]_m-$ o $-C_3-C_6$ cicloalquilo; y

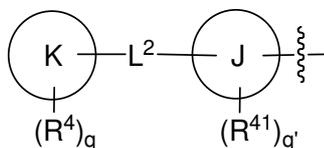
60 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-OCON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}COOR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$ o $-SR^{11}$,

L_2 es un enlace;

q es 1, 2 o 3; y
 q' es 0, 1, 2 o 3;
 cada R¹⁰ es independientemente -R¹¹, -C(=O)R¹¹, -CO₂R¹¹ o -SO₂R¹¹;
 cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, -C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, (C₃-C₈cicloalquil)C₁-
 5 C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquenil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo, C₃-C₈cicloalquilo, C₁-C₆haloalquilo,
 -N(R¹²)₂, arilo, -(C₁-C₆)alquilarilo, heteroarilo, (C₁-C₆)alquilheteroarilo, heterociclilo o -(C₁-C₆)alquilheterociclilo,
 donde cualquiera de los R¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o más radicales R¹²;
 cada R¹² es independientemente halógeno, C₀-C₆alquilN(R¹³)₂, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, (C₀-
 10 C₆alquil)C=O(OR¹³), C₀-C₆alquilOR¹³, C₀-C₆alquilCOR¹³, C₀-C₆alquilSO₂R¹³, C₀-C₆alquilCON(R¹³)₂, C₀-
 C₆alquilCONR¹³OR¹³, C₀-C₆alquilSO₂N(R¹³)₂, C₀-C₆alquilSR¹³, C₀-C₆haloalquilOR¹³, ariloxi, aralquiloxi,
 ariloxialquilo, C₀-alcoxiarilo, arilC₀₋₆alquilcarboxi, C₀-C₆alquilo, -NR¹³SO₂R¹³ u -OC₀₋₆alquilCOOR¹³;
 cada R¹³ es independientemente hidrógeno C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₁-
 C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquenil)-C₁-C₆alquilo o (C₃-C₈ cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo; y
 15 cada R¹⁴ es independientemente C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, halógeno, C₁-C₆haloalquilo, C₀-C₆alquilCON(R¹¹)₂,
 C₀-C₆alquilCONR¹¹OR¹¹, C₀-C₆alquilOR¹¹ o C₀-C₆alquilCOOR¹¹.

También se describe un compuesto según la fórmula Ila o I Ib, donde:

R¹ es -L₁-R⁵, donde
 20 L₁ es un enlace, -C₃-C₈cicloalquilo o L₅, donde
 cada L₅ es independientemente -[C(R¹⁵)₂]_m-, donde
 m es 0, 1, 2 o 3; y
 cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo o (C₁-C₆)haloalquilo; y
 R⁵ es arilo, heterociclilo, heteroarilo, -C o -B-C, donde
 25 B es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₆cicloalquilo; y
 C es -C₁-C₆alquilo o -C₁-C₆haloalquilo;
 donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, donde
 cada R^{5a} es independientemente halógeno, nitro, heteroarilo, heterociclilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, (C₃-
 30 C₈cicloalquil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquenil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo, arilo, arilalquilo,
 ariloxi, ariloxiarilo, arilC₁₋₆alcoxi, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, SO₂R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, N₃,
 SO₂R¹¹, COR¹¹, SO₂N(R¹¹)₂, SO₂NR¹¹COR¹¹, C≡N, C(O)OR¹¹, CON(R¹¹)₂, CON(R¹¹)OR¹¹, OCON(R¹¹)₂,
 NR¹¹COR¹¹, NR¹¹CON(R¹¹)₂, NR¹¹COOR¹¹ o N(R¹¹)₂, donde
 cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, C₁-
 35 C₆alquilo, ariloxi, C₀₋₆alquilSO₂R¹¹, C₀₋₆alquilCOOR¹¹, C₀₋₆alcoxiarilo, -C₁-C₆haloalquilo, -SO₂R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹,
 -N₃, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂NR¹¹COR¹¹, -C≡N, -C(O)OR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)OR¹¹,
 -OCON(R¹¹)₂, -NR¹¹COR¹¹, -NR¹¹CON(R¹¹)₂, -NR¹¹COOR¹¹ o -N(R¹¹)₂;
 R² es -L₃-R⁷, donde L₃ es un enlace y
 R⁷ es Z o -Y-Z, donde
 40 Y es -[C(R¹¹)₂]_m- o -C₃-C₆cicloalquilo; y
 Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹, -C(=S)N(R¹¹)₂, -CN,
 -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -OC(=O)-R¹¹ u -OC(=O)-N(R¹¹)₂;
 R²¹ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₆alquilo o C₁-C₆ haloalquilo; y
 G es a grupo de la fórmula



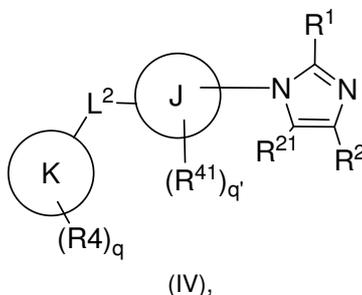
45 donde
 J es arilo o heteroarilo;
 K es arilo o heteroarilo;
 50 cada R⁴ y R⁴¹ son independientemente halógeno, heteroarilo, heterociclilo, -G¹, -E-G¹ o -D-E-G¹, donde
 D es -O-;
 E es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₆cicloalquilo; y
 G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, -COR¹¹, -COOR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -C≡N, -OR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹,
 -SO₂N(R¹¹)₂ o -SR¹¹;
 55 L₂ es un enlace;
 q es 1, 2 o 3, y
 q' es 0, 1, 2 o 3,
 cada R¹⁰ es independientemente -R¹¹, -C(=O)R¹¹, -CO₂R¹¹ o -SO₂R¹¹;
 cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, (C₃-C₈cicloalquil)C₁-
 60 C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquenil)-C₁-C₆alquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alquenilo, C₃-C₈cicloalquilo, C₁-C₆haloalquilo,
 -N(R¹²)₂, arilo, -(C₁-C₆)alquilarilo, heteroarilo, C₁-C₆alquilheteroarilo, heterociclilo o -(C₁-C₆)alquilheterociclilo,

donde cualquiera de los R^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más radicales R^{12} ;
 cada R^{12} es independientemente halógeno, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, $(C_0$ -
 C_6 alquil) $C=O(OR^{13})$, C_0 - C_6 alquil OR^{13} , C_0 - C_6 alquil COR^{13} , C_0 - C_6 alquil SO_2R^{13} , C_0 - C_6 alquil $CON(R^{13})_2$, C_0 -
 C_6 alquil $CONR^{13}OR^{13}$, C_0 - C_6 alquil $SO_2N(R^{13})_2$, C_0 - C_6 alquil SR^{13} , C_0 - C_6 haloalquil OR^{13} , ariloxi, aralquiloxi,
 5 ariloxialquilo, C_0 - C_6 alcoxiarilo, aril C_0 - C_6 alquilcarboxi, C_0 - C_6 alquilo, $-NR^{13}SO_2R^{13}$ u $-OC_0$ - C_6 alquil $COOR^{13}$;
 cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, $(C_3$ - C_8 cicloalquil)- C_1 -
 C_6 alquilo, $(C_3$ - C_8 cicloalquenil)- C_1 - C_6 alquilo o $(C_3$ - C_8 cicloalquil)- C_2 - C_6 alquenilo;
 cada R^{14} es independientemente C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_0 - C_6 alquil $CON(R^{11})_2$,
 C_0 - C_6 alquil $CONR^{11}OR^{11}$, C_0 - C_6 alquil OR^{11} o C_0 - C_6 alquil $COOR^{11}$.

También se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula IIa, IIb, IIc, y IId, donde R^1 es L_1 - R^5 ,
 donde L_1 es un enlace y R^2 , R^{21} , R^3 , R^5 y G son como se define para las fórmulas IIa-d; dichos compuestos son
 designados de aquí en adelante como fórmulas IIIa-d.

También se describe un compuesto según las fórmulas IIa-d, donde R^1 es L_1 - R^5 ,
 donde L_1 es un enlace y R^5 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} , y R^2 , R^{21} , R^3 y G son como se ha
 definido para las fórmulas IIa-d; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmulas IVa-d.

Además, se describe en el presente documento un compuesto de la fórmula IV



o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es como se ha definido para las
 fórmulas IVa-d y R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , J , K , L_2 , q y q' son como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

También se describe un compuesto según la fórmula IV, donde L_2 es un enlace.

También se describe un compuesto según la fórmula IV, donde K es fenilo.

También se describe un compuesto según la fórmula IV, donde L_2 es un enlace y K es fenilo.

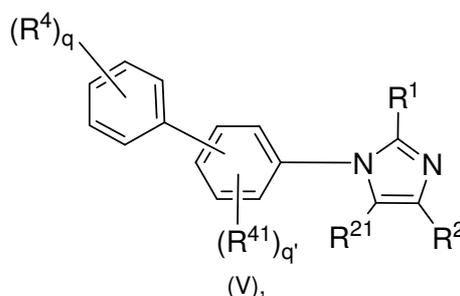
También se describe un compuesto según la fórmula IV, donde L_2 es un enlace y J es fenilo.

También se describe un compuesto según la fórmula IV, donde J es fenilo.

También se describe un compuesto según la fórmula IV, donde J es fenilo y K es fenilo.

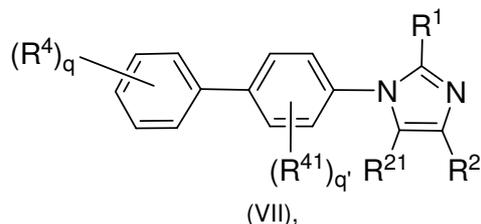
También se describe un compuesto según la fórmula IV, donde J es fenilo, K es fenilo y L_2 es un enlace.

También se describe un compuesto de fórmula V



o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es como se ha definido para las
 fórmulas IVa-d y R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , q y q' son como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

También se describe un compuesto de fórmula VII



5 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{21} es -H, -halógeno, $-C_1-C_6$ alquilo o $-C_1-C_6$ haloalquilo; R^1 es como se ha definido para las fórmulas IVa-d; y R^2 , R^4 , R^{41} , q y q' son como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

10 Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula VII, donde cada R^{41} es independientemente halógeno, $-G^1$, $-E-G^1$ o $-D-E-G^1$, donde
 D es -O-;
 E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$;
 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}COR^{11}$,
 15 $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$ o $-SO_2N(R^{11})_2$.

También se describe un compuesto según la fórmula VII, donde cada R^{41} es independientemente halógeno, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde
 E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$,
 20 donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno; y
 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo o halógeno;
 dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula VIIa.

También se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula VII, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde
 E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$ y
 25 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$ o $-SR^{11}$.

30 Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula VII, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, G^1 o $-E-G^1$, donde
 E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde
 cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y
 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$;
 35 dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula VIIb.

También se describe un compuesto según la fórmula VII, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es a enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-Z$ o $-Y-Z$, donde
 Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alqueno;
 40 Z es -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, $-C(=S)N(R^{11})_2$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$ u $-OC(=O)-N(R^{11})_2$.

También se describe un compuesto según la fórmula VII, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, $-Z$ o $-Y-Z$, donde
 Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alqueno,
 45 donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y
 Z es -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$;
 dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula VIIc.

50 Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula VIIa, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde
 cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno y
 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$;
 dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula VIId.

55 También se describe un compuesto según la fórmula VIIb, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, $-Z$ o $-Y-Z$, donde
 Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alqueno,
 donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y
 60 Z es -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$;

dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula VIIe.

También se describe un compuesto según la fórmula VIIc, donde cada R^{41} es independientemente halógeno, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde

- 5 E es $-[C(R^{15})_2]_m^-$,
 donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y
 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo o halógeno;
 dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula VIIf.

- 10 También se describe un compuesto según la fórmula VIId, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, $-Z$ o $-Y-Z$, donde

Y es $-[C(R^{15})_2]_m^-$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenoilo,

donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y

Z es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$,

- 15 dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula VIIf.

También se describe un compuesto según la fórmula VIIe, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, $-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$ o $-N(R^{11})_2$.

- 20 También se describe un compuesto según la fórmula VIIe, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, $-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$ o $-N(R^{11})_2$ y R^{21} es $-H$.

- 25 También se describe un compuesto según la fórmula VIIf, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

También se describe un compuesto según la fórmula VIIf, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo y R^{21} es $-H$.

- 30 También se describe un compuesto según la fórmula VII, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, $-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$ o $-N(R^{11})_2$.

- 35 También se describe un compuesto según la fórmula VII, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

También se describe un compuesto según la fórmula VII, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo y R^{21} es $-H$.

- 40 También se describe un compuesto según la fórmula VIIf, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

También se describe un compuesto según la fórmula VIIf, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo y R^{21} es $-H$.

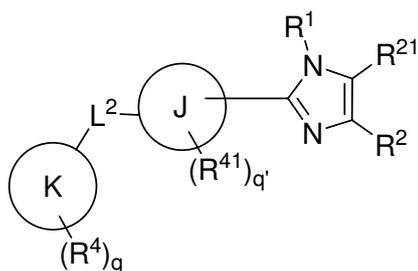
- 45 También se describe un compuesto según la fórmula VII, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_1-C_6$ alquilheterociclilo, $-C_1-C_6$ alquilheteroarilo, $-C_1-C_6$ alquilarilo, $-Z$, $-Y-Z$ o $-X-Y-Z$, donde X es $-O-$,

- 50 Y es $-[C(R^{15})_2]_m^-$, $-C_2-C_6$ alquenoilo o C_3-C_8 cicloalquilo y
 Z es $-H$, $-CN$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, $-OC(=O)-N(R^{11})$ o $-N(R^{11})COOR^{11}$.

- 55 También se describe un compuesto según la fórmula VII, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas VIIa-VIIg, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

- 60 También se describe un compuesto de fórmula VIII



(VIII),

5 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es como se ha definido para las fórmulas IVa-d y R², R²¹, R⁴, R⁴¹, J, K, L₂, q y q' son como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

También se describe un compuesto según la fórmula VIII donde K es fenilo o piridilo.

También se describe un compuesto según la fórmula VIII donde K es fenilo.

10

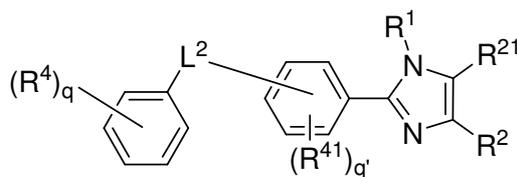
También se describe un compuesto según la fórmula VIII donde K es piridilo.

También se describe un compuesto según la fórmula VIII donde J es fenilo.

15

También se describe un compuesto según la fórmula VIII donde J es fenilo y K es fenilo.

También se describe un compuesto de fórmula IX



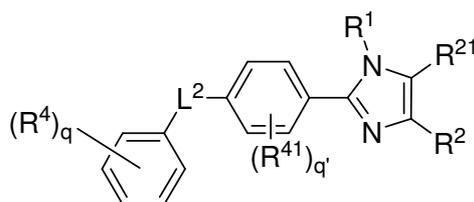
20

(IX),

o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es como se ha definido para las fórmulas IVa-d y R², R²¹, R⁴, R⁴¹, L₂, q y q' son como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

25

También se describe un compuesto de fórmula X



(X),

30 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es como se ha definido para las fórmulas IVa-d y R², R²¹, R⁴, R⁴¹, L₂, q y q' son como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

También se describe un compuesto según la fórmula X, donde L₂ es un enlace; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XI.

35

También se describe un compuesto según la fórmula XI, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -OR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -C≡N, -C(O)OR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -NR¹¹COR¹¹ o -N(R¹¹)₂.

40

También se describe un compuesto según la fórmula XI, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C₁-C₆alquilo o C₁-C₆ haloalquilo; dichos compuestos son designados e aquí en adelante como fórmula XIa.

También se describe un compuesto según la fórmula XI, donde R² es -L₃-R⁷, donde L₃ es un enlace; y

R^7 es hidrógeno, halógeno, nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -Z o -Y-Z, donde

Y es $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquilo o $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno;

Z es -H, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{N-OH})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, -CN, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{OR}^{11})$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{-R}^{11}$ u $-\text{OC}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^{11})_2$.

5

También se describe un compuesto según la fórmula XI, donde R^2 es $-\text{L}_3\text{-R}^7$, donde L_3 es un enlace y

R^7 es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde

Y es $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquilo o $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno;

donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, y

10 Z es -H, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{N-OH})\text{R}^{11}$ o $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XIb.

También se describe un compuesto según la fórmula XI, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{G}^1$ o $-\text{E-G}^1$, donde

15 E es $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$ y

G^1 es $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, halógeno, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CON}(\text{R}^{11})$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ o $-\text{SR}^{11}$.

También se describe un compuesto según la fórmula XI, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{G}^1$ o $-\text{E-G}^1$, donde

20 E es $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$, donde

cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

G^1 es $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, halógeno, $-\text{OR}^{11}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$.

También se describe un compuesto según la fórmula XIa, donde R^2 es $-\text{L}_3\text{-R}^7$, donde L_3 es un enlace y

R^7 es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde

Y es $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquilo o $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, y

25 Z es -H, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{N-OH})\text{R}^{11}$ o $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$;

30 dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XIc.

También se describe un compuesto según la fórmula XIb, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{G}^1$ o $-\text{E-G}^1$, donde

35 E es $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$, donde

cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

G^1 es $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, halógeno, $-\text{OR}^{11}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$.

También se describe un compuesto según la fórmula XIc, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{G}^1$ o $-\text{E-G}^1$, donde

40 E es $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$, donde

cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

G^1 es $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, halógeno, $-\text{OR}^{11}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$.

También se describe un compuesto según la fórmula XI, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilheterociclilo, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilheteroarilo, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilarilo, -Z, -Y-Z o -X-Y-Z, donde X es -O-;

45 Y es $-\text{C}(\text{R}^{15})_2]_{m^-}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquilo, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno o $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo; y

Z es -H, -CN, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, -CN, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{OR}^{11})$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{-R}^{11}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^{11})_2$ o $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{COOR}^{11}$.

50

También se describe un compuesto según la fórmula XI, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo o $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo.

También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas XIa-XIc, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo o $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo.

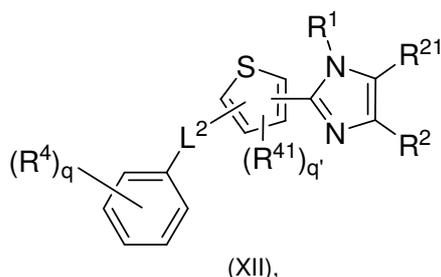
55

También se describe un compuesto según la fórmula VIII, donde J es tienilo.

También se describe un compuesto según la fórmula VIII, donde J es tienilo y K es fenilo.

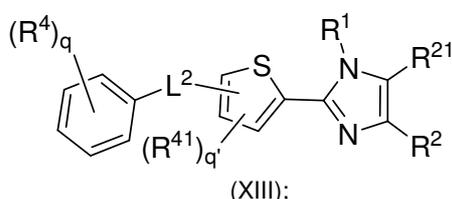
60

Se describe en el presente documento un compuesto de fórmula XII



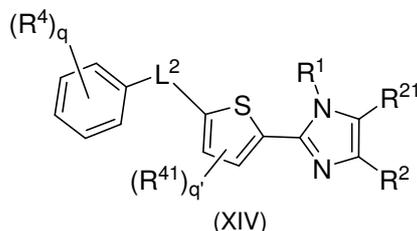
5 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es como se ha definido para las fórmulas IVa-d y R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L_2 , q y q' son como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

También se describe un compuesto de fórmula XIII



10 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es como se ha definido para las fórmulas IVa-d y R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L_2 , q y q' son como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

15 Se describe en el presente documento un compuesto de fórmula XIV



20 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es como se ha definido para la fórmula IVa-d y R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L_2 , q y q' son como se ha definido para la fórmula IIa-d.

También se describe un compuesto según la fórmula XIV, donde L_2 es un enlace; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XV.

25 También se describe un compuesto según la fórmula XV, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, $-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$ o $-N(R^{11})_2$.

30 También se describe un compuesto según la fórmula XV, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 haloalquilo; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XVa.

También se describe un compuesto según la fórmula XV, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-Z$ o $-Y-Z$, donde

35 Y es $-[C(R^{15})_2]_m^-$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenoilo;
Z es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, $-C(=S)N(R^{11})_2$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$ u $-OC(=O)-N(R^{11})_2$.

También se describe un compuesto según la fórmula XV, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, $-Z$ o $-Y-Z$, donde

40 Y es $-[C(R^{15})_2]_m^-$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenoilo,
donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y
Z es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$;
dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XVb.

45 También se describe un compuesto según la fórmula XV, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo,

heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde

E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$ y

G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$ o $-SR^{11}$.

5 También se describe un compuesto según la fórmula XV, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde

E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde

cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

10 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

También se describe un compuesto según la fórmula XVa, donde

R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y

R^7 es hidrógeno, halógeno, $-Z$ o $-Y-Z$, donde

15 Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alqueno, y

donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y

Z es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$;

dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XVd.

20 También se describe un compuesto según la fórmula XVb, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde

E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde

cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

25 También se describe un compuesto según la fórmula XVd, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde

E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde

cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

30 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

También se describe un compuesto según la fórmula XV, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_1-C_6$ alquilheterociclilo, $-C_1-C_6$ alquilheteroarilo, $-C_1-C_6$ alquilarilo, $-Z$, $-Y-Z$ o $-X-Y-Z$, donde

X es $-O-$;

35 Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-C_2-C_6$ alqueno o C_3-C_8 cicloalquilo; y

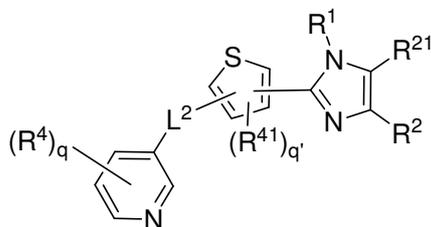
Z es $-H$, $-CN$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, $-OC(=O)-N(R^{11})_2$ o $-N(R^{11})COOR^{11}$.

40 También se describe un compuesto según la fórmula XV, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas XVa-XVd, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

45 También se describe un compuesto según la fórmula VIII, donde K es piridinilo.

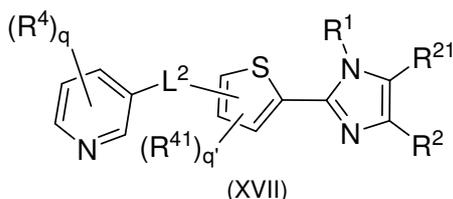
Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula XVI



50 (XVI)

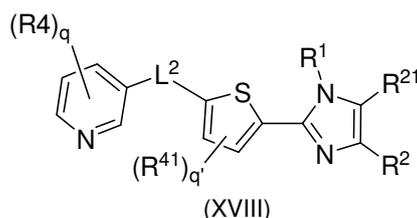
o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es como se ha definido para la fórmula IVa-d y R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L_2 , q y q' son como se ha definido para la fórmula IIa-d.

55 Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula XVII



5 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es como se ha definido para la fórmula IVa-d y R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L_2 , q y q' son como se ha definido para la fórmula IIa-d.

También se describe un compuesto según la fórmula XVIII



10 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es como se ha definido para la fórmula IVa-d y R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , L_2 , q y q' son como se ha definido para la fórmula II a-d.

15 También se describe un compuesto según la fórmula XVIII, donde L_2 es un enlace; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XIX.

20 También se describe un compuesto según la fórmula XIX, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, $-OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-C(O)OR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-NR^{11}COR^{11}$ o $-N(R^{11})_2$.

También se describe un compuesto según la fórmula XIX, donde cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 haloalquilo; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XIXa.

25 También se describe un compuesto según la fórmula XIX, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-Z$ o $-Y-Z$, donde Y es $-[C(R^{15})_2]_m^-$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenilo y Z es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$, $-C(=S)N(R^{11})_2$, $-CN$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$ u $-OC(=O)-N(R^{11})_2$.

30 También se describe un compuesto según la fórmula XIX, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, $-Z$ o $-Y-Z$, donde Y es $-[C(R^{15})_2]_m^-$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenilo, y donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y Z es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XIXb.

40 También se describe un compuesto según la fórmula XIX, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_m^-$ y G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$ o $-SR^{11}$.

45 También se describe un compuesto según la fórmula XIX, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_m^-$, donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

50 También se describe un compuesto según la fórmula XIXa, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, $-Z$ o $-Y-Z$, donde Y es $-[C(R^{15})_2]_m^-$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenilo, donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y Z es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$;
55 dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XIXd.

También se describe un compuesto según la fórmula XIXb, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

5 También se describe un compuesto según la fórmula XIXd, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

10 También se describe un compuesto según la fórmula XIX, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_1-C_6$ alquilheterociclilo, $-C_1-C_6$ alquilheteroarilo, $-C_1-C_6$ alquilarilo, $-Z$, $-Y-Z$ o $-X-Y-Z$, donde X es $-O-$;

15 Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-C_2-C_6$ alquenoilo o C_3-C_6 cicloalquilo y Z es $-H$, $-CN$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, $-OC(=O)-N(R^{11})_2$ o $-N(R^{11})COOR^{11}$.

20 También se describe un compuesto según la fórmula XIX, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

También se describe un compuesto según cualquiera de fórmulas XIXa-XIXd, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

25 También se describe un compuesto según la fórmula IIIa-d, donde R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} .

30 También se describe en el presente documento un compuesto según las fórmulas IIIa-d, donde R^1 es tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazidinilo, pirazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{5a} .

También se describe un compuesto según las fórmulas IIIa-d, donde R^1 es tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazidinilo, pirazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{5a} , y J es fenilo.

35 También se describe un compuesto según la fórmula IIIa-d, donde R^1 es tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazidinilo, pirazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{5a} , y K es fenilo.

40 También se describe un compuesto según la fórmula IIIa-d, donde R^1 es tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazidinilo, pirazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{5a} , J es fenilo y K es fenilo.

45 También se describe un compuesto según la fórmula IIIa-d, donde R^1 es tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazidinilo, pirazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{5a} , J es fenilo, K es fenilo y L_2 es un enlace.

También se describe un compuesto según la fórmula IIIa-d, donde R^1 es tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazidinilo, pirazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con al menos uno o más R^{5a} ,

50 J es fenilo, K es fenilo, L_2 es un enlace y R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, $-Z$ o $-Y-Z$, donde Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenoilo, donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y Z es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$.

También se describe un compuesto según la fórmula IIIa-d, donde R^1 es tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazidinilo, pirazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con al menos uno o más R^{5a} ,

60 J es fenilo, K es fenilo, L_2 es un enlace y cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

65 También se describe un compuesto según la fórmula IIIa-d, donde R^1 es tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo,

pirazidinilo, pirazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo,, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con al menos uno o más R^{5a},

J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace

y cada R⁴¹ es independientemente halógeno, -G¹ o -E-G¹, donde

5 E es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻,

donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno, y

G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo o halógeno.

10 También se describe un compuesto según la fórmula IIIa-d, donde R¹ es tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazidinilo, pirazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con al menos uno o más R^{5a},

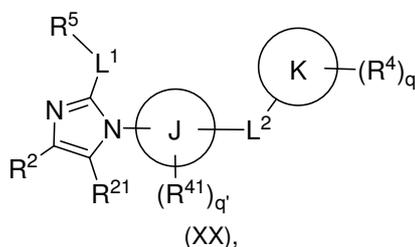
J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace

y R²¹ es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆alquilo o C₁-C₆haloalquilo.

15 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde L₁ is-[C(R¹⁵)₂]_m⁻ o -C₃-C₈cicloalquilo, donde m' es cualquiera de 1 a 3 y

cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo o (C₁-C₆)haloalquilo, y R², R²¹, R³, R⁵ y G son como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

20 También se describe un compuesto de fórmula XX



25 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde L₁ es-[C(R¹⁵)₂]_m⁻ o -C₃-C₈cicloalquilo, donde

m' es cualquiera de 1 a 3 y

cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo o (C₁-C₆)haloalquilo,

y R², R²¹, R⁴, R⁴¹, R⁵, L₂, J, K, q y q' are como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

30 También se describe un compuesto según la fórmula XX, donde J es fenilo.

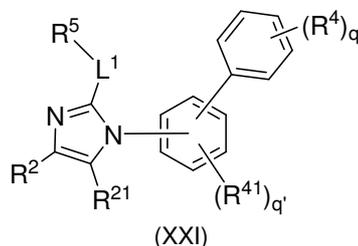
También se describe un compuesto según la fórmula XX, donde K es fenilo.

35 También se describe un compuesto según la fórmula XX, donde J es fenilo y K es fenilo.

También se describe un compuesto según la fórmula XX, donde J es fenilo, K es fenilo y L₂ es un enlace.

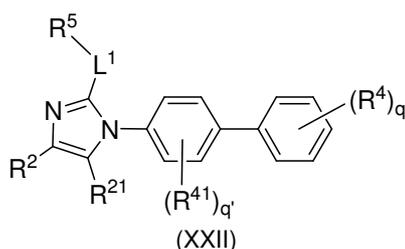
Se describe en el presente documento un compuesto de fórmula XXI

40



45 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde L₁ es como se ha definido en la fórmula XX y R², R²¹, R⁴, R⁴¹, R⁵, q y q' son como se ha definido para la fórmula IIa-d.

Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula XXII



5 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde L_1 es como se ha definido en la fórmula XX y R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , R^5 , q y q' son como se ha definido para la fórmula IIa-d.

También se describe un compuesto según la fórmula XXII, donde cada R^{15} es independientemente -H o $-(C_1-C_2)$ alquilo;
 10 m' es 1 o 2 y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} ;
 dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XXIII.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIII, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde
 15 Y es $-[C(R^{15})_2]_{m'}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenoilo,
 donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o (C_1-C_6) alquilo, y
 Z es -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIII, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m'}$, donde
 20 cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y
 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIII, donde cada R^{41} es independientemente halógeno, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde
 25 E es $-[C(R^{15})_2]_{m'}$,
 donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y
 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo o halógeno.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIII, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.
 30

También se describe un compuesto según la fórmula XXII, donde R^{15} es -H; m es 1, 2 o 3, y R^5 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} ;
 35 dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XXIV.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIV, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde
 40 Y es $-[C(R^{15})_2]_{m'}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenoilo,
 donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o (C_1-C_6) alquilo, y
 Z es -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIV, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m'}$, donde
 45 cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y
 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIV, donde cada R^{41} es independientemente halógeno, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde
 50 E es $-[C(R^{15})_2]_{m'}$,
 donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y
 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo o halógeno.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIV, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.
 55

También se describe un compuesto según la fórmula XXII, donde cada R^{15} es independientemente -H o $-(C_1-C_2)$ alquilo; m es 1, 2, 3 o 4, y R^5 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} ; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XXIVa.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIVa, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, $-Z$ o $-Y-Z$, donde

Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alqueno, y

donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y

Z es $-H$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIVa, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde

cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIVa, donde cada R^{41} es independientemente halógeno, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde

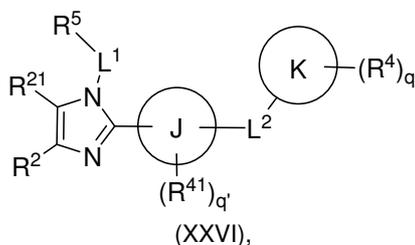
E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$,

donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo o halógeno.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIVa, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

Se describe en el presente documento un compuesto de fórmula XXVI



o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

L_1 es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$ o $-C_3-C_8$ cicloalquilo, donde

m' es cualquiera de 1 a 3 y

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6) alquilo, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o (C_1-C_6) haloalquilo,

y R^2 , R^{21} , R^4 , R^{41} , R^5 , L_2 , J , K , q y q' son como se ha definido para la fórmula IIa-d.

También se describe un compuesto según la fórmula XXVI, donde J es arilo.

También se describe un compuesto según la fórmula XXVI, donde J es fenilo.

También se describe un compuesto según la fórmula XXVI, donde J es heteroarilo; se hace referencia a dichos compuestos de aquí en adelante como compuestos de fórmula XXVIa.

También se describe un compuesto según la fórmula XXVIa, donde K es arilo.

También se describe un compuesto según la fórmula XXVIa, donde K es fenilo.

También se describe un compuesto según la fórmula XXVI, donde K es arilo.

También se describe un compuesto según la fórmula XXVI, donde K es heteroarilo; se hace referencia a dichos compuestos de aquí en adelante como compuestos de la fórmula XXVIb. También se describe un compuesto según la fórmula XXVIb donde J es arilo.

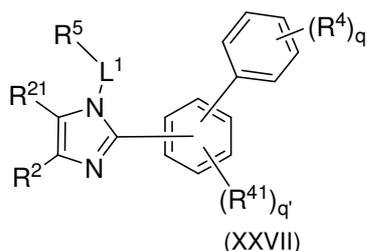
También se describe un compuesto según la fórmula XXVIb, donde J es fenilo.

También se describe un compuesto según la fórmula XXVI, donde K es fenilo.

También se describe un compuesto según la fórmula XXVI, donde J es fenilo y K es fenilo.

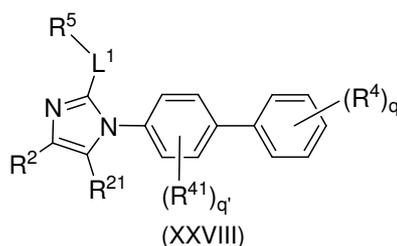
También se describe un compuesto según la fórmula XXVI, donde J es fenilo, K es fenilo y L_2 es un enlace.

Se describe en el presente documento un compuesto de fórmula XXVII



5 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde L₁ es como se ha definido en la fórmula XXVI y R², R²¹, R⁴, R⁴¹, R⁵, q y q' son como se ha definido para la fórmula IIa-d.

Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula XXVIII



10 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde L₁ es como se ha definido en la fórmula XXVI y R², R²¹, R⁴, R⁴¹, R⁵, q y q' are como se definen para la fórmula IIa-d.

15 También se describe un compuesto según la fórmula XXVIII, donde R² es -L₃-R⁷, donde L₃ es un enlace y R⁷ es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde Y es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻, -(C₃-C₆)cicloalquilo- o C₂-C₆alquenoilo, donde cada R¹⁵ es independientemente H, halógeno, -(C₃-C₆)cicloalquilo- o C₁-C₆alquilo, y Z es -H, halógeno, -OR¹¹, C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹ o -C(=S)N(R¹¹)₂.

20 También se describe un compuesto según la fórmula XXVIII, donde cada R⁴ es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -G¹ o -E-G¹, donde E es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻, donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno, y G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, halógeno, -OR¹¹ o -SO₂R¹¹.

25 También se describe un compuesto según la fórmula XXVIII, donde cada R⁴¹ es independientemente halógeno, -G¹ o -E-G¹, donde E es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻, donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno. y G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo o halógeno.

35 También se describe un compuesto según la fórmula XXVII, donde cada R¹⁵ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo o -(C₃-C₆)cicloalquilo; m' es 1 o 2 y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XXIX.

40 También se describe un compuesto según la fórmula XXIX, donde R² es -L₃-R⁷, donde L₃ es un enlace y R⁷ es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde Y es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻, -(C₃-C₆)cicloalquilo o C₂-C₆alquenoilo, donde cada R¹⁵ es independientemente H, halógeno, -(C₃-C₆)cicloalquilo o (C₁-C₆)alquilo, y Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹ o -C(=S)N(R¹¹)₂.

45 También se describe un compuesto según la fórmula XXIX, donde cada R⁴ es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -G¹ o -E-G¹, donde E es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻, donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno, y G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, halógeno, -OR¹¹ o -SO₂R¹¹.

50 También se describe un compuesto según la fórmula XXIX, donde cada R⁴¹ es independientemente halógeno, -G¹ o -E-G¹, donde E es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻, donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno, y G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo o halógeno.

También se describe un compuesto según la fórmula XXIX, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 haloalquilo.

5 También se describe un compuesto según la fórmula XXVIII, donde R^{15} es -H, m es 1, 2 o 3 y R^5 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} ; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XXX.

10 También se describe un compuesto según la fórmula XXX, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenoilo, donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o (C_1-C_6) alquilo, y Z es -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$.

15 También se describe un compuesto según la fórmula XXX, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

20 También se describe un compuesto según la fórmula XXX, donde cada R^{41} es independientemente halógeno, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo o halógeno.

25 También se describe un compuesto según la fórmula XXX, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 haloalquilo.

30 También se describe un compuesto según la fórmula XXVIII, donde cada R^{15} es independientemente -H o $-(C_1-C_2)$ alquilo; m es 1, 2, 3 o 4 y R^5 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} ; dichos compuestos son designados de aquí en adelante como fórmula XXXI.

35 También se describe un compuesto según la fórmula XXXI, donde R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o C_2-C_6 alquenoilo, donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno, $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o (C_1-C_6) alquilo, y Z es -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$.

40 También se describe un compuesto según la fórmula XXXI, donde cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

45 También se describe un compuesto según la fórmula XXXI, donde cada R^{41} es independientemente halógeno, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo o halógeno.

50 También se describe un compuesto según la fórmula, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 haloalquilo.

También se describe un compuesto según la fórmula XXII, donde cada R^{15} es independientemente -H o $-(C_1-C_2)$ alquilo, m' es 1 o 2 y R^5 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} .

55 También se describe un compuesto según la fórmula XXII, donde cada R^{15} es independientemente -H o $-(C_1-C_2)$ alquilo, m' es 1 o 2, R^5 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y R^2 es $-L_3-R^7$, donde L_3 es un enlace y R^7 es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$ o C_2-C_6 alquenoilo, donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y Z es -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$.

60 También se describe un compuesto según la fórmula XXII, donde cada R^{15} es independientemente -H o $-(C_1-C_2)$ alquilo; m' es 1 o 2; R^5 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} ; y

E es $-\text{[C(R}^{15}\text{)}_2\text{]}_m^-$ y

G^1 es $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalquilo}$, halógeno, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CON(R}^{11}\text{)}_2$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^{11}\text{)}_2$ o $-\text{SR}^{11}$.

5 También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es fenilo, K es fenilo, L_2 es un enlace, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R^{41} es independientemente halógeno, $-\text{G}^1$ o $-\text{E-G}^1$, donde

E es $-\text{[C(R}^{15}\text{)}_2\text{]}_m^-$,

donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

10 G^1 es $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalquilo}$ o halógeno.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es fenilo, K es fenilo, L_2 es un enlace, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y

R^2 es $-\text{L}_3\text{-R}^7$, donde

15 L_3 es un enlace y

R^7 es hidrógeno, halógeno, $-\text{Z}$ o $-\text{Y-Z}$, donde

Y es $-\text{[C(R}^{15}\text{)}_2\text{]}_m^-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cicloalquil-}$ o $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alqueno}$,

donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, y

20 Z es $-\text{H}$, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C(=O)R}^{11}$, $-\text{C(=O)OR}^{11}$, $-\text{C(=O)N(R}^{11}\text{)}_2$, $-\text{C(=N-OH)R}^{11}$ o $-\text{C(=S)N(R}^{11}\text{)}_2$.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es fenilo, K es fenilo, L_2 es un enlace, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R^{5a} es independientemente halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcoxi}$ o $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo.

25 También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es heteroarilo, K es arilo y L_2 es un enlace.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, K es fenilo y L_2 es un enlace.

30 También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, K es fenilo, L_2 es un enlace y R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} .

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, K es fenilo, L_2 es un enlace, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R^1 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{G}^1$ o $-\text{E-G}^1$, donde

E es $-\text{[C(R}^{15}\text{)}_2\text{]}_m^-$ y

35 G^1 es $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalquilo}$, halógeno, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CON(R}^{11}\text{)}_2$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^{11}\text{)}_2$ o $-\text{SR}^{11}$.

40 También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, K es fenilo, L_2 es un enlace, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R^{41} es independientemente halógeno, $-\text{G}^1$ o $-\text{E-G}^1$, donde

E es $-\text{[C(R}^{15}\text{)}_2\text{]}_m^-$,

45 donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

G^1 es $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalquilo}$ o halógeno.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, K es fenilo, L_2 es un enlace, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y R^2 es

50 $-\text{L}_3\text{-R}^7$, donde

L_3 es un enlace y

R^7 es hidrógeno, halógeno, $-\text{Z}$ o $-\text{Y-Z}$, donde

Y es $-\text{[C(R}^{15}\text{)}_2\text{]}_m^-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cicloalquilo-}$ o $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alqueno}$,

donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, y

55 Z es $-\text{H}$, halógeno, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{C(=O)R}^{11}$, $-\text{C(=O)OR}^{11}$, $-\text{C(=O)N(R}^{11}\text{)}_2$, $-\text{C(=N-OH)R}^{11}$ o $-\text{C(=S)N(R}^{11}\text{)}_2$.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, K es fenilo, L_2 es un enlace, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R^{5a} es independientemente halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcoxi}$ o $\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalquilo}$.

60 También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es heteroarilo, K es heteroarilo y L_2 es un enlace.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo; K es piridilo, pirimidilo o pirazinilo, y L_2 es un enlace.

65

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo; K es piridilo, pirimidilo o pirazinilo; L₂ es un enlace, y R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

5 También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo; K es piridilo, pirimidilo o pirazinilo; L₂ es un enlace; R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, y cada R⁴ es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -G¹ o -E-G¹, donde

E es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻ y

10 G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, halógeno, -COR¹¹, -COOR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -C≡N, -OR¹¹, -N(R¹¹)₂, -SO₂R¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂ o -SR¹¹.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo; K es piridilo, pirimidilo o pirazinilo; L₂ es un enlace; R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, y cada R⁴¹ es independientemente halógeno, -G¹ o -E-G¹, donde

15 E es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻,

donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno, y

G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo o halógeno.

Se describe en el presente documento un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo; K es piridilo, pirimidilo o pirazinilo; L₂ es un enlace; R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, y R² es -L₃-R⁷, donde

L₃ es un enlace y

R⁷ es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde

Y es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻, -(C₃-C₆)cicloalquilo- o C₂-C₆alqueno,

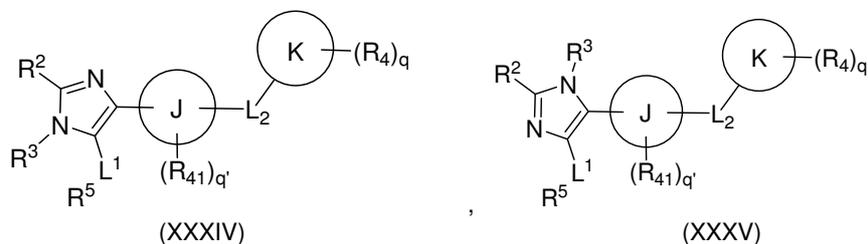
25 donde cada R¹⁵ es independientemente H, halógeno o (C₁-C₆)alquilo, y

Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹ o -C(=S)N(R¹¹)₂.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXII y XXXIII, donde J es tienilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo; K es piridilo, pirimidilo o pirazinilo; L₂ es un enlace; R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, y cada R^{5a} es independientemente halógeno, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi o C₁-C₆haloalquilo.

30

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV



o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R³ es hidrógeno, C₁-C₆alquilo o C₁-C₆haloalquilo y R¹, R², R⁴, R⁴¹, L₂, q y q' son como se ha definido para las fórmulas IIa-d.

40 También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es arilo, K es arilo y L₂ es un enlace.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo. K es fenilo y L₂ es un enlace.

45

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo y L₂ es un enlace; cada R¹⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo; m' es 1 o 2, y R⁵ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

50 También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo y L₂ es un enlace; cada R¹⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo; m' es 1 o 2; R⁵ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, y R² es -L₃-R⁷, donde

L₃ es un enlace y

R⁷ es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde

55 Y es -[C(R¹⁵)₂]_m⁻ o C₂-C₆alqueno,

donde cada R¹⁵ es independientemente H, halógeno o (C₁-C₆)alquilo, y

Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹ o -C(=S)N(R¹¹)₂.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo y L₂ es un

enlace; cada R^{15} es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo; m' es 1 o 2; R⁵ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, y cada R⁴ es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -G¹ o -E-G¹, donde E es -[C(R¹⁵)₂]_{m'}, donde

5 cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno, y G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, halógeno, -OR¹¹ o -SO₂R¹¹.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo y L₂ es un enlace; cada R¹⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo; m' es 1 o 2; R⁵ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, y cada R⁴¹ es independientemente halógeno, -G¹ o -E-G¹, donde

10 E es -[C(R¹⁵)₂]_{m'}, donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno, y G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo o halógeno.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace y cada R¹⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo; m' es 1 o 2, y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

15

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace, cada R¹⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo, m' es 1 o 2 y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R⁴ es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -G¹ o -E-G¹, donde

20 E es -[C(R¹⁵)₂]_{m'}, y G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, halógeno, -COR¹¹, -COOR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -C≡N, -OR¹¹, -N(R¹¹)₂, -SO₂R¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂ o -SR¹¹.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace, cada R¹⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo, m' es 1 o 2 y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R⁴¹ es independientemente halógeno, -G¹ o -E-G¹, donde

25 E es -[C(R¹⁵)₂]_{m'}, donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno, y G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo o halógeno.

30

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace, cada R¹⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo, m' es 1 o 2 y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y R² es -L₃-R⁷, donde L₃ es un enlace y R⁷ es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde

35 Y es -[C(R¹⁵)₂]_{m'}, -(C₃-C₆)cicloalquilo- o C₂-C₆alqueno, donde cada R¹⁵ es independientemente H, halógeno o (C₁-C₁)alquilo, y Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹ o -C(=S)N(R¹¹)₂.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace, cada R¹⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo, m' es 1 o 2 y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R^{5a} es independientemente halógeno, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi o C₁-C₆ haloalquilo.

40

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace, R¹⁵ es -H, m es 1, 2 o 3 y R⁵ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

45

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace, R¹⁵ es -H, m es 1, 2 o 3, R⁵ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R⁴ es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -G¹ o -E-G¹, donde

50 E es -[C(R¹⁵)₂]_{m'} y G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, halógeno, -COR¹¹, -COOR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -C≡N, -OR¹¹, -N(R¹¹)₂, -SO₂R¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂ o -SR¹¹.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace, R¹⁵ es -H, m es 1, 2 o 3, R⁵ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R⁴¹ es independientemente halógeno, -G¹ o -E-G¹, donde

55 E es -[C(R¹⁵)₂]_{m'}, donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno, y G¹ es -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo o halógeno.

60

También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo, L₂ es un enlace, R¹⁵ es -H, m es 1, 2 o 3, R⁵ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y R² es -L₃-R⁷, donde

65 L₃ es un enlace y R⁷ es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde Y es -[C(R¹⁵)₂]_{m'}, -(C₃-C₆)cicloalquilo- o C₂-C₆alqueno,

donde cada R^{15} es independientemente H, halógeno o (C_1-C_6) alquilo, y
 Z es -H, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=N-OH)R^{11}$ o $-C(=S)N(R^{11})_2$.

- 5 También se describe un compuesto según las fórmulas XXXIV y XXXV, donde J es fenilo, K es fenilo, L_2 es un enlace, R^{15} es -H, m es 1, 2 o 3, R^5 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y cada R^{5a} es independientemente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi o C_1-C_6 haloalquilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es arilo o heteroarilo.
- 10 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazoílo, pirazoílo, oxazoílo, tiazóílo, isoxazoílo, isotiazóílo, triazoílo, triazinilo, tetrazoílo o tetrazinilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo o furanilo.
- 15 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es fenilo, piridilo o tienilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es fenilo.
- 20 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es piridilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es tienilo.
- 25 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde K es arilo o heteroarilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde K es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazoílo, pirazoílo, oxazoílo, tiazóílo, isoxazoílo, isotiazóílo, triazoílo, triazinilo, tetrazoílo o tetrazinilo.
- 30 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde K es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo o furanilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde K es fenilo o piridilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde K es piridilo.
- 35 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde K es fenilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde L_2 es un enlace.
- 40 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es arilo o heteroarilo; y K es arilo o heteroarilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es arilo o heteroarilo; K es arilo o heteroarilo; y L_2 es un enlace.
- 45 Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula IIa-d, donde
 J es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazoílo, pirazoílo, oxazoílo, tiazóílo, isoxazoílo, isotiazóílo, triazoílo, triazinilo, tetrazoílo o tetrazinilo;
 K es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazoílo, pirazoílo, oxazoílo, tiazóílo, isoxazoílo, isotiazóílo, triazoílo, triazinilo, tetrazoílo o tetrazinilo, y
 L_2 es un enlace.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es fenilo, piridol, tienilo, pirrolilo o furanilo; K es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo o furanilo; y L_2 es un enlace.
- 55 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es fenilo, piridilo o tienilo; K es fenilo o piridilo; y L_2 es un enlace.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es fenilo; K es fenilo; y L_2 es un enlace.
- 60 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es piridilo; K es fenilo; y L_2 es un enlace.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es tienilo; K es fenilo; y L_2 es un enlace.
- También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es fenilo; K es piridilo; y L_2 es un enlace.
- 65 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es piridilo; K es piridilo; y L_2 es un enlace.

También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde J es tienilo; K es piridilo; y L₂ es un enlace.

También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde R⁵ es arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

5 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde R⁵ es arilo o heteroarilo, donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

10 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde R⁵ es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazoilo, pirazoilo, oxazoilo, tiazolo, isoxazoilo, isotiazolo, triazoilo, triazinilo, tetrazoilo o tetrazinilo donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

15 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde L₁ es un enlace; y R⁵ es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazoilo, pirazoilo, oxazoilo, tiazolo, isoxazoilo, isotiazolo, triazoilo, triazinilo, tetrazoilo o tetrazinilo, donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde L₁ es un enlace; y R⁵ es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo o furanilo, donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

20 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde L₁ es un enlace; y R⁵ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde L₁ es un enlace; y R⁵ es piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

25 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde L₁ es un enlace; y R⁵ es tienilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.

30 Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula IIa-d, donde R²¹ es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁-C₆alquilheterociclilo, -C₁-C₆alquilheteroarilo, -C₁-C₆alquilarilo, -Z, -Y-Z o -X-Y-Z, donde

X es -O-,

Y es -[C(R¹⁵)₂]_m-, C₂-C₆alquenilo o -C₃-C₈cicloalquilo y

35 Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -CN, -N₃, -SO₂R¹¹, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹), -OC(=O)-R¹¹, -OC(=O)-N(R¹¹)₂ o -N(R¹¹)COOR¹¹.

También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d donde R²¹ es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -C₁-C₆alquilo o -C₁-C₆haloalquilo.

40 También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d donde R³ es hidrógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁-C₆alquilheterociclilo, -C₁-C₆alquilheteroarilo, -C₁-C₆alquilarilo, -Z o -Y-Z, donde

Y es -[C(R¹⁵)₂]_m-, -C₂-C₆alquenilo o C₃-C₈cicloalquilo y

45 Z es -H, -CN, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -CN, -N₃, -SO₂R¹¹, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹), -OC(=O)-R¹¹, -OC(=O)-N(R¹¹)₂ o -N(R¹¹)COOR¹¹;

También se describe un compuesto según la fórmula IIa-d, donde R³ es hidrógeno, C₁-C₆alquilo o C₁-C₆haloalquilo.

También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXI donde R² es -L₃-R⁷, donde

50 L₃ es un enlace y

R⁷ es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde

Y es -[C(R¹⁵)₂]_m-, -(C₃-C₆)cicloalquilo o C₂-C₆alquenilo, donde cada R¹⁵ es independientemente H, halógeno o (C₁-C₆)alquilo, y Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹ o -C(=S)N(R¹¹)₂.

55 También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde R² es -L₃-R⁷, donde

L₃ es un enlace y

R⁷ es hidrógeno, halógeno o -[C(R¹⁵)₂]-Z, donde

cada R¹⁵ es independientemente H, halógeno o (C₁-C₂)alquilo, y

60 Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹ o -C(=S)N(R¹¹)₂, donde R¹¹ es -H o -(C₁-C₆)alquilo).

También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde R² es -halógeno, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂SO₂Me, -C(CH₃)₂OH o -C(CH₃)₂SO₂Me.

65 También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde R² es -halógeno, -CF₃, -CH₂OH o -C(CH₃)₂OH.

También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde R^2 es $-CF_3$ o $-C(CH_3)_2OH$.

5 También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde

cada R^4 es independientemente halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde

E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, donde

cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$.

10 También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde

cada R^4 es independientemente halógeno, $-CH_2-G^1$, $-C(H)(F)-G^1$ o $-CF_2-G^1$, donde

G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, $-F$, $-OR^{11}$ o $-SO_2R^{11}$,

15 donde R^{11} es $-H$ o $-C_1-C_6$ alquilo.

También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde cada R^4 es independientemente $-CH_3$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CH_2F$, $-OH$, $-OMe$, $-CH_2OH$ o $-SO_2(C_1-C_3$ alquilo).

20 También se describe un compuesto según cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde

cada R^{41} es independientemente halógeno, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde

E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$,

donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y

25 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo o halógeno.

También se describe un compuesto según las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde cada uno de R^{41} es independientemente halógeno, metilo o trifluorometilo.

30 Se describe en el presente documento un compuesto según las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_1-C_6$ alquilheterociclilo, $-C_1-C_6$ alquilheteroarilo, $-C_1-C_6$ alquilarilo, $-Z$, $-Y-Z$ o $-X-Y-Z$, donde

X es $-O-$;

Y es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$, $-C_2-C_6$ alqueno o C_3-C_8 cicloalquilo;

35 Z es $-H$, $-CN$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, $-OC(=O)-N(R^{11})_2$ o $-N(R^{11})COOR^{11}$.

También se describe un compuesto según las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, IV-XXIV, y XXVI-XXXV, donde R^{21} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo.

40 Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula IIa-d, donde R^1 es $-L_1-R^5$, donde

L_1 es un enlace, $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$ o $-C_3-C_8$ cicloalquilo- y

R^5 es fenilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos R^{5a} , donde cada R^{5a} es independientemente

45 $-$ halógeno, $-C_1-C_6$ alcoxi, $-C_1-C_6$ alquilo o $-C_1-C_6$ haloalquilo;

R^2 , R^{21} y R^3 son cada uno independientemente $-H$, $-[C(R^{15})_2]_{m^-}OH$, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno,

$-C(O)N(R^{11})_2$ o $-COOR^{11}$;

L_2 es un enlace;

J es fenilo, piridilo o tienilo;

K es fenilo o piridilo;

50 cada R^{41} es $-$ halógeno, $-C_1-C_6$ alquilo o C_1-C_6 haloalquilo, y

cada R^4 es $-$ halógeno, $-[C(R^{15})_2]_{m^-}OH$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-COOR^{11}$, $-C_1-C_6$ alquilo o $-C_1-C_6$ haloalquilo.

Se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula IVa-d, donde

55 R^1 es $-L_1-R^5$, donde

L_1 es un enlace, $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$ o $-C_3-C_8$ cicloalquilo-; y

R^5 es fenilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos R^{5a} , donde cada R^{5a} es independientemente

$-$ halógeno, $-C_1-C_6$ alcoxi, $-C_1-C_6$ alquilo o $-C_1-C_6$ haloalquilo;

60 R^2 , R^{21} , y R^3 son cada uno independientemente $-H$, $-[C(R^{15})_2]_{m^-}OH$, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo, halógeno,

$-C(O)N(R^{11})_2$ o $-COOR^{11}$;

L_2 es un enlace;

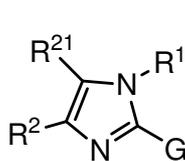
J es fenilo, piridilo o tienilo;

K es fenilo o piridilo;

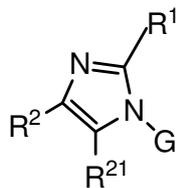
65 cada R^{41} es $-$ halógeno, $-C_1-C_6$ alquilo o C_1-C_6 haloalquilo, y

cada R^4 es $-$ halógeno, $-[C(R^{15})_2]_{m^-}OH$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-COOR^{11}$, $-C_1-C_6$ alquilo o $-C_1-C_6$ haloalquilo.

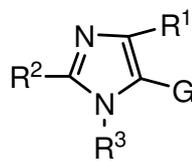
También se describen compuestos intermediarios según una de las fórmulas XXVa-d



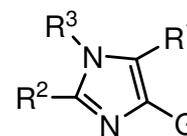
XXVa



XXVb



XXVc



XXVd

- 5 o una sal, isómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde, R¹ es -L₁-R⁵, donde
 L₁ es un a enlace, L₅, L₆, -L₅-L₆-L₅- o -L₆-L₅-L₆-, donde
 cada L₅ es independientemente -[C(R¹⁵)₂]_m-, donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, (C₁-
 C₆)alquilo o (C₁-C₆)haloalquilo, y
 10 cada L₆ es -CS-, -CO-, -SO₂-, -O-, -CON(R¹¹)-, -CONR¹¹N(R¹¹)-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)- o -C(=NN(R¹¹)₂)-, -arilo-,
 -C₃-C₈cicloalquilo-, -heteroarilo- o -heterociclilo-,
 donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo esta opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;
 o cada L₆ es independientemente C₂-C₆ aldiilo,
 donde la cadena de aldiilo esta eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-,
 15 -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-,
 -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂- o -SO₂N(R¹⁰)-; y
 R⁵ es arilo, heterociclilo, heteroarilo, -C o -B-C,
 donde
 B es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₈cicloalquilo- y
 20 C es halógeno, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, -SO₂R¹¹, -SR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂NR¹¹COR¹¹, -C≡N, -C(O)OR¹¹,
 -CON(R¹¹)₂ o -N(R¹¹)₂,
 donde R^{5a} esta opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}, donde
 cada R^{5a} es independientemente halógeno, nitro, heteroarilo, heterociclilo, C₂-C₆alquenoilo, C₂-C₆alquinoilo, C₃-
 C₈cicloalquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₁-C₆alquilo-, (C₃-C₈ cicloalquenoilo)-, C₁-C₆alquilo-, (C₃-C₈cicloalquilo)-C₂-
 25 C₆alquenoilo-, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxiarilo, arilC₁₋₆alcoxi, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, SO₂R¹¹, OR¹¹, SR¹¹,
 N₃, SO₂R¹¹, COR¹¹, SO₂N(R¹¹)₂, SO₂NR¹¹COR¹¹, C≡N, C(O)OR¹¹, CON(R¹¹)₂, CON(R¹¹)OR¹¹, OCON(R¹¹)₂,
 NR¹¹COR¹¹, NR¹¹CON(R¹¹)₂, NR¹¹COOR¹¹ o N(R¹¹)₂, donde
 cada R^{5a} esta opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, -C₁-C₆alquilo,
 ariloxi C₀₋₆alquilSO₂R¹¹, C₀₋₆alquilCOOR¹¹, C₀₋₆alcoxiarilo, C₁-C₆haloalquilo, -SO₂R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -N₃, -SO₂R¹¹, -
 30 COR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂NR¹¹COR¹¹, -C≡N, -C(O)OR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)OR¹¹, -OCON(R¹¹)₂, -NR¹¹COR¹¹, -
 NR¹¹CON(R¹¹)₂, -NR¹¹COOR¹¹ o -N(R¹¹)₂;
 R² y R²¹ son -L₃-R⁷, donde
 cada L₃ es independientemente un enlace o -(CH₂)_m-V¹-(CH₂)_n-, donde
 n es 0-6 y
 35 V¹ es -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-,
 -N(R¹⁰)CO₂-, -OCO-, -CO-, -CS-, -CONR¹⁰-, -C(=N-R¹¹)-, -C(=N-OR¹¹)-, -C[=N-N(R¹¹)₂], -CO₂-, -OC(=O)-,
 -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -SO₂N(R¹⁰)-, -NR¹⁰CONR¹⁰-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, C₃-C₆cicloalquilo o C₃-
 C₆ciclohaloalquilo;
 o cada L₃ es independientemente C₂-C₆aldiilo,
 40 donde la cadena de aldiilo esta eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-,
 -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-,
 -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂- o -SO₂N(R¹⁰)-; y
 cada R⁷ es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -Z, -Y-Z o -X-Y-Z, donde
 X es -O-;
 45 Y es -[C(R¹⁵)₂]_m- o C₂-C₆alquenoilo, -C₃-C₈cicloalquilo y
 Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹, -C(=S)N(R¹¹)₂, -CN, -
 S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹)-, -OC(=O)-R¹¹ o -OC(=O)-N(R¹¹)₂,
 donde R⁷ esta opcionalmente sustituido con uno o más R^{7a}, donde
 R^{7a} es halógeno, haloarilo, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, arilC₀₋₆alquilcarboxi, C(R¹¹)=C(R¹¹)-COOH, arilo,
 50 heteroarilo, heterociclilo, heterocicliloxi, heteroariloxi, -Z', -Y'-Z' o -X'-Y'-Z', donde
 X' es -O-;
 Y' es -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₈cicloalquilo; y
 Z' es -H, halógeno, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)₂R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(=O)R¹¹,
 -S(=O)₂N(R¹¹)C(=O)R¹¹, -CN, -S(=O)₂N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)N(R¹¹)₂, -C(=O)N(R¹¹)(OR¹¹)-, -OC(=O)-R¹¹, -OC(=O)-
 55 OR¹¹, -N(R¹¹)C(=O)-R¹¹, -N(R¹¹)S(O=)₂R¹¹,
 donde cada R^{7a} esta opcionalmente sustituido con uno o más R⁸,

donde cada R^8 es independientemente halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 haloalquil(OR^{11}), C_0 - C_6 alquil OR^{11} , C_0 - C_6 alquil $CON(R^{11})_2$, C_0 - C_6 alquil COR^{11} , C_0 - C_6 alquil $COOR^{11}$ o C_0 - C_6 alquil SOR^{11} , con la condición de que R^2 y R^{21} no sean simultáneamente hidrógeno;

R^3 es $-L-R^6$, donde

5 L es un enlace, $-X^3-(CH_2)_n-X^3-$, $-(CH_2)_m-X^3-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_{1+w}-Y^3-(CH_2)_w-$, donde

n es 0-6, cada w es independientemente 0-5 y

each X^3 es independientemente un enlace, $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^{10}$, $-C(=N)(R^{11})-$, $-C(=N-OR^{11})-$, $-C[=N-N(R^{11})_2]$, $-CO_2-$, $-SO_2-$ o $-SO_2N(R^{10})-$; e

10 Y^3 es $-O-$, $-S-$, $-NR^7-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-OCO-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-NR^{10}CONR^{10}$, $-N(R^{10})SO_2-$ o $-NR^{10}CSNR^{10}$;

o L es una cadena de C_{2-6} alidilo donde la cadena de alidilo esta eventualmente interrumpida por $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$ o $-SO_2N(R^{10})$; y

15 R^6 es C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, arilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-CN$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$ o $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo esta opcionalmente sustituido con uno o más R^{6a} , donde

cada R^{6a} es independientemente $-Z$, $-Y-Z$ o $-X-Y-Z$, donde

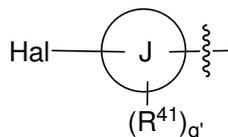
X es $-O-$;

Y es $-[C(R^{15})_2]_m-$, C_2 - C_6 alqueno, C_3 - C_8 cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde

20 el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo esta opcionalmente sustituido con al menos un grupo que es cada uno independientemente Z ;

Z es $-H$, $-CN$, halógeno, $-OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{11})_2$, $-C(=O)N(R^{11})N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(=O)N(R^{11})_2$, $-OC(=O)-OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})(OR^{11})$, $-OC(=O)-R^{11}$, $-OC(=O)-N(R^{11})_2$ o $-N(R^{11})COOR^{11}$; y

25 G es un grupo de la fórmula



donde

30 Hal es halógeno;

J es arilo o heteroarilo;

cada R^{41} es independientemente $-$ halógeno, nitro, $CR^{11}=CR^{11}COOR^{11}$, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, arilo C_0 - C_6 alquilcarboxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroariloxi, heterocicliloxi, $-G^1$, $-E-G^1$ o $-D-E-G^1$, donde

D es $-O-$,

35 E es $-[C(R^{15})_2]_m-$ o $-C_3$ - C_8 cicloalquilo y

G^1 es $-C_1$ - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 haloalquilo, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-OCON(R^{11})_2$, $-OCOOR^{11}$, $-N_3$, $-NR^{11}COR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}COOR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^{11}COR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$ o $-SR^{11}$;

donde cada R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{4a} ,

donde cada R^{4a} es independientemente halógeno, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, C_1 - C_6 alcoxialquilo, arilo C_0 - C_6 alquilcarboxi, $-G'$, $-E'-G'$ o $-D'-E'-G'$, donde

D' es $-O-$,

E' es $-[C(R^{15})_2]_m-$ o $-C_3$ - C_8 cicloalquilo y

G' es $-H$, $-$ halógeno, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-C\equiv N$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$ o $-SR^{11}$;

cada m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

45 q' es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^{10} es independientemente $-R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{11}$ o $-SO_2R^{11}$;

cada R^{11} es independientemente $-$ hidrógeno, $-C_1$ - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alqueno, C_2 - C_6 alquilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, $(C_3$ - C_8 cicloalquilo)- C_1 - C_6 alquilo-, $(C_3$ - C_8 cicloalqueno)- C_1 - C_6 alquilo-, $(C_3$ - C_8 cicloalquilo)- C_2 - C_6 alqueno-, $-C_1$ - C_6 haloalquilo, $-N(R^{12})_2$, arilo, $-(C_1$ - C_6)alquilarilo, heteroarilo, $(C_1$ - C_6)alquilheteroarilo, heterociclilo o $-(C_1$ - C_6)alquilheterociclilo,

donde cualquiera de los R^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más radicales R^{12} ;

cada R^{12} es independientemente halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, $(C_0$ - C_6 alquilo) $C=O(OR^{13})$, C_0 - C_6 alquil OR^{13} , C_0 - C_6 alquil COR^{13} , C_0 - C_6 alquil SO_2R^{13} , C_0 - C_6 alquil $CON(R^{13})_2$, C_0 - C_6 alquil $CONR^{13}OR^{13}$, C_0 - C_6 alquil $SO_2N(R^{13})_2$, C_0 - C_6 alquil SR^{13} , C_0 - C_6 haloalquil OR^{13} , ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, C_0 -alcoxialquilo, arilo C_0 -alquilcarboxi, $-C_0$ - C_6 alquil $N(R^{13})_2$, $-NR^{13}SO_2R^{13}$ o $-OC_0$ -alquil $COOR^{13}$;

55 cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alqueno, C_2 - C_6 alquilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, $(C_3$ - C_8 cicloalquil)- C_1 - C_6 alquilo-, $(C_3$ - C_8 cicloalqueno)- C_1 - C_6 alquilo- o $(C_3$ - C_8 cicloalquil)- C_2 - C_6 alqueno-; cada R^{14} es independientemente C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, halógeno, C_1 - C_6 haloalquilo, C_0 - C_6 alquil $CON(R^{11})_2$, C_0 - C_6 alquil $CONR^{11}OR^{11}$, C_0 - C_6 alquil OR^{11} o C_0 - C_6 alquil $COOR^{11}$.

60 También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde Hal es $-Cl$, $-Br$ o $-I$.

- También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde Hal es -Cl.
- También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde Hal es -Br.
- 5 También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde Hal es -I.
- También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde J es arilo o heteroarilo.
- 10 También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde J es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazoólo, pirazoólo, oxazoólo, tiazólo, isoxazoólo, isotiazólo, triazoólo, triazinilo, tetrazólo o tetrazinilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde J es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo o furanilo.
- 15 También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde J es fenilo, piridilo o tienilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde J es fenilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde J es piridilo.
- 20 También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde J es tienilo.
- También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde R⁵ es arilo, heterociclijo o heteroarilo, donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.
- 25 También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde R⁵ es arilo o heteroarilo, donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.
- También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde R⁵ es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazoólo, pirazoólo, oxazoólo, tiazólo, isoxazoólo, isotiazólo, triazoólo, triazinilo, tetrazólo o tetrazinilo donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.
- 30 También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde L₁ es un enlace.
- 35 También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde L₁ es un enlace; y R⁵ es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazoólo, pirazoólo, oxazoólo, tiazólo, isoxazoólo, isotiazólo, triazoólo, triazinilo, tetrazólo o tetrazinilo, donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.
- También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde L₁ es un enlace; y R⁵ es fenilo, piridilo, tienilo, pirrolilo o furanilo, donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.
- 40 También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde L₁ es un enlace; y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.
- 45 También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde L₁ es un enlace; y R⁵ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.
- También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde L₁ es un enlace; y R⁵ es tienilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a}.
- 50 Se describe en el presente documento un compuesto según las fórmulas XXVa-d, donde R² es -L₃-R⁷, donde L₃ es un enlace y R⁷ es hidrógeno, halógeno, -Z o -Y-Z, donde Y es -[C(R¹⁵)₂]_m, -(C₃-C₆)cicloalquilo o C₂-C₆alqueno, donde cada R¹⁵ es independientemente H, halógeno o (C₁-C₆)alquilo, y
- 55 Z es -H, halógeno, -OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=N-OH)R¹¹ o -C(=S)N(R¹¹)₂.
- Se describe en el presente documento un compuesto según las fórmulas XXVa-d, donde R² es -L₃-R⁷, donde L₃ es un enlace y R⁷ es hidrógeno, halógeno o -[C(R¹⁵)₂]-Z, donde cada R¹⁵ es independientemente H, halógeno o (C₁-C₂)alquilo y
- 60 Z es -H, halógeno, -OR^{11'}, -C(=O)R^{11'}, -C(=O)OR^{11'}, -C(=O)N(R^{11'})₂, -C(=N-OH)R^{11'} o -C(=S)N(R^{11'})₂, donde R^{11'} es -H o -(C₁-C₆)alquilo.
- También se describe un compuesto según las fórmulas XXVa-d, donde R² es -halógeno, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂SO₂Me, -C(CH₃)₂OH o -C(CH₃)₂SO₂Me.
- 65 También se describe un compuesto según las fórmulas XXVa-d, donde R² es -halógeno, -CF₃, -CH₂OH o -C(CH₃)₂OH.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXVa-d, donde R^2 es $-CF_3$ o $-C(CH_3)_2OH$.

También se describe un compuesto según las fórmulas XXVa-d, donde cada R^{41} es independientemente halógeno, $-G^1$ o $-E-G^1$, donde

- 5 E es $-[C(R^{15})_2]_{m^-}$,
donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno o halógeno, y
 G^1 es $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_6$ haloalquilo o halógeno.

- 10 También se describe un compuesto según las fórmulas XXVa-d, donde R^1 es L_1-R^5 , donde L_1 es un enlace y R^5 es fenilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos R^{5a} , donde
cada R^{5a} es independientemente -halógeno, $-CH_3$ o $-CF_3$;

R^2 es $-H$, $-C(R^{20})_2OH$, $-CH_3$, $-CF_3$ o halógeno, donde
cada R^{20} es independientemente $-H$, $-F$, $-CH_3$ o $-CF_3$;

- 15 J es fenilo, piridilo o tienilo; y
cada R^{41} es -halógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$ o $-CH_2CF_3$.

También se describe un compuesto según la fórmula XXVa-d, donde q' es 0 o 1; R^1 es L_1-R^5 , donde L_1 es un enlace;
y

- 20 R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{5a} , donde

cada R^{5a} es independientemente -halógeno, $-CH_3$ o $-CF_3$;

cada R^2 es $-H$, $-C(R^{20})_2OH$, $-CH_3$, $-CF_3$ o halógeno, donde

cada R^{20} es independientemente $-H$, $-F$, $-CH_3$ o $-CF_3$; y

R^{41} es -halógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$ o $-CH_2CF_3$.

- 25 También se describe un compuesto según las fórmulas XXVa-d, donde donde cada R^{41} es independientemente halógeno, metilo o trifluorometilo. También se describe un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R^{21} es hidrógeno.

- 30 Se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d o IV-XXXV o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 35 También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IV o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en un soporte farmacéuticamente aceptable.

También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula V o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 40 También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula VI o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en un soporte farmacéuticamente aceptable.

También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula VII o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 45 También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula IIa-d o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 50 Se describe en el presente documento un kit, que comprende un material de envasado y un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d o IV-XXXV o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectivo para modular la actividad de un receptor nuclear o para el tratamiento, prevención, inhibición o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por receptores nucleares.

- 55 También se describe un kit, que comprende un material de envasado y un compuesto de fórmula IIa-d o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectivo para modular la actividad de un receptor nuclear o para el tratamiento, prevención, inhibición o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por receptores nucleares.

- 60 También se describe un kit, que comprende un material de envasado y un compuesto de la fórmula IIa-d o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectivo para modular la actividad de un receptor nuclear o para el tratamiento, prevención, inhibición o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por receptores nucleares, que comprende además una etiqueta que indica que el compuesto de la fórmula IIa-d o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo es usado para modular la actividad de un receptor nuclear o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por receptores nucleares o enfermedades o trastornos en los cuales está implicada la actividad de los receptores nucleares.

- 65 Se describe en el presente documento un método para tratar, prevenir, inhibir o mejorar los síntomas de una

enfermedad o trastorno que está modulado o de algún otro modo resulta afectado por la actividad de los receptores nucleares o en el cual esté implicada la actividad de los receptores nucleares, consistente en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d o IV-XXXV.

5 También se describe un método para tratar, prevenir, inhibir o mejorar los síntomas de una enfermedad o trastorno que está modulado o de algún otro modo resulta afectado por la actividad de los receptores nucleares o en el cual esté implicada la actividad de los receptores nucleares, consistente en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la parte (A) de las fórmulas IIa-d.

10 Cuando se hace referencia en el presente documento a la parte (A) de las fórmulas IIa-d con respecto a métodos de utilización de los anteriores compuestos, tal como para el tratamiento, la prevención, la inhibición o la mejora de una enfermedad o para el uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad, se quiere decir que todos los compuestos definidos por la parte (A) quedan incluidos y no se han de considerar las condiciones de la parte (B) de las mismas fórmulas al determinar el alcance de los compuestos definidos para los usos descritos.

20 También se describe un método en el que la enfermedad o el trastorno es la hipercolesterolemia, la hiperlipoproteinemia, la hipertrigliceridemia, la lipodistrofia, la hiperglucemia, la diabetes mellitus, la dislipemia, la aterosclerosis, la enfermedad de los cálculos biliares, el acné vulgar, las afecciones cutáneas acneiformes, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la inflamación, los trastornos inmunológicos, los trastornos de los lípidos, la obesidad, afecciones caracterizadas por una función alterada de barrera epidérmica, afecciones debidas a una diferenciación alterada o a una proliferación excesiva de la epidermis o de las membranas mucosas, o los trastornos cardiovasculares.

25 Se describe en el presente documento un método para reducir los niveles de colesterol en un sujeto que lo necesite, que consiste en administrar una cantidad reductora efectiva del nivel de colesterol de un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d o IV-XXXV.

30 También se describe un método para reducir los niveles de colesterol en un sujeto que lo necesite, que consiste en administrar una cantidad reductora efectiva del nivel de colesterol de un compuesto según la parte (A) de las fórmulas IIa-d.

35 Se describe en el presente documento un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno que resulta afectado por los niveles de colesterol, triglicéridos o ácidos biliares, que consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d o IV-XXXV.

40 También se describe un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno que resulta afectado por los niveles de colesterol, triglicéridos o ácidos biliares, que consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la parte (A) de las fórmulas IIa-d.

45 Se describe en el presente documento un método para modular la actividad de los receptores nucleares, que consiste en poner en contacto el receptor nuclear con un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d o IV-XXXV.

50 También se describe un método para modular la actividad de los receptores nucleares, que consiste en poner en contacto el receptor nuclear con un compuesto según la parte (A) de las fórmulas IIa-d.

También se describe un método donde el receptor nuclear es un receptor nuclear huérfano.

También se describe un método donde el receptor nuclear es un receptor X hepático.

55 También se describe un método donde el receptor nuclear es un receptor X hepático, donde el receptor X hepático es LXR α o LXR β .

60 Se describe en el presente documento un método para modular el metabolismo del colesterol, que consiste en administrar una cantidad moduladora del metabolismo del colesterol efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d o IV-XXXV.

También se describe un método para modular el metabolismo de colesterol, que consiste en administrar una cantidad moduladora del metabolismo del colesterol efectiva de un compuesto según la parte (A) de las fórmulas IIa-d.

65 Se describe en el presente documento un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de hipocolesterolemia en un sujeto que lo necesite, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva

de un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d o IV-XXXV.

También se describe un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de hipocolesterolemia en un sujeto que lo necesite, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la parte (A) de las fórmulas IIa-d.

Se describe en el presente documento un método para incrementar el eflujo de colesterol desde las células de un sujeto, que consiste en administrar una cantidad incrementadora efectiva del eflujo de colesterol de un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d o IV-XXXV.

También se describe un método para incrementar el eflujo de colesterol desde las células de un sujeto, que consiste en administrar una cantidad incrementadora efectiva del eflujo de colesterol de un compuesto según la parte (A) de las fórmulas IIa-d.

Se describe en el presente documento un método para incrementar la expresión del casete de unión a ATP (ABC1) en las células de un sujeto, que consiste en administrar una cantidad incrementadora efectiva de la expresión de ABC1 de un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa-d, IIIa-d, IVa-d, XXVa-d o IV-XXXV.

En las siguientes realizaciones del primer aspecto, se entiende que se aplican las siguientes condiciones (los puntos (ii) y (iii) siguientes no forman parte de la invención):

(i) cuando L₂ es un enlace, tanto J como K no están ausentes;

(ii) si el compuesto se define por la fórmula IIaa, entonces

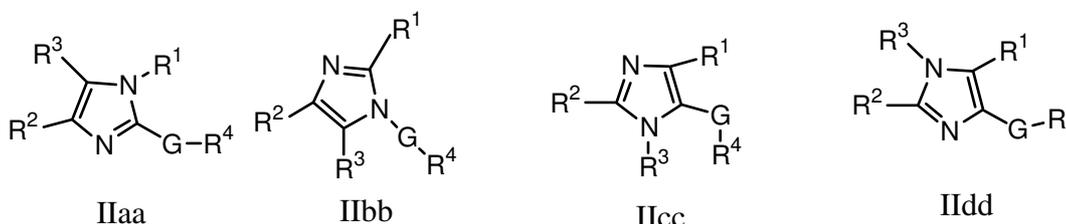
a. si J es fenilo y K es tienilo, furilo o tiazóilo y q es 0, entonces R¹ no es 4-(NH₂SO₂)fenilo, 4-(NH₂SO₂)-3-fluorofenilo, p-(CH₃SO₂)fenilo- o 4p-(CH₃SO₂)-3-fluorofenilo-; y

b. si R⁵ es piridilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{5a} y L₁ es un enlace, entonces G no es p-(NH₂SO₂)fenilo o p-(CH₃SO₂)fenilo-;

(iii) si el compuesto se define por la fórmula IIcc o IIdd, entonces G no es p-(NH₂SO₂)fenilo o p-(CH₃SO₂)fenilo;

(iv) el compuesto no es 1-(bifenil-4-il)-2,5-difenil-1H-imidazol.

Se describen en el presente documento compuestos representados por las fórmulas IIaa, IIbb, IIcc o IIdd:



como un isómero, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla recémica de estereoisómeros o un tautómero, o como una sal, profármaco, solvato o polimorfo de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Cada sustituyente R¹ es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en R⁵ y -L₁-R⁵.

También se describe que el sustituyente R¹ es R⁵; el R⁵ preferido es seleccionado entre el grupo consistente en un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o un heterociclilo o heteroarilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S; R⁵ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a}. R⁵ es preferiblemente tienilo, furanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo y fenilo.

Como ejemplos de grupos R^{5a}, se incluyen halógeno, C₁₋₆haloalquilo, hidroxilo, nitro, un grupo alifático C₁₋₆, C₁₋₆alcoxi, C₀₋₆alquilOR¹¹, OCOR¹¹, OCON(R¹¹)₂, NR¹¹COR¹¹, NR¹¹CON(R¹¹)₂, C₀₋₆alquilSO₂R¹¹, C₀₋₆alquilo SR¹¹, C₀₋₆alquilo SO₂N(R¹¹)₂; arilalquilo, ariloxiarilo, arilo C₁₋₆alcoxi, OC₁₋₆alquilCOR¹¹, OC₁₋₆alquilN(R¹¹)₂, C₀₋₆alquilN(R¹¹)₂, C₀₋₆alquilOR¹¹, C₀₋₆alquilN(R¹¹)₂, C₀₋₆alquilCOOR¹¹, C₀₋₆alquilCOON(R¹¹)₂, C₀₋₆alquilCON(R¹¹)₂; C₀₋₆alquilC≡N, OC₀₋₆alquilCOOR¹¹, C₀₋₆alquilOCON(R¹¹)₂ o C₁₋₆alquilOC₁₋₆alquilo. R^{5a} está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con SO₂R¹¹, C₀₋₆alcoxiarilo, un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o un heterociclilo o heteroarilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S. Preferiblemente, R^{5a} es Cl, Br, F, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₆alcoxi, OC₀₋₆alquilCOOR¹¹, NR¹¹COR¹¹, C₀₋₆alquilCON(R¹¹)₂, NO₂ y OC₁₋₆alquilCON(R¹¹)₂. Como ejemplos de R^{5a}, se incluyen OCH₂C(CH₃)₃, Cl, F, Br, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CH₃, CF₃, COOH, OCH₃, OH, NO₂, OCOCH(CH₃)₂, OCOC(CH₃)₃, NHCOCH₃, OCON(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCON(CH₂)₂CH₃, OCONHCH(CH₃)₂, O(CH₂)₂, CONH₂, O(CH)(CH₃)₂, C₁₋₆alquilo, OCH₂COOH, OCH₂COOC(CH₃)₃, O(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, OC(CH₃)₂COOC(CH₃)₃ u OCH₂CH₂OH. Más preferiblemente, R^{5a} es Cl, F o CF₃.

También se describe que el sustituyente R^1 es $-L_1-R^5$. Se selecciona el R^5 preferido entre el grupo consistente en un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o un heterociclilo o heteroarilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S; R^5 está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a} . Como ejemplos de R^5 preferido, se incluyen fenilo, piridinilo, oxazolilo, tienilo, tiazolilo, morfolinilo, furanilo, imidazolilo, piperazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo o piperidinilo, más preferentemente, oxazolilo, piridinilo, fenilo, furanilo, tienilo o tiazolilo.

También se describe que L_1 puede incluir un enlace directo, C_{1-6} alcoxi, carbonilo, SO_2 , CS, $CON(R^{11})_2$, $CONR^{11}OR^{11}$, $CONR^{11}N(R^{11})_2$, $-C(=NR^{11})-$, $-C(=NOR^{11})-$, $-C(=NN(R^{11})_2)-$, un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o un heteroarilo o heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S y que está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{14} . También se describe que L_1 es $-(CH_2)_m-V-(CH_2)_n-$ o $V-(CH_2)_n-V$; m es 0-6; n es 0-6; V es independientemente $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-CONR^{11}OR^{11}-$, $-CONR^{11}NR^{11}-$, $-CONR^{11}-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$, $-SO_2N(R^{10})-$, C_{3-6} cicloalquilo, $-NR^{10}CSNR^{10}-$, C_{3-6} halocicloalquilo o $-NR^{10}CONR^{10}-$. Un L_1 preferido es seleccionado entre el grupo consistente en CONH, C_{1-6} alidilo, CO, SO_2 , CH_2 , CH_2O , CH_2CH_2 , C=O, CONH, $CONHC(CH_3)_2$, $CONH(CH_2)_3OCH_2$, OCH_2CH_2 , OCH_2CO , $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y $CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$. Más preferiblemente, L_1 es seleccionado entre el grupo consistente en CH_2 , CH_2O , CH_2CH_2 , C=O, SO_2 , CONH, $CONHC(CH_3)_2$, $CONH(CH_2)_3OCH_2$, $CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, OCH_2 y OCH_2CH_2 . El R^5 preferido es seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, piridinilo, oxazolilo, tienilo, tiazolilo, furanilo, morfolinilo, imidazolilo, piperazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo y piperidinilo. Otro R^{5a} preferido incluye halógeno, haloalquilo, $OCH_2CON(CH_3)_2$, $OCH_2COOC(CH_3)_3$, $OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, OCH_2COOH , $OC(CH_3)_2COOC(CH_3)_2$, $OCON(CH_3)_2$, $CONHCH_3$, OCH_2CH_2OH , $CONHCH_2CH_2CH_3$ o $NHCOCH_3$.

También se describe que R^2 es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en R^7 y L_3-R^7 . Cada R^7 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilor 11 , C_{0-6} alquilocoor 11 , C_{0-6} alquilon $(R^{11})_2$, C_{0-6} alquilon $(R^{11})_2$, C_{0-6} alquilor 11 , C_{0-6} alquiloc $\equiv N$, C_{3-6} cicloalquiloc $\equiv N$, C_{0-6} alquilon $(R^{11})_2$, C_{0-6} alquilon $(R^{11})_2$, C_{0-6} alquilocor 11 , C_{0-6} alquilon $(R^{11})_2$, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquilor 11 , C_{0-6} alquilor 11 , un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o un heteroarilo y heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S; R^7 está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{7a} .

También se describe que R^2 es R^7 , seleccionado entre el grupo consistente en un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o un heteroarilo y heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S; R^7 está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{7a} .

Es un R^7 preferido fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, piridinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, naftilo, hidrógeno, CF_3 , C_{1-6} alquiloc $\equiv N$, CH_2OH , $COOCH_3$, $COON(R^{11})_2$ o $COOR^{11}$. Otros ejemplos de R^7 incluyen trifluorometilo, $CH_2C\equiv N$, $C(CH_3)_2C\equiv N$, $COOCH_3$, CH_2OH , $CONHCH_2CH_3$, $CONHOCH_2CH(OH)CH_2OH$, $CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, CH_2COOCH_3 , $CON(CH_3)_2$, $COOCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $OCOCH(CH_3)_2$, $OCH_2CON(CH_3)_2$, $CH_2CONHCH_2(CH_3)$, $C(CH_3)_2OH$, $COOH$, nitro, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquilor 11 , C_{3-6} cicloalquiloc $\equiv N$ o $COOCH(CH_3)_2$. Más preferiblemente, R^7 es CF_3 , $COOCH_3$, $COOH$ o $CONHCH_2CH_3$. Cuando R^7 es fenilo o piridinilo, el R^{7a} preferido es seleccionado entre el grupo consistente en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y C_{1-6} haloalquilo. Como ejemplos de R^{7a} , se incluyen halógeno, trifluorometilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $CH=CHCOOH$, CH_2COOH , OCH_2COOH , $ONHCH(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, OH , OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2OCOCH(CH_3)_2$, $ONHCH_3$, OCH_2CH_3 y $OCH(CH_3)_2$.

También se describe que R^2 es L_3-R^7 . Un L_3 preferido es independientemente seleccionado entre un enlace directo, $-CS-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-CONR^{11}-$, $-C(=NR^{11})-$, $-C(=NOR^{11})-$, $-C(=NN(R^{11})_2)-$; $(CH_2)_m-V_1-(CH_2)_n-$ o $-V_1-(CH_2)_n-V_1-$; m es 0-6; n es 0-6; V_1 es independientemente $-C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})_2C(R^{11})_2-$, $-C(R^{11})=C(R^{11})-$, $-C(R^{11})_2O-$, $-C(R^{11})_2NR^{11}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{11}-$, $-CR^{11}NR^{11}-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$, $-NR^{10}CONR^{10}-$, C_{3-6} cicloalquilo, $-NR^{10}CSNR^{10}-$, C_{3-6} halocicloalquilo o $-SO_2N(R^{10})-$. Más preferentemente, L_3 es CH_2 , CO, OCH_2 , CH_2OCH_2 , CONH, CH_2COH_2 , CH_2NHCH_2 , $CH_2NC(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_3)CH_2$, CH_2COCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2CH_2$, ciclohexamina o ciclopropanamina.

Cada R^{7a} es independientemente un halógeno, C_{1-6} alquilo, $CR^{11}=CR^{11}COOR^{11}$, C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alquilor 11 , C_{0-6} alquilocoor 11 , C_{0-6} alquilon $(R^{11})_2$, C_{0-6} alquilon $(R^{11})_2$, C_{0-6} alquilocor 11 , C_{0-6} alquilon $(R^{11})_2$; C_{0-6} alquilor 11 , $(C_{0-6}$ alquiloc $\equiv N$), $OCOR^{11}$, C_{1-6} haloalquilo, OC_{1-6} haloalquilo, haloarilo, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, C_{1-6} alcoxialquilo, aril C_{0-6} alquilocarboxi, $NR^{11}SO_2$, R^{11} , OC_{1-6} alquilo, OC_{0-6} alquilocoor 11 , C_{0-6} alcoxiheteroarilo, C_{0-6} alcoxiheterociclilo, C_{3-6} cicloalquilocoor 11 , C_{3-6} cicloalquilamina, un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o un heteroarilo o heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S. Los ejemplos de R^{7a} son seleccionados entre el grupo consistente en halógeno, trifluorometilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $CH=CHCOOH$, CH_2COOH , OCH_2COOH , $ONHCH(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, OH , OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2OCOCH(CH_3)_2$, $ONHCH_3$, OCH_2CH_3 y $OCH(CH_3)_2$.

Cada R^{7a} puede estar sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^8 . Cada R^8 es independientemente C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} haloalquilOR¹¹, C_{0-6} alquilOR¹¹, C_{0-6} alquilCON(R¹¹)₂, C_{0-6} alquilCOR¹¹, C_{0-6} alquilCOOR¹¹, NR¹¹COOR¹¹ o C_{0-6} alquilSO₂R¹¹.

5 Los ejemplos R^{7a} son seleccionados entre el grupo consistente en halógeno, trifluorometilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, CH=CHCOOH, CH₂COOH, OCH₂COOH, OCONHCH(CH₃)₂, NHCOCH₃, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂OCOCH(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCH₂CH₃ y OCH(CH₃)₂.

10 Cada R^3 es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en R^6 y -L- R^6 . También se describe que R^3 es R^6 y es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, C_{0-6} haloalquilOR¹¹, C_{0-6} alquilOR¹¹, C_{0-6} alquilCON(R¹¹)₂, OCON(R¹¹)₂, C_{0-6} alquilCOR¹¹, CONR¹¹OR¹¹, C_{0-6} alquilCOOR¹¹, un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o un heteroarilo o heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S. Cada R^6 puede estar sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{6a} . El R^6 preferido es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido.

15 Cada R^{6a} es independientemente halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, C_{0-6} haloalquilOR¹¹, CON(R¹¹)₂, CONR¹¹OR¹¹, C_{0-6} alquilCOOR¹¹, CR¹¹=CR¹¹COOR¹¹, C_{0-6} alquilOR¹¹, C_{0-6} alquilCOR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂R¹¹, C_{0-6} alquilOCOOR¹¹, C_{0-6} alquilNR¹¹OR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂NR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂N(R¹¹)₂; C_{0-6} alquilSR¹¹, (C₀₋₆alquil)C=O(OR¹¹), OCOR¹¹, OC₁₋₆haloalquilo, ariloxi, aralquiloxi, ariloxialquilo, C_{1-6} alcoxiarilo, arilC₀₋₆alquilcarboxi, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆alquilo, OC₀₋₆alquilCOOR¹¹, C_{0-6} alcoxiheteroarilo, C_{0-6} alcoxiheterociclilo o cicloalquilCOOR¹¹.

25 También se describe que R^3 es L- R^6 , L es independientemente seleccionado entre un enlace directo, -CO-, -CONH-, -CONR¹¹-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)-, -CS-, -C(=NN(R¹¹)₂)-, una cadena de C₂₋₆alidilo donde la cadena de alidilo está eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹⁰-, -OR¹⁰-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂- o -SO₂N(R¹⁰)-; -(CH₂)_m-V₀-(CH₂)_n- o -V₀-(CH₂)_n-V₀-; m es 0-6; n es 0-6; V₀ es independientemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -CR¹¹NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -OCO-, -COR¹¹-, -COOR¹¹-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -NR¹⁰CO₂-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, cicloC₃₋₆haloalquilo o -SO₂N(R¹⁰)-. Los ejemplos de L incluyen O, CH₂, CH₂O, CH₂CH₂, C=O, SO₂, CONH, CONHC(CH₃)₂, CONH(CH₂)₃OCH₂, CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂ o OCH₂CH₂.

35 Cada R^4 es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alquilo, CR¹¹=CR¹¹COOH, C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alquilOR¹¹, C_{0-6} alquilCOR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂R¹¹, C_{0-6} alquilOCOOR¹¹, C_{0-6} alquilNR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂NR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂N(R¹¹)₂, C_{0-6} alquilSR¹¹, (C₀₋₆alquil)C=O(OR¹¹), OVOR¹¹, halógeno, C_{1-6} haloalquilo, C_{0-6} alquilC≡N, OC₁₋₆haloalquilo, ariloxi, aralquiloxi, ariloxialquilo, C_{1-6} alcoxiarilo, arilC₀₋₆alquilCOOR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆alquilo, OC₀₋₆alquilCOOR¹¹, C_{0-6} alcoxiheteroarilo, C_{0-6} alcoxiheterociclilo, cicloalquilCOOR¹¹, un anillo aromático de 5-12 miembros o anillo no aromático de 5-12 miembros o heteroarilo o heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S. R^4 preferido es selecciona del grupo que consiste en OH, CN, C(CH₃)₂OH, SO₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C_{1-6} alquilo, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH, NHSO₂CH₃, F, Cl, Br, ciclobutan-COOH, OC(CH₃)₂COOH, CF₃, C(CH₃)₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂CH₂COOH, OCH₂COOCH₃, y COCH₃. Más preferentemente, R^4 es SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃ o SCH₃.

45 Cada R^4 está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{4a} . Cada R^{4a} es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alquilo, (C₁₋₆alquil)C=O(OR¹¹); C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alquilOR¹¹, C_{0-6} alquilCOR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂R¹¹, C_{0-6} alquilSO₂N(R¹¹)₂; C_{0-6} alquilSR¹¹, (C₀₋₆alquilo)C=O(OR¹¹), halógeno, C_{1-6} haloalquilo, ariloxi, aralquiloxi, ariloxialquilo, C_{1-6} alcoxiarilo, ariloC₀₋₆alquilCOOR¹¹, C_{0-6} alquilC≡N, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆alquilo o OC₀₋₆alquilCOOR¹¹.

50 Cada R^{10} es independientemente seleccionado entre R¹¹, C(=O)R¹¹, CO₂R¹¹, SO₂R¹¹.

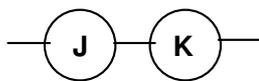
55 Cada R^{11} es independientemente seleccionado entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₈ sustituido o no sustituido, C_{1-6} haloalquilo, N(R¹²)₂, un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o heteroarilo o heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, S o O y que está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R¹².

60 Cada R^{12} es independientemente halógeno, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, (C₁₋₆alquil)C=O(OR¹³); C_{0-6} alquilCOR¹³, C_{0-6} alquilSO₂R¹³, C_{0-6} alquilCON(R¹³)₂, C_{0-6} alquilCONR¹³OR¹³, C_{0-6} alquilOR¹³, C_{0-6} alquilSO₂N(R¹³)₂, C_{0-6} alquilSR¹³, (C₀₋₆alquil)C=O(OR¹³), C_{0-6} haloalquilOR¹³, ariloxi, aralquiloxi, ariloxialquilo, C_{0-6} alcoxiarilo, arilC₀₋₆alquilcarboxi, C_{0-6} alquilNR¹³SO₂R¹³, OC₁₋₆alquilo o OC₁₋₆alquilCOOH.

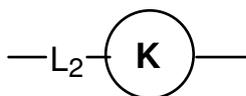
Cada R^{13} es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₈ sustituido o no sustituido.

65 Cada R^{14} es independientemente C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, C_{1-6} haloalquilo, C_{0-6} alquilCON(R¹¹)₂, C_{0-6} alquilCONR¹¹OR¹¹, C_{0-6} alquilOR¹¹ o C_{0-6} alquilCOOR¹¹.

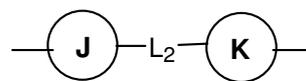
Se describe en el presente documento que G es independientemente G1, G2 o G3;



G1



G2



G3

5 Cada Anillo J o Anillo K puede estar independientemente ausente y ser el mismo o diferente, y es independientemente seleccionado entre un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o un heterociclilo o heteroarilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, S o O.

10 Cada Anillo J o Anillo K está independientemente opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R⁴. El Anillo J es de manera preferente un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros. Los ejemplos del Anillo J incluyen fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, bifenilo, naftilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo. Un Anillo J preferido es tienilo o fenilo. El Anillo J está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R⁴. Los sustituyentes del Anillo J adecuados designados como R⁴ incluyen metilsulfonilo o grupos C₁₋₆ alifáticos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
 15 CR¹¹=CR¹¹COOR¹¹, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₀₋₆alquilOR¹¹, C₁₋₆alquilCOR¹¹, C₀₋₆alquilSO₂R¹¹, C₀₋₆alquilOCOOR¹¹, C₀₋₆alquilCON(R¹¹)₂, OC₁₋₆alquilCON(R¹¹)₂, C₀₋₆alquilC≡N, C₀₋₆alquilNR¹¹COR¹¹, C₀₋₆alquilSO₂NR¹¹COR¹¹, C₀₋₆alquilSO₂N(R¹¹)₂, C₀₋₆alquilSR¹¹, (C₀₋₆alquilo)C=O(OR¹¹), OVOR¹¹, halógeno, C₁₋₆haloalquilo, OC₁₋₆haloalquilo, ariloxi, aralquiloxi, ariloxialquilo, C₁₋₆alcoxiarilo, ariloC₀₋₆alquilCOOR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆alquilo, OC₀₋₆alquilCOOR¹¹, C₀₋₆alcoxiheteroarilo, C₀₋₆alcoxiheterociclilo, cicloalquilCOOR¹¹, un anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros y un heteroarilo o heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S. Los ejemplos
 20 preferidos de R⁴ incluyen OH, CN, C(CH₃)₂OH, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂CH₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C₁₋₆alquilo, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH, NHSO₂CH₃, F, Cl, Br, C(CH₂CH₃)₂COOH, CH₂COOCH₃, C(CH₃)₂COOCH₃, CH₂CH₂COOH, CH=CHCOOH, OCH₂COOCH₃, COCH₃, OCH₃, COOC(CH₃)₃, ciclobutan-COOH, OC(CH₃)₂COOH, CH₂CH₃, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂COOCH₃, OCON(CH₂CH₃)₂, NHCOCH₃ o CF₃.

25 Los ejemplos del Anillo K incluyen fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, bifenilo, naftilo, piperidinilo, piperazinilo, isoxazolilo, pirimidinilo o imidazolilo. El Anillo K está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R⁴. Los sustituyentes adecuados del Anillo K designados como R⁴ incluyen metilsulfonilo o grupo alifático C₁₋₆ o sustituyentes del grupo que consiste en CR¹¹=CR¹¹COOR¹¹, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₀₋₆alquilOR¹¹, C₁₋₆alquilCOR¹¹, C₀₋₆alquilSO₂R¹¹, C₀₋₆alquilOCOOR¹¹, C₀₋₆alquilNR¹¹COR¹¹, C₀₋₆alquilSO₂NR¹¹COR¹¹, C₀₋₆alquilSO₂N(R¹¹)₂, C₀₋₆alquilSR¹¹, (C₀₋₆alquilo)C=O(OR¹¹), OVOR¹¹, halógeno, C₁₋₆haloalquilo, OC₁₋₆haloalquilo, C₀₋₆alquiloC≡N, ariloxi, aralquiloxi, ariloxialquilo, C₁₋₆alcoxiarilo, ariloC₀₋₆alquilcarboxi, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆alquilo, OC₀₋₆alquilCOOR¹¹, C₀₋₆alcoxiheteroarilo, C₀₋₆alcoxiheterociclilo, cicloalquilo COOR¹¹, un anillo aromático o anillo no aromático de 5-12 miembros y heteroarilo y heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S. De manera preferente, el Anillo K es fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, bifenilo, naftilo, piperidinilo, piperazinilo, isoxazolilo, pirimidinilo o imidazolilo. Cuando el Anillo K es un fenilo o piridinilo, de manera preferente está sustituido por metilsulfonilo.

40 Los ejemplos de grupos R⁴ preferidos incluyen OH, CN, C(CH₃)₂OH, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂CH₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C₁₋₆alquilo, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH, NHSO₂CH₃, F, Cl, Br, C(CH₂CH₃)₂COOH, CH₂COOCH₃, C(CH₃)₂COOCH₃, CH₂CH₂COOH, CH=CHCOOH, OCH₂COOCH₃, COCH₃, OCH₃, COOC(CH₃)₃, ciclobutan-COOH, OC(CH₃)₂COOH, CH₂CH₃, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂COOCH₃, OCON(CH₂CH₃)₂, NHCOCH₃ o CF₃.
 -L₂ es -(CH₂)_m-V₂-(CH₂)_n- o -V₂-(CH₂)_m-V₂; m es 0-6; n es 0-6; V₂ es independientemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -CON(R¹¹)-, -CON(R¹¹)O-, -CO-, -CO₂-, -OR¹¹N-, -OR¹¹COO-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -NR¹⁰CONR¹⁰-, C₃₋₆cicloalquilo, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, cicloC₃₋₆haloalquilo o -SO₂N(R¹⁰)-; cadena de C₀₋₆alidilo donde la cadena de alidilo está eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹¹)-, -CON(R¹¹)O-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, C₃₋₆cicloalquilo o -SO₂N(R¹⁰)-; anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros, heteroarilo o heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, S, u O que está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R⁹. De manera alternativa, L₂ es un enlace directo, -CS-, -C₁₋₆alquilo-, -C₁₋₆alcoxi-, -C₀₋₆alquilCOO-, -CH=CHCOO-, -C₀₋₆alquiloCONR¹¹-, -OC₀₋₆alquilCOO-, -C₀₋₆alquilSO₂-, -C₀₋₆alquiloN(R¹¹)-, -C₀₋₆alquilN(R¹¹)-, -C₀₋₆alquilCO-, -cicloalquilamina-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)-, -C(=NN(R¹¹)₂)-; anillo aromático o no aromático de 5-12 miembros o heteroarilo o heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, S u O que está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R⁹. Un L₂ preferido es seleccionado entre el grupo consistente en -CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂O-, -OCH₂COOCH₂-, -CONHCH₂-, y -C≡C-.

También se describe que G es G1, R¹ es R⁵ y R² es R⁷. Cuando G de las fórmulas Ilaa, IIbb, IIcc o IIdd es G1, también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

60 a) R¹ es fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo o

- imidazolilo; R⁵ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a};
- b) R^{5a} es halógeno, trifluorometilo, OCONHCH(CH₃)₂, NHCOCH₃, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂OCOCH(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCH₂CH₃ o OCH(CH₃)₂;
- 5 c) R² es trifluorometilo, COOCH₃, CH₂OH, CONHCH₂CH₃, CONHOCH₂CH(OH)CH₂OH, CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂CH₂OCH₃, CH₂COOCH₃, CON(CH₃)₂, COOCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂CH₂OCH₃, OCOCH(CH₃)₂, OCH₂CON(CH₃)₂, CH₂CONHCH₂(CH₃), C(CH₃)₂OH, COOH, nitro o COOCH(CH₃)₂;
- d) R³ es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido;
- e) El Anillo J es tienilo, tiazolilo, furanilo, piridinilo o fenilo;
- 10 a) El Anillo K es fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo; y
- b) R⁴ es OH, CN, C(CH₃)₂OH, SO₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, CH₃, SO₂NH₂, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, CF₃, OCF₃, CH₂CF₃, C₁₋₆alquilo, halógeno o CH₂COOH.

También se describe que G es G1, R¹ es R⁵ y R² es R⁷. Cuando G de las fórmulas IIaa, IIbb, IIcc o IIdd es G1, también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

- 15 a) R¹ es tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, piridinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo o fenilo; R⁵ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a};
- b) R^{5a} es halógeno, trifluorometilo, OCONH(CH₂)₂CH₃, OCONH(CH₂CH₃)₂, NHCOCH₃, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂OCOCH(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCH₂CH₃ o OCH(CH₃)₂;
- 20 c) R² es R⁷ independientemente seleccionado de CH₂C≡N, C(CH₃)₂C≡N, C₃₋₆cicloalquilC≡N, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, piridinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo o fenilo; R⁷ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{7a};
- d) R^{7a} es seleccionado entre el grupo consistente en halógeno, trifluorometilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, CH=CHCOOH, CH₂COOH, OCH₂COOH, OCONHCH(CH₃)₂, NHCOCH₃, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂OCOCH(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCH₂CH₃, y OCH(CH₃)₂;
- 25 e) R³ es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido;
- f) El Anillo J es tienilo, tiazolilo, furanilo, piridinilo o fenilo;
- g) El anillo K es fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo; y
- 30 h) R⁴ es OH, CN, C(CH₃)₂OH, CH=CHCOOH, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, SCH₃, OCH₃, C₁₋₆alquilo, CF₃, F, Cl o Br.

También se describe que G es G1, R¹ es L₁-R⁵ y R² es R⁷. Cuando G de las fórmulas IIaa, IIbb, IIcc o IIdd es G1, también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

- 35 a) R¹ es L₁-R⁵; R⁵ es fenilo, piridinilo, morfolinilo, oxazolilo, furanilo, tiazolilo o tienilo; R⁵ está opcionalmente sustituido con R^{5a};
- b) R^{5a} es halógeno o trifluorometilo;
- c) L₁ es CS, CH₂, CH₂O, CH₂CH₂, C=O, SO₂, CONH, CONHC(CH₃)₂, CONH(CH₂)₃OCH₂, OCH₂, OCH₂CO o OCH₂CH₂;
- 40 d) R² es trifluorometilo, CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂ o CONHCH₂CH₂CH₂OCH₃;
- e) R³ es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido con R^{6a};
- f) El Anillo J es tienilo, piridinilo, furanilo, tiazolilo o fenilo; El Anillo K es fenilo sustituido o piridinilo; y
- g) R⁴ es SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C₁₋₆alquilo, halógeno o CH₂COOH.

45 También se describe que G es G1, R¹ es R⁵ y R² es L₃-R⁷. Cuando G de las fórmulas IIaa, IIbb, IIcc o IIdd es G1, también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

- 50 a) R¹ es R⁵ seleccionado entre el grupo consistente en tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, piridinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo y fenilo; R⁵ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a};
- b) R^{5a} es OCH₂C(CH₃)₃, Cl, F, Br, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CH₃, CF₃, COOH, OCH₃, OH, NO₂, OCOCH(CH₃)₂, NHCOCH₃, OCONHCH(CH₃)₂, O(CH₂)₂, CONH₂, O(CH)(CH₃)₂, C₁₋₆alquilo, OCH₂COOH, OCH₂COOC(CH₃)₃, O(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, OCOC(CH₃)₃, OC(CH₂)₂COOH, OCONH(CH₃)₂, OCONCH₃, OCONHCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₂COOC(CH₃)₃ y O(CH₂)₂OH;
- 55 c) R² es L₃-R⁷; R⁷ es fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, imidazolilo, piperazinilo o piridinilo;
- d) L₃ es -CO-, -C₁₋₆alidil-, -CONH-, -CONR¹¹-, -CONR¹¹NR¹¹-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH₂CH₂-, -OCH₂-, -CH₂N(CH₃)₂-, -CH₂NHCH₂-, -CONR¹¹O-, -CH₂OCOCH₂-, -CH₃N(CH₃)(CH₂)-, -CH₂N(ciclopropan)CH₂-, -CH₂NC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂N(ciclohexan)CH₂-, -CH₂NCH(CH₃)₂CH₂-, -CH₂N(CF₃)(CH₂)₂-, -CH₂N(CH₃)(CH₂)₂OCOCH₂CH₂-, -CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂- o -CH₂N(CH₂C≡N)CH₂-, -CS-;
- 60 e) R^{7a} es seleccionado entre el grupo consistente en halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, CF₃, OCH₂CH₂COOH, CH₂COOH, COOCH₃, CH₂OH y OCH₃;
- f) R³ es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido con R^{6a};
- g) El Anillo J es tienilo, piridinilo, tiazolilo o fenilo;
- 65 h) El Anillo K es fenilo sustituido o piridinilo; y
- i) R⁴ es SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, SO₂NH₂, OCH₃, C₁₋₆alquilo, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH,

NHSO₂CH₃, F, Cl, Br, CF₃ o COCH₃.

También se describe que G es G1, R¹ es L₁-R⁵ y R² es L₃-R⁷. Cuando G de las fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc o Ildd es G1, también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

- 5 a) R⁵ es L₁-R⁵; R⁵ es seleccionado entre el grupo consistente en tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, piperazinilo, piperidinilo, oxazolilo, piridinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, imidazolilo y fenilo; R⁵ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a};
- b) R^{5a} es C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, COOH, halógeno o trifluorometilo;
- 10 c) L₁ es CS, CH₂, CH₂O, CH₂CH₂, OCH₂CH₂, OCH₂CO, C=O, SO₂, CONH, CONHC(CH₃)₂, CONH(CH₂)₃OCH₂ o CONHCH₂CHN(CH₃)₂;
- d) R² es L₃-R⁷; R⁷ es seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, CF₃, C₃₋₆cicloalquilC≡N, C₀₋₆alquilC≡N y COOCH₃; R⁷ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{7a};
- 15 e) L₃ es CH₂, CS, CH₂OCH₂, NG(CH₃)₂, CH₂NH(CH₂)₂, CONH, CO, CONR¹¹, OCH₂, CH₂N(CH₃)₂CH₂, CH₂OCOCH₂, CH₂CONHCH₂, CH₂CONHCH₂CH₂, cicloalquilamina, CH₂N(CH₃)CH₂ o CH₂NCH(CH₃)₂CH₂;
- f) R^{7a} es seleccionado entre el grupo consistente en halógeno, trifluorometilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, CH=CHCOOH, CH₂COOH, OCH₂COOH, OCONHCH(CH₃)₂, NHCOCH₃, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂OCOCH(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCH₂CH₃, CH₂N(CH₂)CH₂CF₃, y OCH(CH₃)₂;
- 20 g) R³ es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido con R^{6a};
- h) El Anillo J es tienilo, tiazolilo, piridinilo, furanilo o fenilo; El Anillo K es fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo; y
- i) R⁴ es SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C₁₋₆alquilo, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH, NHSO₂CH₃, F, Cl o Br.

25 También se describe que G es G2 y R¹ es R⁵ y R² es R⁷. Cuando G de las fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc o Ildd es G2, también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

- 30 a) R¹ es R⁵ seleccionado entre el grupo consistente en tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, piridinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, imidazolilo y fenilo; R⁵ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a};
- b) R² es R⁷ seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, CF₃, C₃₋₆cicloalquiloC≡N, C₀₋₆alquilC≡N, y COOCH₃; R⁷ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{7a};
- 35 c) R³ es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido;
- d) L₂ es seleccionado entre el grupo consistente en -CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂O-, -OCH₂COOCH₂-, -O-, C≡C-, -OCH₂CH₂-, y -CONHOCH₂CH(OH)CH₂O-, -CS-;
- e) El Anillo J o K es fenilo sustituido, bifenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, furanilo, tienilo o naftilo; y
- 40 f) R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en OH, CN, C(CH₃)₂OH, SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SO₂CH₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C₁₋₆alquilo, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH, NHSO₂CH₃, F, Cl, Br, C(CH₃)₂COOH, CH₂COOCH₃, C(CH₃)₂COOCH₃, CH₂CH₂COOH, OCH₂CON(R¹¹)₂, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, OCH₂COOH, OCH₂COOCH₃, CH₂OH, COCH₃, COOC(CH₃)₃, ciclobutan-COOH, OC(CH₃)₂COOH y CF₃.

45 También se describe que G es G2, R¹ es L₁-R⁵ y R² es R⁷. Cuando G de las fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc o Ildd es G2, también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

- a) R¹ es L₁-R⁵; R⁵ es fenilo sustituido o piridinilo;
- 50 b) R^{5a} es halógeno, trifluorometilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, nitro, C₁₋₆alcoxi o OCON(C₁₋₆alquilo)₂;
- c) L₁ es CH₂, CH₂O, CH₂CH₂, C=O, SO₂, CONH, CONHC(CH₃)₂, CONH(CH₂)₃OCH₂, CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂ o OCH₂CH₂, -CS-;
- d) R² es R⁷ es seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, CF₃, C₃₋₆cicloalquiloC≡N, C₀₋₆alquilC≡N o COOCH₃;
- 55 e) R³ es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido con R^{6a};
- f) El Anillo J o K es fenilo sustituido, tienilo, furanilo, piperazinilo, piperidinilo o piridinilo;
- g) L₂ es CONH, CONHCH₂, CH₂O, OCH₂COOCH₂, O, C≡C-, -CS-, OCH₂CH₂ o CONHOCH₂CH(OH)CH₂O; y
- h) R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en halógeno, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₆alquilCOOR¹¹ y metilsulfonilo.

60 También se describe que G es G2, R¹ es R⁵ y R² es L₃-R⁷. Cuando G de las fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc o Ildd es G2, también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

- a) R¹ es R⁵ seleccionado entre el grupo consistente en tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, piridinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo y fenilo; R⁵ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a};
- 65 b) R^{5a} es halógeno o trifluorometilo;
- c) R² es L₃-R⁷; R⁷ es seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo,

tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, fenilo, imidazolilo, isoxazol, pirimidinilo, CF_3 , C_{3-6} cicloalquilo $\text{C}\equiv\text{N}$, C_{0-6} alquilo $\text{C}\equiv\text{N}$ y COOCH_3 ; R^7 está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{7a} ;

d) L_3 es $-\text{CS}-$, CH_2 , CH_2OCH_2 , $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$, CH_2CN , CONH , CO o CONHCH_2 ;

e) R^3 es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido;

5 f) El Anillo J o K es fenilo sustituido, furanilo, tienilo, piridinilo, bifenilo o naftilo;

g) L_2 es CONH , CS , CONHCH_2 , CH_2O , $\text{OCH}_2\text{COOCH}_2$, OCH_2CH_2 o OCH_2 ; y

h) R^4 es SO_2CH_3 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, SCH_2CH_3 , CH_2COOH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$, NHSO_2CH_3 , F , Cl , Br , SCH_3 , OCH_3 , C_{1-6} alquilo, COOCH_2CO , OCH_3 , CH_2COOH , $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, ciclobutan- COOH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$, $\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$ y CF_3 .

10 También se describe que G es G_3 , R^1 es R^5 y R^2 es R^7 . Cuando G de las fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc o Ildd es G_3 , también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

15 a) R^1 es R^5 seleccionado entre el grupo consistente en tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, piridinilo, imidazolilo, isoxazol, pirimidinilo y fenilo; R^5 está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a} ;

b) R^2 es R^7 seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, imidazolilo, isoxazol, pirimidinilo, CF_3 , halógeno, C_{3-6} cicloalquilo $\text{C}\equiv\text{N}$, C_{0-6} alquilo $\text{C}\equiv\text{N}$ y COOCH_3 ; R^7 está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{7a} ;

20 c) R^3 es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido;

d) L_2 es seleccionado entre el grupo consistente en $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{COOCH}_2-$, $-\text{COOCH}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NHCON}-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCON}-$, y $-\text{SO}_2-$;

e) El Anillo J o K es fenilo sustituido, bifenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tienilo, pirimidinilo o naftilo;

25 f) R^4 es metilsulfonilo, halógeno, haloalquilo, CH_2COOH , OCH_2 -fenilo, CH_2COO -fenilo, OCH_2COOH o $\text{OCH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$; y

g) R^{5a} es $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Cl , F , Br , $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2CH_3 , CF_3 , COOH , OCH_3 , OH , NO_2 , $\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$, NHCOCH_3 , $\text{OCONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CONH_2 , $\text{O}(\text{CH})(\text{CH}_3)_2$, C_{1-6} alquilo, OCH_2COOH , $\text{OCH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{OC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $\text{OCONH}(\text{CH}_3)_2$, OCONCH_3 , $\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ y $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$.

30 También se describe que G es G_3 , R^1 es L_1-R^5 y R^2 es R^7 . Cuando G de las fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc o Ildd es G_3 , también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

35 a) R^1 es L_1-R^5 ; R^5 es fenilo o piridinilo sustituido;

b) R^{5a} es halógeno o trifluorometilo;

c) L_1 es CH_2 , CH_2O , CH_2CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, SO_2 , CONH , $\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2$, CS , $\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o OCH_2CH_2 ;

d) R^2 es halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} carboxialquilo o CF_3 ;

40 e) R^3 es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido con R^{6a} ;

f) El Anillo J o K es fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, piperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, imidazolilo o bifenilo; y

g) L_2 es CS , CONH , CONHCH_2 , CH_2O , $\text{OCH}_2\text{COOCH}_2$, OCH_2 o OCH_2CH_2 ;

h) R^4 es seleccionado entre el grupo consistente en halógeno, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alquil COOR^{11} y metilsulfonilo.

45 También se describe que G es G_3 , R^1 es R^5 y R^2 es L_3R^7 . Cuando G de las fórmulas Ilaa, Ilbb, Ilcc o Ildd es G_3 , también se describe un compuesto que tiene una o más características seleccionadas entre el grupo consistente en:

50 a) R^1 es seleccionado entre el grupo consistente en tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo y fenilo; R^5 está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a} ;

b) R^2 es L_3-R^7 ; R^7 es fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, imidazolilo, piperazinilo, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, CF_3 , C_{3-6} cicloalquilo $\text{C}\equiv\text{N}$, C_{0-6} alquilo $\text{C}\equiv\text{N}$ y COOCH_3 ; R^7 está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{7a} ;

55 c) L_3 es $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{C}_{1-6}$ alidil-, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONR}^{11}-$, $-\text{CONR}^{11}\text{NR}^{11}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CONR}^{11}\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_2-$, $-\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{ciclopropan})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{ciclohexan})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CF}_3)(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2-$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N})\text{CH}_2-$;

d) R^3 es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido;

60 e) El Anillo J o K es fenilo sustituido, furanilo, tienilo, piridinilo, bifenilo o naftilo; y

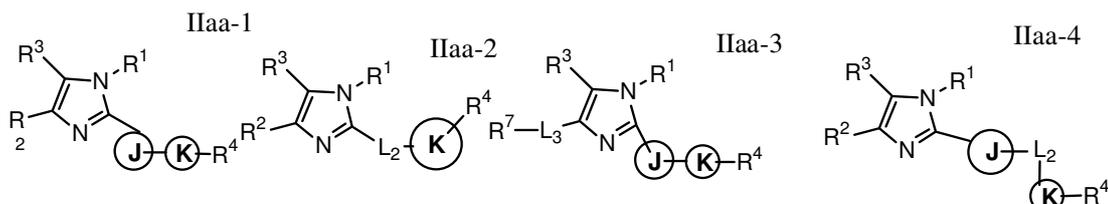
f) L_2 es CONH , CONHCH_2 , CH_2O , $\text{OCH}_2\text{COOCH}_2$, CS o CONHCH_2 ;

g) R^4 es SO_2CH_3 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, SCH_2CH_3 , SCH_3 , SO_2NH_2 , OCH_3 , C_{1-6} alquilo, CH_2COOH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$, NHSO_2CH_3 , F , Cl , Br , CF_3 o COCH_3 .

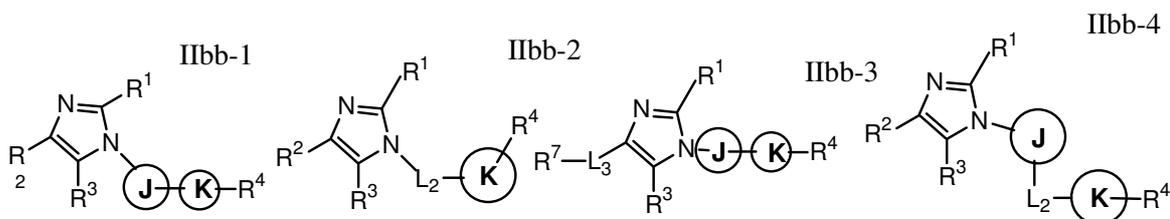
65 Se describe en el presente documento una composición que comprende un compuesto de la fórmula II o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable. Se

apreciará que los compuestos de la fórmula II en esta invención se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados de profármaco que son capaces de la conversión de regreso a los compuestos de origen *in vivo*. Los ejemplos de estos profármacos incluyen los derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tal como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo o ésteres de pivaloiloximetilo derivados de un grupo hidroxilo del compuesto o una porción de carbamoilo derivada de un grupo amino del compuesto. Adicionalmente, también se describen cualesquiera equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos antes descritos, similares a ésteres o carbamatos metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir los compuestos parentales descritos *in vivo*.

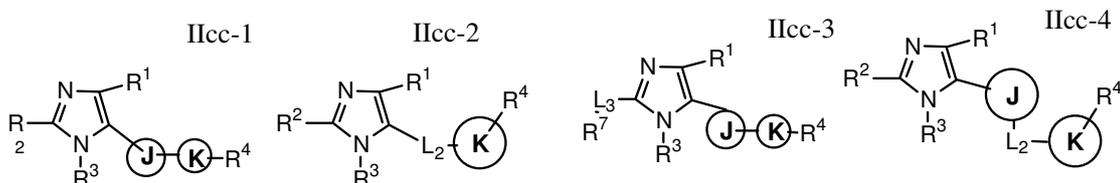
- 10 Se describen en el presente documento compuestos representados por las fórmulas IIaa-1, IIaa-2, IIaa-3 o IIaa-4 (IIaa):



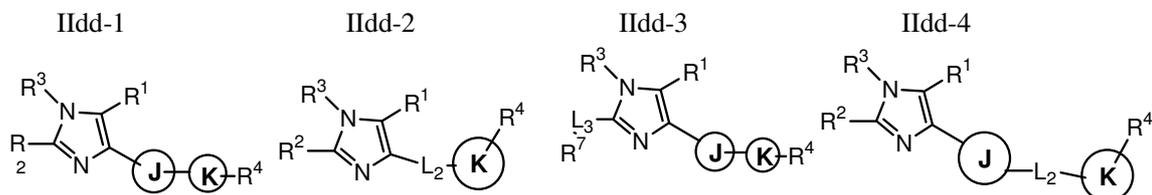
- 15 Se describen en el presente documento compuestos representados por las fórmulas IIbb-1, IIbb-2, IIbb-3 o IIbb-4 (IIbb):



- 20 Se describen en el presente documento compuestos representados por las fórmulas IIcc-1, IIcc-2, IIcc-3 o IIcc-4 (IIcc):



- 25 Se describen en el presente documento compuestos representados por las fórmulas IIdd-1, IIdd-2, IIdd-3 o IIdd-4 (IIdd):



- 30 De las anteriores fórmulas IIaa-IIdd, R¹ es R⁵ seleccionado entre el grupo consistente en tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, piridinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, imidazolilo y fenilo; R⁵ está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{5a}. R⁵ preferido es fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con R^{5a}.

- 35 R² es R⁷ seleccionado entre el grupo consistente en trifluorometilo, COOCH₃, CH₂OH, CONHCH₂CH₃, CONHOCH₂CH(OH)CH₂OH, CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂CH₂OCH₃, CH₂COOCH₃, CON(CH₃)₂, COOCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂CH₂OCH₃, OCOCH(CH₃)₂, OCH₂CON(CH₃)₂, CH₂CONHCH₂(CH₃), C(CH₃)₂OH, COOH, nitro o COOCH(CH₃)₂, CH₂C≡N, C(CH₃)₂C≡N, C₃₋₆cicloalquilC≡N, tienilo, furanilo, morfolinilo, tiazolilo, indolilo, oxazolilo, piridinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo y fenilo; R⁷ está opcionalmente sustituido en

una posición sustituible con uno o más radicales R^{7a}.

L₁ es independientemente seleccionado entre un enlace directo, -CO-, -CONH-, -CONR¹¹-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)-, -C(=NN(R¹¹)₂)-; cadena de C₂₋₆alidiliilo donde la cadena de alidiliilo está eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -OR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂- o -SO₂N(R¹⁰)-; -(CH₂)_m-V₀-(CH₂)_n- o -V₀-(CH₂)_n-V₀-; m es 0-6; n es 0-6; V₀ es independientemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -CR¹¹NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -OCO-, -COR¹¹-, -COOR¹¹-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -NR¹⁰COR¹⁰-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, cicloC₃₋₆haloalquilo o -SO₂N(R¹⁰)-; De manera más específica, L₁ es seleccionado entre el grupo consistente en -CONH-, -C₁₋₆alquilo-, -C₁₋₆alcoxi-, -CO-, -SO₂-, -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -C=O-, -CONH-, -CONHC(CH₃)₂-, -CONH(CH₂)₃OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂- y -CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂-.

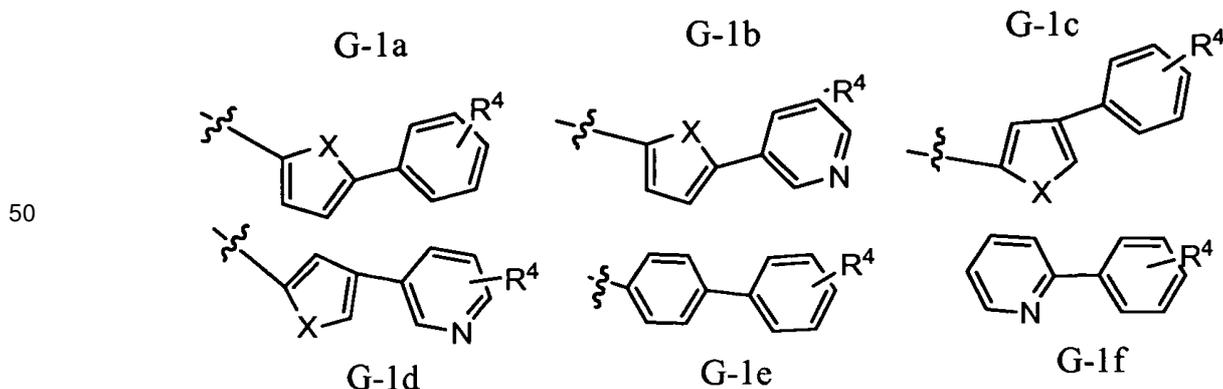
L₃ es independientemente seleccionado entre un enlace directo, -CO-, -CONH-, -CONR¹¹-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)-, -C(=NN(R¹¹)₂)-; cadena de C₂₋₆alidiliilo donde la cadena de alidiliilo está eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -OR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂- o -SO₂N(R¹⁰)-; -(CH₂)_m-V₀-(CH₂)_n- o -V₀-(CH₂)_n-V₀-; m es 0-6; n es 0-6; V₀ es independientemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -CR¹¹NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -OCO-, -COR¹¹-, -COOR¹¹-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -NR¹⁰COR¹⁰-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, cicloC₃₋₆haloalquilo o -SO₂N(R¹⁰)-. Más específicamente, L₃ es -CO-, -C₁₋₆alidiliil-, -CONH-, -CONR¹¹-, -CONR¹¹NR¹¹-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH₂CH₂-, -OCH₂-, -CH₂N(CH₃)₂-, -CH₂NHCH₂-, -CONR¹¹O-, -CH₂OCOCH₂-, -CH₃N(CH₃)(CH₂)-, -CH₂N(ciclopropan)CH₂-, -CH₂NC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂N(ciclohexan)CH₂-, -CH₂NCH(CH₃)₂CH₂-, -CH₂N(CF₃)(CH₂)₂-, -CH₂N(CH₃)(CH₂)CH₂OCOCH₂CH₂-, -CONHCH₂CH₂N(CH₃)₂- o -CH₂N(CH₂C=N)CH₂-.

R^{7a} es seleccionado entre el grupo consistente en halógeno, trifluorometilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, CH=CHCOOH, CH₂COOH, OCH₂COOH, OCONHCH(CH₃)₂, NHCOCH₃, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂OCOCH(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCH₂CH₃ u OCH(CH₃)₂.

L₂ es independientemente seleccionado entre un enlace directo, -CO-, -CONH-, -CONR¹¹-, -C(=NR¹¹)-, -C(=NOR¹¹)-, -C(=NN(R¹¹)₂)-; cadena de C₂₋₆alidiliilo donde la cadena de alidiliilo está eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -NR¹¹-, -OR¹¹-, -CON(R¹⁰)-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂- o -SO₂N(R¹⁰)-; -(CH₂)_m-V₀-(CH₂)_n- o -V₀-(CH₂)_n-V₀-; m es 0-6; n es 0-6; V₀ es independientemente -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -C(R¹¹)₂NR¹¹-, -C≡C-, -O-, -S-, -NR¹¹-, -CR¹¹NR¹¹-, -N(R¹⁰)CO-, -N(R¹⁰)CO₂-, -CON(R¹⁰)-, -OCO-, -COR¹¹-, -COOR¹¹-, -CO-, -CO₂-, -OC(=O)-, -OC(=O)N(R¹⁰)-, -SO₂-, -N(R¹⁰)SO₂-, -NR¹⁰COR¹⁰-, -NR¹⁰CSNR¹⁰-, cicloC₃₋₆haloalquilo o -SO₂N(R¹⁰)-. De manera más específica, L₂ es seleccionado entre el grupo consistente en -CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂O-, -OCH₂COOCH₂-, -O-, C≡C-, -OCH₂CH₂ y -CONHOCH₂CH(OH)CH₂O-.

R^{5a} es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en OCH₂C(CH₃)₃, Cl, F, Br, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CH₃, CF₃, COOH, OCH₃, OH, NO₂, OCOCH(CH₃)₂, OCOCH(CH₃)₃, NHCOCH₃, OCON(CH₃)₂, OCONHCH₃, OCON(CH₂)₂CH₃, OCONHCH(CH₃)₂, O(CH₂)₂, CONH₂, O(CH)(CH₃)₂, C₁₋₆alquilo, OCH₂COOH, OCH₂COOC(CH₃)₃, O(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, OC(CH₃)₂COOC(CH₃)₃ y OCH₂CH₂OH. R⁴ es seleccionado entre el grupo consistente en SO₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, SO₂NH₂, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C₁₋₆alquilo, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH, NHSO₂CH₃, F, Cl, Br, C(CH₃)₂COOH, CH₂COOCH₃, C(CH₃)₂COOCH₃, CH₂CH₂COOH, OCH₂COOCH₃, COCH₃, COOC(CH₃)₃, ciclobutan-COOH, OC(CH₃)₂COOH, COOCH₂CH₃, OCF₃ y CF₃.

Se describen en el presente documento compuestos como se ha descrito anteriormente, donde G es seleccionado entre el grupo consistente en:



De los compuestos anteriores, R es seleccionado entre el grupo consistente en cadena de C₀₋₆alidiliilo, donde la cadena de alidiliilo está eventualmente interrumpida por -C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)₂C(R¹¹)₂-, -C(R¹¹)=C(R¹¹)-, -C(R¹¹)₂O-, -

$C(R^{11})_2NR^{11-}$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})CO-$, $-N(R^{10})CO_2-$, $-CON(R^{10})-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)N(R^{10})-$, $-SO_2-$, $-N(R^{10})SO_2-$ o $-SO_2N(R^{10})-$.

5 Cada R^4 es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alquilo, $CR^{11}=CR^{11}COOR^{11}$, C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alquilOR¹¹, C_{0-6} alquilCOR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂R¹¹, C_{0-6} alquilOCOOR¹¹, C_{0-6} alquilNR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂NR¹¹COR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂N(R¹¹)₂, C_{0-6} alquilSR¹¹, $(C_{0-6}$ alquil)C=O(OR¹¹), OVOR¹¹, halógeno, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} haloalquilOR¹¹, OC_{1-6} haloalquilo, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, C_{1-6} alcoxiarilo, arilC₀₋₆alquilocarboxi, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆alquilo, OC₀₋₆alquilCOOR¹¹, C_{0-6} alquilC≡N, C_{0-6} alcoxiheteroarilo, C_{0-6} alcoxiheterociclilo, cicloalquilCOOR¹¹, un anillo aromático o anillo no aromático de 5-12 miembros o un heteroarilo o heterociclilo de 5-12 miembros que tiene uno o más heteroátomos N, O o S. El R^4 preferido es seleccionado entre el grupo consistente en SO₂CH₃, SO₂C(CH₃)₃, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃, SCH₃, OCH₃, C_{1-6} alquilo, CH₂COOH, C(CH₃)₂COOH, NHSO₂CH₃, F, Cl, Br, ciclobutano-COOH, OC(CH₃)₂COOH, CF₃, C(CH₃)₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂CH₂COOH, OCH₂COOCH₃ y COCH₃. Más preferiblemente, R^4 es SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SCH₂CH₃ o SCH₃.

15 X es seleccionado entre el grupo consistente en S, NR¹¹ y O.

Cada R^4 está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales R^{4a} . Cada R^{4a} es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alquilo, $(C_{1-6}$ alquilo)C=O(OR¹¹); C_{1-6} alcoxi, C_{0-6} alquilOR¹¹, C_{0-6} alquilCOR¹¹, C_{0-6} alquilSO₂R¹¹, C_{0-6} alquilSO₂N(R¹¹)₂; C_{0-6} alquilSR¹¹, $(C_{0-6}$ alquil)OC=O(OR¹¹), halógeno, C_{1-6} haloalquilo, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, C_{1-6} alcoxiarilo, arilC₀₋₆alquilocarboxi, NR¹¹SO₂R¹¹, OC₁₋₆alquilo, C_{0-6} alquilC≡N u OC₀₋₆alquilCOOR¹¹.

Definiciones

25 Las siguientes definiciones son aplicadas a los términos usados en el presente documento, a menos que se señale de manera expresa lo contrario. De este modo, por ejemplo, "alquilo" se define de aquí en adelante como poseedor de 1 a 12 átomos de carbono, pero un sustituyente definido como C_{1-6} alquilo se limita a un resto de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Todas las selecciones de cualquier variable relación a cualquiera de las estructuras o fórmulas generales en el presente documento se entiende que son apropiadas solo cuando dicha selección produzca una estructura química estable, como reconocerá un experto en la técnica.

35 Cuando se hace referencia a realizaciones particulares únicamente por la estructura, todos los grupos químicos por lo demás no nombrados que constituyen esa estructura son como se define en cada realización individual de esa estructura. De este modo, por ejemplo, cuando se dice "En otra realización, la invención proporciona el compuesto según cualquiera de las fórmulas I-a-d, donde K es fenilo o piridilo", se quiere decir que otra realización de la invención comprende cada realización de cualquiera de las fórmulas I-a-d descritas en la memoria descriptiva donde K es fenilo o piridilo y todos los demás restos son como se define en las realizaciones particulares.

40 Por razones de simplicidad, se definen los restos químicos y se hace referencia a ellos en todo lugar primariamente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). Sin embargo, estos términos también se usan para llevar restos multivalentes correspondientes bajo las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, en tanto que un resto "alquilo" se refiere en general a un radical monovalente (por ejemplo, CH₃-CH₂-), en ciertas circunstancias, un resto de enlace divalente puede ser "alquilo," caso en el cual los expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, -CH₀-CH₂-), que es equivalente al término "alquilenos." (De manera similar, las circunstancias en las cuales se requiere un resto divalente se señala que es "arilo", los expertos en la técnica entenderán que el término "arilo," se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Todos los átomos se entiende que tienen su número normal de valencias para la formación del enlace (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O y 2, 4 o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). En una ocasión que se pueda definir un resto, por ejemplo, como (A)_a-B-, donde a es 0 o 1. En estos casos, cuando a es 0, el resto es B- y cuando a es 1 el resto es A-B-. De manera similar, C_{0-6} alquilOR¹¹ incluye tanto -OR¹¹ como C_{1-6} -OR¹¹ y $-[C(R^{15})_2]_m-$ es un enlace cuando m es 0. En los casos cuando un resto es un radical divalente, no hay limitación implícita en la ubicación de lo dos enlaces que conectan al radical de enlace a sus unidades químicas de soporte. Por ejemplo, para un radical ciclohexilo divalente, el ciclohexilo se puede conectar ya sea a través de dos enlaces químicos separados a dos átomos de carbono distintos dentro del anillo; o los dos enlaces se pueden conectar al mismo átomo de carbono en el anillo. En un ejemplo ilustrativo, si un radical ciclopropilo divalente se conecta a dos anillos fenilo conjuntamente, esta definición abarca unidades tanto 1,2-difenilciclopropilo y 1,1-difenilciclopropilo.

60 Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que se marque claramente en el contexto lo contrario. Por ejemplo, "un compuesto" se refiere a uno o más de estos compuestos, en tanto que "la enzima" incluye una enzima particular así como otros miembros de la familia y equivalentes de la misma como se conoce para los expertos en la técnica. Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado.

65

El término “ausente” como se usa en el presente documento significa que el grupo se reemplaza por un enlace sencillo. Si el reemplazo del grupo con un enlace da por resultado dos restos conectados definidos ambas como enlaces, entonces los grupos -enlace-enlace- se entiende que se reducen a un enlace sencillo.

5 El término “interrumpido por” como se usa en el presente documento significa que el grupo especificado se inserta en cualquier punto dentro de la cadena específica, pero no en los extremos. Por ejemplo, si una cadena de C₃-alquilo, como se define en el presente documento, se interrumpe por -O-, entonces se abarcarán los siguientes grupos: -CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂-, -CH(CH₃)-O-CH₂- y -CH₂-O-CH(CH₃)-

10 Los términos “alifático” y “grupo alifático” como se usa en el presente documento significan radicales hidrocarburos de C₁-C₁₂ (a menos que se señala de otro modo), de cadena recta, ramificados o cíclicos que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación pero que no son aromáticas. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos tal como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

15 Los términos “alquilo”, “alcoxi”, hidroxialquilo”, “alcoxialquilo” y “alcoxycarbonilo” usados solos o como parte de un resto más grande incluyen cadenas tanto rectas como ramificadas que contienen de uno a doce átomos de carbono.

20 Los términos “alquenilo” y “alquinilo” usados solos o como parte de un resto más grande incluyen cadenas tanto rectas como ramificadas que contienen de dos a doce átomos de carbono.

El término “alcoxi” se refiere a un radical -O-alquilo, donde alquilo se define en el presente documento.

25 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo, recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, de manera preferente de uno a ocho, y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) y similares. A menos que se señale específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en halo, ciano, nitro, -OR¹¹, -N(R¹¹)₂, -COR¹¹, -COOR¹¹,
30 -CON(R¹¹)₂, -N(R¹¹)COOR¹⁰, -N(R¹¹)COR¹¹, -NSO₂R¹¹, -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -SO₂OR¹¹, -SO₂R¹¹ y -SO₂N(R¹¹)₂ donde cada R¹⁰ y R¹¹ son como se ha definido anteriormente en el primer aspecto de la invención. A menos que se señale específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se entiende que para los radicales, como se define más adelante, que contienen un grupo alquilo sustituido la sustitución puede presentarse en cualquier carbono del grupo alquilo.

35 “Alquenilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recto o ramificado que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a ocho átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo o un doble enlace, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se señale específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical alquenilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en halo, ciano, nitro, -OR¹¹, -N(R¹¹)₂, -COR¹¹, -COOR¹¹, -CON(R¹¹)₂, -N(R¹¹)COOR¹⁰, -
40 N(R¹¹)COR¹¹, -NSO₂R¹¹, -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -SO₂OR¹¹, -SO₂R¹¹ y -SO₂N(R¹¹)₂ donde cada R¹⁰ y R¹¹ son como se ha definido anteriormente en el primer aspecto de la invención. A menos que se señale específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se entiende que para los radicales, como se define más adelante, que contienen un grupo alquenilo sustituido la sustitución puede presentarse en cualquier carbono del grupo alquenilo.

45 “Arilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, donde el sistema de anillo está parcial o completamente saturado de manera eventual. Los grupos arilo incluyen, aunque sin limitación, grupos tal como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se señale específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término “arilo” se propone que incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, R⁰-OR¹¹, R⁰-N(R¹¹)₂, R⁰-COR¹¹, R⁰-COOR¹¹, R⁰-CON(R¹¹)₂, R⁰-N(R¹¹)COOR¹⁰,
50 R⁰-N(R¹¹)COR¹¹, R⁰-NSO₂R¹¹, R⁰-N(R¹¹)SO₂R¹¹, R⁰-SO₂OR¹¹, R⁰-SO₂R¹¹ y R⁰-SO₂N(R¹¹)₂ donde cada R⁰ es independientemente seleccionado entre un grupo alifático sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico o heteroarilo no sustituido, fenilo (Ph), Ph sustituido, -OPh, -OPh sustituido o -CH₂Ph sustituido. Los ejemplos de sustituyentes del grupo alifático o anillo de fenilo de R⁰ incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxil, haloalcoxi o haloalquilo.

60 Un grupo alifático o anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de anillo heterocíclico no aromático incluyen aquellos listados anteriormente para carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo e incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR⁰, =NN(R⁰)₂, =N-, =NNHC(O)R⁰, =NNHCO₂ (alquilo), =NNHSO₂(alquilo) o =NR⁰, donde cada R⁰ es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupo alifático no sustituido o sustituido, un anillo heterocíclico o heteroarilo no sustituido, fenilo, (Ph), Ph sustituido, -OPh, -OPh sustituido, -CH₂Ph o -CH₂Ph sustituido. Los ejemplos
65

de sustituyentes en el grupo alifático incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcocicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, haloalcoxi o haloalquilo.

5 Los sustituyentes adecuados en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen $-R^0$, $-N(R^0)_2$, $-C(O)R^0$, CO_2R^0 , $-C(O)C(O)R^0$, $-SO_2R$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-C(=S)N(R^0)_2$, $-C(=NH)-N(R^0)_2$ y $NR^0RSO_2R^0$ donde cada R^0 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, grupo alifático no sustituido o sustituido, un anillo heterocíclico o heteroarilo no sustituido, fenilo, (Ph), Ph sustituido, -OPh, -OPh sustituido, -CH₂Ph o -CH₂Ph sustituido. Los ejemplos de sustituyentes en el grupo alifático o el anillo fenilo incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcocicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, haloalcoxi o haloalquilo.

15 El término "alcoxiarilo" Como se usa en el presente documento significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, sustituido con uno o más grupos alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos alcoxiarilo incluyen, aunque sin limitación, metoxifenilo, butiloxifenilo y dimetoxinaftilo.

20 "Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-RaRb$ donde Ra es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y Rb es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. El/los radical(es) arilo y el radical alquilo están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente.

25 El término "aralquilo" o "arilalcoxi" como se usa en el presente documento, significan un grupo aralquilo, como se define en el presente documento, unido a la molécula parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de aralquilo incluyen, aunque sin limitación, benciloxi, 2-feniloetoxi, 4-fenilobutoxi, 9-fluorenilmetoxi y similares.

30 El término "arilalquilcarboxi" como se usa en el presente documento, significa un grupo arilalquilo, como se define en el presente documento, unido a la molécula parental a través de un grupo carboxi, como se define en el presente documento. El grupo carboxi puede estar unido en cualquier sentido; ya sea con el carbono de carbonilo unido al grupo arilalquilo y el oxígeno unido a la molécula parental; o el carbonilo unido a la molécula parental y el oxígeno unido al grupo arilalquilo. Los ejemplos de grupos arilalquilcarboxi incluyen, aunque sin limitación, bencilacetoxi, (benciloxi)carbonilo, (2-feniletoxi)carbonilo, fenilacetiloxi y 1-oxo-5-fenil-pentiloxi.

35 El término "ariloxi" como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido a una molécula parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de "ariloxi" incluyen, aunque sin limitación, fenoxi, 1-naftiloxi y 2-naftiloxi.

40 "Alquilenilo" y "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada, que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, de manera preferente de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenilo se puede unir al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o a través de cualquiera de dos carbonos dentro de la molécula. La cadena de alquilenilo está eventualmente sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en halo, ciano, nitro, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$ y $-SO_2N(R^{11})_2$ donde cada R^{10} y R^{11} son como se ha definido anteriormente en el Primer aspecto de la invención. La cadena de alquilenilo se puede unir al resto de la molécula a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

45 "Alquenileno" y "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada, que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, etenileno, propenileno, n-butenileno y similares. La cadena de alquenileno se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualquiera de dos carbonos dentro de la cadena. La cadena de alquenileno está eventualmente sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en halo, ciano, nitro, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$ y $-SO_2N(R^{11})_2$ donde cada R^{10} y R^{11} son como se ha definido anteriormente en el Primer aspecto de la invención.

60 El término "ariloxialquilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo unido a la molécula parental, donde el grupo alquilo está sustituido con un grupo ariloxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos ariloxialquilo incluyen, aunque sin limitación, fenoximetilo, naftiloxibutilo y fenoxihexilo.

65 El término "ariloxiarilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo unido a la molécula parental, donde el grupo arilo está sustituido con un grupo ariloxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos ariloxiarilo incluyen, aunque sin limitación, fenoxifenilo, naftiloxifenilo y fenoxinaftilo.

El término “carbonilo” como se usa en el presente documento, significa un grupo $-C(=O)-$.

El término “carboxi” como se usa en el presente documento, significa un grupo $-C(=O)O-$.

5 “Cicloalquilo” se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o bicíclico, monovalente, estable que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono (a menos que se señale de otro modo) y que está saturado o incluye una o más unidades insaturadas (pero no es aromático) y está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopent-1-enilo, ciclohexilo, ciclohex-2,4-dienilo, decalinilo y similares. A menos que se señale de otro modo de manera específica en la memoria descriptiva, el término “cicloalquilo” se propone para incluir radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$ y $-SO_2N(R^{11})_2$ donde cada R^{10} y R^{11} son como se ha definido anteriormente en el primer aspecto de la invención.

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-RaRd$ donde Ra es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y Rd es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. El radical alquilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

20 El término “ciclohaloalquilo” como se usa en el presente documento significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento que está sustituido por uno o más grupos halo, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos “ciclohaloalquilo” incluyen, aunque sin limitación, bromociclohexilo, trifluorociclopentilo, diclorociclohexilo y similares.

25 “Halo” o “Halógeno” se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

“Haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo y similares.

“Haloalqueno” se refiere a un radical alqueno, como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 2-bromoetenilo, 3-bromoprop-1-enilo y similares.

35 El término “haloarilo” como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, sustituido con uno o más grupos halo. Los ejemplos de grupos haloarilo incluyen, aunque sin limitación, bromofenilo, fluorofenilo, pentafluorofenilo, cloronaftilo, cloroyodofenilo y similares.

40 “Heterociclilo” se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para propósitos de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo están eventualmente oxidados; el átomo de nitrógeno está eventualmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos de estos radicales heterociclilo incluyen, aunque sin limitación, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se señale específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término “heterociclilo” se propone para incluir radicales heterociclilo como se ha definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$ y $-SO_2N(R^{11})_2$ donde cada R^{10} y R^{11} son como se ha definido anteriormente en el Primer aspecto de la invención.

60 “Heterociclilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-RaRe$ donde Ra es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y Re es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. El radical heterociclilo y el radical alquilo están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

65 El término “heterocicliloxi” como se usa en el presente documento, significa un grupo heterociclilo, como se define en el presente documento, unido a una molécula parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos “heterocicliloxi” incluyen aunque sin limitación, piperidiniloxi, tetrahidrofuraniloxi, tetrahydrotheiniloxi, tetrahidropiraniiloxi, dihidropiraniiloxi, pirrolidiniloxi, oxetaniloxi y oxiraniloxi.

“Heteroarilo” se refiere a un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para propósitos de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo están eventualmente oxidados; el átomo de nitrógeno está eventualmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranoilo, benzopiranoilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizinoilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranoilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, ftalimidilo pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo. A menos que se señale específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término “heteroarilo” se propone que incluya radicales heteroarilo como se ha definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-COR^{11}$, $-COOR^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, $-N(R^{11})COOR^{10}$, $-N(R^{11})COR^{11}$, $-NSO_2R^{11}$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2R^{11}$ y $-SO_2N(R^{11})_2$ donde cada R^{10} y R^{11} son como se ha definido anteriormente en el Primer aspecto de la invención. Para los fines de esta invención, el término “N-heteroarilo” se refiere a radicales heteroarilo como se ha definido anteriormente que contienen al menos un átomo de nitrógeno en el anillo.

El término “heteroariloxi” como se usa en el presente documento, significa un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, unido a una molécula parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos “heteroariloxi” incluyen aunque sin limitación, piridiloxi, indoliloxi y quinoliloxi.

“Heteroarilalquilo” se refiere a un radical de fórmula $-R_aR_f$, donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente, y, si el radical heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. El radical heteroarilo y el radical alquilo están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

El término “grupo conector” o “conector” significa un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los conectores están normalmente constituidos por un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como $-NH-$, $-CH_2-$, $-CO-$ o $-CONH-$ o una cadena de átomos, tal como una cadena de alidilo. La masa molecular de un conector está normalmente en el intervalo de aproximadamente 14 a 200, de manera preferente en el intervalo de 14 a 96 con una longitud de hasta aproximadamente seis átomos. Los ejemplos de conectores incluyen una cadena de C_1 -alidilo saturada o insaturada que esta eventualmente sustituida y donde uno o dos carbonos saturados de la cadena se reemplazan eventualmente por $-CO-$, $-COCO-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OCONH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$ o $-NHSO_2-$.

El término “alidilo” “cadena de alidilo” se refiere a una cadena de carbonos, recta o ramificada, eventualmente sustituida, que puede estar completamente saturada o que tiene una o más unidades de insaturación. Los sustituyentes eventuales son como se describen anteriormente para un grupo alifático. La cadena de alidilo usada en el presente documento puede incluir cadenas de alidilo que contienen 0-4 sustituyentes de flúor. Un “agonista para un receptor nuclear” es un agente que, cuando se une al receptor nuclear activa la actividad de los receptores nucleares para activar o suprimir la función génica. En algunos casos, los receptores nucleares pueden actuar a través de segundas rutas de señalización de mensajeros y la invención aplicará a estas acciones también. La activación puede ser similar en grado a la proporcionada por una hormona natural para el receptor o puede ser más fuerte (eventualmente referida como una “agonista fuerte”) o puede ser más débil (eventualmente referida como un “agonista débil” o “agonista parcial”). Un ejemplo de una hormona para un receptor nuclear es la hormona tiroidea, que es una hormona natural para el receptor tiroideo. Un “agonista putativo” es un agente que se ha de estudiar en cuanto a actividad agonista.

Los agonistas parciales o antagonistas parciales se unen a receptores y producen una respuesta menor que la de un agonista total a concentraciones de ligando saturantes. Un agonista parcial bloqueará la unión de un agonista total y suprimirá la actividad del receptor hasta el nivel inducido por el agonista parcial solo. Por ejemplo, los agonistas parciales se unen a receptores e inducen solo parte de los cambios en los receptores que son inducidos por los agonistas. Las diferencias pueden ser cualitativas o cuantitativas. De esta manera, un agonista parcial puede inducir algunos de los cambios de conformación inducidos por los agonistas, pero no otros, o puede inducir solo ciertos cambios en un grado limitado. Algunos de estos compuestos se producen de forma natural. Por ejemplo, muchos estrógenos vegetales (fitoestrógenos), tal como genisteína, pueden comportarse como agonistas parciales de los receptores de estrógenos.

Un “antagonista para un receptor nuclear” es un agente que reduce o bloquea la actividad mediada por el receptor en respuesta a un agonista del receptor. La actividad del agonista se puede mediar, por ejemplo, al bloquear la unión del agonista al receptor, al alterar la configuración y/o actividad del receptor. Un “antagonista putativo” es un

agente que se va a probar para la actividad antagonista.

Un "receptor nuclear" es un receptor que activa o reprime la transcripción de uno o más genes en el núcleo (pero también puede tener acciones de señalización de mensajeros segundos), normalmente en unión con otros factores de transcripción. El receptor nuclear se activa por el ligando similar natural para el receptor. Los receptores nucleares se encuentran ordinariamente en el citoplasma o núcleo, en lugar de estar unidos a la membrana. El receptor nuclear es un miembro de una superfamilia de proteínas reguladoras que son receptores para por ejemplos esteroides, retinoides, vitamina D y hormonas tiroideas. Estas proteínas se unen a elementos cis-actuantes en los promotores de sus genes objetivo y modulan la expresión génica en respuesta a un ligando para el mismo. Los receptores nucleares se pueden clasificar basándose en sus propiedades de unión a ADN. Por ejemplo, los receptores de glucocorticoide, estrógeno, andrógeno, progestina y mineralocorticoide se unen como homodímeros a elementos de respuesta hormonal (HRE). Organizados como repeticiones invertidas. Otro ejemplo son receptores, incluyendo los activados por el ácido retinoico, la hormona tiroidea, la vitamina D₃, los ácidos grasos/proliferadores de peroxisomas y la ecdisona, que se unen a los HRE como heterodímeros con un compañero común, el receptor de retinoides X (RXR). Entre estos últimos receptores está el LXR.

Como se usa en el presente documento, un receptor nuclear huérfano es un receptor nuclear para el cual se desconoce el ligando natural.

Como se usa en el presente documento, el receptor X hepático o LXR se refiere a un receptor nuclear implicado en la biosíntesis del colesterol. Como se usa en el presente documento el término LXR se refiere tanto a LXR α como LXR β , dos formas de la proteína encontradas en los mamíferos. El receptor X hepático α o LXR α se refiere al receptor descrito en las patentes de los Estados Unidos Números 5.571.696, 5.696.233 y 5.710.004 y en Willy *et al.* (1995) Gene Dev. 9(9):1033-1045. El receptor X hepático β o LXR β se refiere al receptor descrito en Peet *et al.* (1998) Curr. Opin. Genet. Dev. 8(5):571-575; Song *et al.* (1995) Ann. N.Y. Acad. Sci. 761:38-49; Alberti *et al.* (2000) Gene 243(1-2):93-103; y las referencias allí citadas; y en las Patentes de los Estados Unidos Números 5.571.696, 5.696.233 y 5.710.004.

Como se usa en el presente documento, se pueden obtener compuestos que están "comercialmente disponibles" de fuentes comerciales estándar, incluyendo Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI), incluyendo Sigma Chemical and Fluka, Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire R.U.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire RU), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall R.U.), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall R.U.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

Como se usa en el presente documento, se proporcionan explícitamente "condiciones adecuadas" para llevar a cabo un paso de síntesis en el presente documento, o se pueden discernir por referencia a publicaciones dirigidas a métodos usados en química orgánica de síntesis. Los libros de referencia y tratados expuestos anteriormente que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención también proporcionarán condiciones adecuadas para llevar a cabo un paso de síntesis de acuerdo con la presente invención.

Como se usa en el presente documento, los "métodos conocidos para un experto en la técnica" pueden ser identificados a través de varios libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia adecuados y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler *et al.*, "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. También se pueden identificar reactivos específicos y análogos a través de los índices de los productos químicos conocidos preparados por la Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (the American Chemical Society, Washington, D.C., se pueden contactar para más detalle). Los productos químicos que se conocen pero no están comercialmente disponibles en los catálogos se pueden preparar por las casas de síntesis química a la medida, donde muchas de las casas de suministros de productos químicos estándar (por ejemplo, las listadas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis a la medida.

Con "profármacos", se quiere indicar un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. De esta manera, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte *in vivo* a un compuesto activo

de la invención. Los profármacos se transforman normalmente de manera rápida *in vivo* para producir el compuesto de origen de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. El compuesto de profármaco ofrece frecuentemente ventaja de solubilidad, compatibilidad con el tejido o liberación retrasada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Un análisis de los profármacos se proporciona en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan por completo como referencia en el presente documento. El término "profármaco" se propone también que incluya cualquier soporte covalentemente unido que libere el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando este profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar o modificar grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de una manera tal que se escindan las modificaciones ya sea en la manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto de origen de la invención. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y metabolismos de fármaco *in vivo*, los expertos en la técnica, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, páginas 388-392). Los profármacos incluyen compuestos de la invención donde se une un grupo hidroxilo, amino o mercapto a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto humano, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, aunque sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales amina y alcohol en los compuestos de la invención y similares.

"Polimorfo" se refiere a las diferentes formas cristalinas de un compuesto, que resultan de la posibilidad de al menos dos diferentes organizaciones de las moléculas del compuesto en el estado sólido. Los polimorfos de un compuesto dado serán diferentes en la estructura cristalina pero idénticas en los estados líquido o vapor. Las diferentes formas polimórficas de una sustancia dada pueden diferir entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y disociación, densidad verdadera, forma de cristal, comportamiento de compactación, propiedad de flujo y/o estabilidad en estado sólido.

"Compuesto estable" y "estructura estable" se proponen para indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Mamífero" incluye humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos y similares.

"Eventual" o "eventualmente" significa que el evento posteriormente descrito de circunstancias puede presentarse o no y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia se presenta y casos en los cuales no se presenta. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituido como se definen en el presente documento como radicales arilo que no tienen sustitución.

"Soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, soporte, excipiente, deslizante, edulcorante, diluyente, conservador, colorante/tinte, mejorador de sabor, agente tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionador que haya sido aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos como aceptable para el uso en humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, pero no son biológica ni de otro modo indeseables y que se forman con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares y ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, pero no son biológica ni de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, aunque sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, aunque sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que representan de manera natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico tal como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina,

metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

5 "Derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables tal como se define en el presente documento y también incluye ésteres, profármacos, solvatos y polimorfos de los compuestos de la invención.

10 "Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, de manera preferente un humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, para un estado de enfermedad asociado a la actividad de los receptores nucleares. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la afección y su severidad y la edad del mamífero que se va a tratar, pero puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica considerando su propio conocimiento y esta divulgación.

15 "Modulación" o "modular" se refieren al tratamiento, prevención, supresión, aumento o inducción de una función o afección. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden modular la hiperlipemia disminuyendo el colesterol en un humano, suprimiendo de este modo la hiperlipemia.

20 "Tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento cubre el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad de los receptores nucleares como se describe en el presente documento en un mamífero, de manera preferente un humano, e incluye:

- 25 i. la prevención de la aparición de una enfermedad o afección asociada a la actividad de los receptores nucleares en un mamífero, en particular cuando dicho mamífero está predispuesto a la enfermedad o afección pero aún no se ha diagnosticado que la tiene;
- ii. la inhibición de una enfermedad o afección asociada a la actividad de los receptores nucleares, es decir, la detención de su desarrollo; o
- 30 iii. el alivio de una enfermedad o afección asociada a la actividad de los receptores nucleares, es decir, la provocación de la regresión de la afección.

Los compuestos de las fórmulas Ilaa, Ibb, Ilcc o Iddd o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, tal como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención se propone que incluya todos estos posibles isómeros, así como, sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (R)- y (S)- o (D)- y (L)- se pueden preparar usando reactivos quirales o síntesis quiral o resolver usando técnicas convencionales, tal como HPLC de fase invertida. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique de otro modo, se propone que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Será evidente para un experto en la técnica que pueden existir ciertos compuestos de esta invención en formas tautoméricas, todas estas formas tautoméricas de los compuestos que están dentro del alcance de la invención. A menos que se señale de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también se propone que incluyan todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se señale de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también se propone que incluyan compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o un tritio o el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención.

50 El protocolo de denominación química y los diagramas de estructura usados en el presente documento emplean y se basan en las características de denominación química utilizadas por el programa ChemDraw (disponible de CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). En particular, los nombres de los compuestos fueron derivados de las estructuras usando el programa Autonom utilizado por Chemdraw Ultra o la base ISIS (MDL Corp.).

55 El término "ateroesclerosis" se refiere a un proceso por el cual se forman placas ateroscleróticas dentro del forro interior de la pared arterial que conduce a enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas se pueden reconocer y entender por facultativos que practican los campos pertinentes de medicina, e incluyen sin limitación, restenosis, enfermedad cardíaca coronaria (también conocida como enfermedad cardíaca de arterias coronarias o enfermedad cardíaca isquémica), enfermedad cerebrovascular que incluye accidente cerebrovascular isquémico, demencia de multi-infarto y enfermedad de los bazo periféricos, que incluye claudicación intermitente y disfunción eréctil.

65 El término "dislipemia" se refiere a niveles anormales de lipoproteínas en plasma sanguíneo incluyendo niveles tanto detenidos y/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles elevados de Lipoproteína de Baja Densidad (LDL), Lipoproteína de muy Baja Densidad (VLDL) y niveles deprimidos de Lipoproteína de Alta Densidad (HDL) (menos de

40 mg/dL).

Como se usa en el presente documento, "CE₅₀" se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de ensayo particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis a un 50 % de la expresión máxima de una respuesta particular inducida, provocada o potenciada por el compuesto de ensayo particular.

El término "colesterol" se refiere a un alcohol esteroideo que es un componente esencial de las membranas celulares y de las vainas de mielina, y, tal como se usa en el presente documento, incorpora su uso común. El colesterol también sirve como un precursor para hormonas esteroideas y ácidos biliares.

El término "triglicérido(s)" ("TGs"), como se usa en el presente documento, incorpora su uso común. Los TG consisten en tres moléculas de ácidos grasos esterificadas con una molécula de glicerol y sirven para almacenar ácidos grasos, los cuales son usados por las células musculares para la producción de energía o son captados y almacenados en el tejido adiposo.

El término "hiperlipemia" se refiere a la presencia de un nivel anormalmente elevado de lípidos en la sangre. La hiperlipemia puede aparecer en al menos tres forma(s): (1) hipercolesterolemia, es decir, un nivel elevado de colesterol LDL (120 mg/dl y superior); (2) hipertrigliceridemia, es decir, un nivel elevado de triglicéridos (150 mg/dl y superior), y (3) hiperlipemia combinada, es decir, una combinación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Como ejemplos de hiperlipemia primaria, se incluyen, aunque sin limitación, las siguientes:

(1) Hiperquilomicronemia familiar, un trastorno genético raro que provoca una deficiencia en una enzima, LP lipasa, que descompone las moléculas de grasa. La deficiencia de LP lipasa puede provocar la acumulación de grandes cantidades de grasa o lipoproteínas en la sangre.

(2) Hipercolesterolemia familiar, un trastorno genético relativamente común provocado donde el defecto fundamental es una serie de mutaciones en el gen del receptor de LDL que da por resultado mal funcionamiento de los receptores de LDL y/o la ausencia de los receptores de LDL. Esto da origen a depuración ineficiente de LDL por los receptores de LDL que da como resultado niveles elevados de LDL y colesterol total en el plasma.

(3) Hiperlipemia combinada familiar, también conocida como hiperlipemia tipo lipoproteína múltiple; un trastorno heredado donde los pacientes y sus parientes en primer grado, afectados, pueden manifestar en varios momentos alto colesterol y altos triglicéridos. Frecuentemente, se disminuyen de manera moderada los niveles de HDL colesterol.

(4) La apolipoproteína B-100 defectuosa familiar es una anomalía genética autosómica dominante relativamente común. El defecto se provoca por una mutación de un único nucleótido que produce una sustitución con glutamina que puede provocar una afinidad reducida de las partículas de LDL por el receptor de LDL. En consecuencia, esto puede provocar altos niveles de LDL y colesterol total en plasma.

La disbetalipoproteinemia familiar, también referida como hiperlipoproteinemia de tipo III, es un trastorno heredado poco frecuente que da como resultado elevaciones de moderadas a severas en los niveles de triglicéridos (TG) y colesterol en suero con función anormal de la apolipoproteína E. Los niveles de HDL son usualmente normales.

La hipertrigliceridemia familiar es un trastorno heredado común en el cual se eleva la concentración de VLDL en plasma. Esto puede provocar niveles de leve a moderadamente elevados de triglicéridos (y usualmente no niveles de colesterol) y frecuentemente se puede asociar con bajos niveles de HDL en plasma.

Los factores de riesgo en la hiperlipemia secundaria ejemplar incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: (1) factores de riesgo de enfermedad, tal como una historia de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Cushing, hipotiroidismo y ciertos tipos de falla renal; (2) factores de riesgo del fármaco, que incluyen, píldoras de control natal; hormonas, tal como estrógeno y corticosteroides; ciertos diuréticos; y varios beta-bloqueadores; (3) factores de riesgo de la dieta incluyen ingestión de grasa en la dieta por calorías totales mayor de 40 %; ingestión de grasa saturada por calorías totales mayor de 10 %; ingestión de colesterol mayor de 300 mg por día; uso habitual y excesivo de alcohol; y obesidad; y (4) dislipemias no genéticas.

Los métodos de la presente invención se pueden usar de manera efectiva en combinación con uno o más agentes adicionales, activos de la diabetes dependiendo de la terapia objetivo deseada (véanse, por ejemplo, Turner, N. *et al.* Prog. Drug Res. (1998) 51:33-94; Haffner, S. Diabetes Care (1998) 21: 160178; y DeFronzo, R. *et al.* (eds.), Diabetes Reviews (1997) Vol. 5 N° 4). Varios estudios han investigado los beneficios de las terapias de combinación con agentes orales (véanse, por ejemplo, Mahler, R., J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999) 84:1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, Diabetes Care (1998) 21:87-92; Bardin, C.W. (ed.), CURRENT THERAPY IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, 6ª Edición (Mosby--Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. *et al.*, Ann. Intern. Med. (1994) 121: 928-935; Coniff, R. *et al.*, Clin. Ther. (1997) 19: 16-26; Coniff, R. *et al.*, Am. J. Med. (1995) 98: 443-451; e Iwamoto, Y. *et al.*, Diabet. Med. (1996) 13: 365-370; Kwiterovich, P. Am. J. Cardiol (1998) 82(12A):3U-17U). Estos estudios indican que la modulación de la hiperlipemia y diabetes se pueden mejorar adicionalmente por la adición de un segundo agente al régimen terapéutico. Como se usa en el presente documento, "CI₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de ensayo particular que logra 50 % de inhibición de una respuesta máxima, tal como modulación del receptor nuclear, incluyendo la actividad de

LXR α o LXR β , en un ensayo que mide esta respuesta.

Como se usa en el presente documento, "LXR α " (LXR alfa) se refiere a todas las formas de mamífero de este receptor que incluyen, por ejemplo, isoformas de empalme alternativas e isoformas que se presentan de forma natural. Las especies de LXR α representativas incluyen, sin limitación, las formas de rata (número de acceso del Genbank NM-031627), de ratón (número de acceso del Genbank BC012646) y de humano (número de acceso al BenBank U22662) del receptor.

Como se usa en el presente documento, "LXR β " (LXR beta) se refiere a todas las formas de mamífero de este receptor, que incluyen, por ejemplo, isoformas de empalme alternativas e isoformas que se presentan de forma natural. Las especies de LXR β representativas incluyen, sin limitación, las formas de rata (número de acceso del Genbank NM-031626), de ratón (número de acceso del Genbank NM_009473), y de humano (número de acceso al BenBank U07132) del receptor.

Como se usa en el presente documento, "LXR" o "LXRs" se refiere tanto a LXR α como LXR β .

Los términos "obeso" y "obesidad" se refieren a un índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés) mayor de 27,8 kg/m² para hombres y 27,3 kg/m² para mujeres (BMI es igual al peso (kg)/(altura)²(m²)).

Uso de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención exhiben propiedades farmacológicas valiosas en mamíferos y son particularmente útiles como agonistas, antagonistas, agonistas inversos y agonistas y antagonistas parciales de LXR selectivos, para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con, o de los síntomas que surgen de las complicaciones de, el transporte alterado del colesterol, el transporte inverso del colesterol, el metabolismo de los ácidos grasos, la absorción del colesterol, la reabsorción del colesterol, la secreción del colesterol, la excreción del colesterol o el metabolismo del colesterol.

Estas enfermedades incluyen, por ejemplo, hiperlipemia, dislipemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, hiperlipoproteinemia, (véanse, por ejemplo, las Publicaciones de Solicitud de Patente números WO 00/57915 y WO 00/37077), hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes, lipodistrofia, obesidad, síndrome X (Solicitud de Patente Estadounidense número 20030073614, Publicación de Solicitud de Patente Internacional número WO 01/82917), depósito excesivo de lípidos en tejidos periféricos tales como la piel (xantomas) (véanse, por ejemplo, las Patentes Estadounidenses números 6.184.215 y 6.187.814), accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de memoria (Brain Research (1997), Vol. 752, pp. 189-196), patologías retinianas y del nervio óptico (es decir, degeneración macular, retinitis pigmentosa), reparación de una lesión traumática del sistema nervioso central o periférico (Trends in Neurosciences (1994), Vol. 17, pp. 525-530), prevención del proceso degenerativo debido a envejecimiento (American Journal of Pathology (1997), Vol. 151, pp. 1371-1377), enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer (véanse, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional número WO 00/17334; Trends in Neurosciences (1994), Vol. 17, pp. 525-530), prevención de neuropatías degenerativas que se presentan en enfermedades tales como neuropatías diabéticas (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional número WO 01/82917), esclerosis múltiple (Annals of Clinical Biochem. (1996), Vol. 33, N^o 2, pp. 148-150) y enfermedades autoinmunes (J. Lipid Res. (1998), Vol. 39, pp. 1740-1743).

También se proporcionan métodos para incrementar la expresión del casete de unión ATP (ABCA1), (véase, por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente Internacional número WO 00/78972) incrementando de este modo el transporte invertido de colesterol en células de mamífero usando los compuestos y composiciones reivindicadas.

Por consiguiente, en otro aspecto, se describen en el presente documento métodos para eliminar colesterol de los depósitos de los tejidos, tales como placas ateroscleróticas o xantomas en un paciente con aterosclerosis o enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifestada por signos clínicos de esta enfermedad, donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención también proporciona un método para prevenir o reducir el riesgo de una primera o posterior aparición de un evento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que incluye enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular isquémico, demencia de multi-infarto y claudicación intermitente que comprende la administración de una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente invención a un paciente en riesgo de este evento. El paciente puede tener ya enfermedad cardiovascular aterosclerótica en el momento de la administración o puede estar en riesgo de desarrollarla. Los factores de riesgo para desarrollar eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluyen edad incrementada (65 y más), género masculino, una historia familiar de eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, alto colesterol sanguíneo (especialmente LDL o colesterol "malo" de más de 100 mg/dL), fumar cigarrillos y exposición a humo de tabaco, alta presión sanguínea, diabetes, obesidad e inactividad física.

También se contempla en el presente documento el uso de un compuesto de la invención o un derivado

farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la aterosclerosis: agentes antihiperlipidémicos, agentes de aumento de HDL en plasma, agentes antihipercolesterolemicos, inhibidores de la biosíntesis de colesterol (tal como inhibidores de HMG CoA-reductasa, tal como lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rivastatina), inhibidores de acil-coenzima A: colesterol-acitransferasa (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de absorción de colesterol, secuestrantes de ácidos biliares (tal como resina de intercambio aniónico o aminas cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), inductores de receptores de lipoproteína de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, genfibrozil, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas anti-oxidantes, β-bloqueadores, agentes anti-diabetes, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, inhibidores de la agregación de plaquetas, antagonistas del receptor de fibrinógeno, aspirina o derivados de ácido fólico.

En una realización, los compuestos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, particularmente un inhibidor de HMG-CoA-reductasa. El término inhibidor de HMG-CoA-reductasa se propone que incluya todas las formas de sal, éster, ácido libre y lactona farmacéuticamente aceptable de los compuestos que tienen actividad inhibitoria de HMG-CoA-reductasa y, por lo tanto, el uso de estas sales, ésteres, ácidos libres y formas de lactona se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los compuestos que tienen actividad inhibitoria para HMG-CoA-reductasa se pueden identificar fácilmente usando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los ensayos adecuados se describen o narran en la patente de los Estados Unidos número 4.231.938 y la WO 84/02131. Los ejemplos de inhibidores adecuados de HMG-CoA-reductasa incluyen, aunque sin limitación, lovastatina ((MEVACOR⁵TM; ver, patente de los Estados Unidos número 4,231,938); sinvastatina (ZOCORTM; ver, patente de los Estados Unidos número 4.444.784); pravastatina sódica (PRAVACHOLTM; ver, patente de los Estados Unidos número 4.346.227); fluvastatina sódica (LESCOLTM; ver, patente de los Estados Unidos número 5.354.772); atorvastatina cálcica (LIPITORTM; ver, patente de los Estados Unidos número 5.273.995) y rivastatina (también conocida como cerivastatina; véase la Patente Estadounidense número 5.177.080). Las formulas estructurales de estos inhibidores de HMG-CoA-reductasa y adicionales que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs," Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 de febrero de 1996). En las realizaciones actualmente preferidas, el inhibidor de HMG-CoA-reductasa es seleccionado entre lovastatina y simvastatina.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en métodos para disminuir la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, es decir, en métodos para tratar diabetes (Publicación de Solicitud de Patente Internacional número WO 01/82917) y en métodos de tratamiento, prevención o mejora de trastornos relacionados a o que aumentan como complicaciones de diabetes, hiperglucemia o resistencia a insulina que incluyen la agrupación de estados de enfermedad, afecciones o trastornos que constituyen de "Síndrome X" (véase Solicitud de Patente de los Estados Unidos número 20030073614) que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente invención a un paciente en necesidad de este tratamiento. Adicionalmente, la presente invención también proporciona un método para prevenir o reducir el riesgo a desarrollar hiperglucemia, resistencia a insulina, diabetes o síndrome X en un paciente, que comprende la administración de una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente invención a un paciente en riesgo de sufrir tal episodio.

La diabetes mellitus, llamada comúnmente diabetes, se refiere a un proceso de enfermedad derivado de múltiples factores causantes y caracterizada por niveles elevados de glucosa en plasma, referida como hiperglucemia. Ver, por ejemplo, LeRoith, D. *et al.*, (eds.), DIABETES MELLITUS (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. E.U.A. 1996). De acuerdo a la Asociación Americana de diabetes, la diabetes mellitus se estima que afecta aproximadamente 6 % de la población mundial. La hiperglucemia descontrolada se asocia con mortalidad incrementada y prematura debido a un riesgo incrementado de enfermedades macrovasculares y enfermedades macrovasculares, que incluyen nefropatía, neuropatía, retinopatía, hipertensión, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardiaca coronaria. Por lo tanto, el control de la homeostasis de glucosa es un planteamiento críticamente importante para el tratamiento de la diabetes.

Hay dos formas principales de diabetes: diabetes de tipo 1 (a la que anteriormente se hacía referencia como diabetes dependiente de insulina o IDDM) y diabetes de tipo 2 (a la que anteriormente se hacía referencia como diabetes no dependiente de insulina o NIDDM).

La diabetes tipo 2 es una enfermedad caracterizada por resistencia a insulina acompañada por deficiencia relativa, en lugar de absoluta, de insulina. La diabetes tipo 2 puede variar desde resistencia predominante a insulina con deficiencia relativa de insulina a deficiencia predominante de insulina con alguna resistencia a insulina. La resistencia a insulina es la capacidad de disminuir la insulina a ejercer su acción biológica a través de un intervalo amplio de concentraciones. En individuos resistentes a insulina, el cuerpo segrega cantidades anormalmente altas en insulina para compensar este defecto. Cuando están presentes cantidades inadecuadas de insulina para compensar la resistencia a insulina y control adecuado de glucosa, se desarrolla un estado de tolerancia dañada a glucosa. En un número significativo de individuos, la secreción de insulina declina adicionalmente y aumenta el nivel de glucosa en plasma, dando por resultado el estado clínico de diabetes. La diabetes tipo 2 puede ser debida por una resistencia profunda a los efectos reguladores que estimulan la insulina en el metabolismo de la glucosa y

lípidos en los tejidos principales sensibles a insulina: músculo, hígado y tejido adiposo. Esta resistencia a sensibilidad a insulina da por resultado activación insuficiente de insulina de la captación de glucosa, oxidación y almacenamiento del músculo y represión inadecuada de insulina de lipólisis en tejido adiposo y de producción de glucosa y secreción en hígado. En diabetes tipo 2, los niveles de ácidos grasos libres frecuentemente se elevan en pacientes obesos y algunos no obesos y se incrementa la oxidación de lípidos.

El desarrollo prematuro de aterosclerosis y la mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y vasculares periféricas son rasgos característicos de pacientes con diabetes. La hiperlipemia es un factor precipitante importante para estas enfermedades. La hiperlipemia es una afección caracterizada en general por un incremento anormal en los lípidos de suero, por ejemplo, colesterol y triglicérido, en la corriente sanguínea y es un factor de riesgo importante para desarrollar aterosclerosis y enfermedad cardíaca. Para una revisión de los trastornos del metabolismo de los lípidos (véase, por ejemplo, Wilson, J. *et al.*, (ed.), Disorders of Lipid Metabolism, Capítulo 23, Textbook of Endocrinology, 9ª Edición, (W. B. Sanders Company, Philadelphia, Pa. E.U.A. 1998). La hiperlipemia usualmente se clasifica como hiperlipemia primaria o secundaria. En general, la hiperlipemia primaria se provoca en general por defectos genéticos, en tanto que la hiperlipemia secundaria se provoca en general por otros factores, tal como varios estados de enfermedad, fármacos y factores dietéticos. De manera alternativa, la hiperlipemia puede resultar tanto de una combinación de causas primarias y secundarias de hiperlipemia. Los niveles elevados de colesterol se asocian con varios estados de enfermedad, incluyendo enfermedad de arterias coronarias, angina de pecho, enfermedad de arterias carótidas, accidentes cerebrovasculares, aterosclerosis cerebral y xantoma.

La dislipemia, o niveles anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo, es un suceso frecuente entre diabéticos y se ha mostrado que es uno de los principales contribuidores a la incidencia incrementada de eventos coronarios y muertes entre sujetos diabéticos (véase, por ejemplo, Joslin, E. Ann. Chim. Med. (1927), Vol. 5, pp. 1061-1079). Los estudios epidemiológicos puesto que entonces han confirmado la asociación y han mostrado un incremento de varias veces en las muertes coronarias entre sujetos diabéticos en comparación con sujetos no diabéticos (véanse, por ejemplo, Garcia, M. J. *et al.*, Diabetes (1974), Vol. 23, pp. 105-11 (1974); y Laakso, M. y Lehto, S., Diabetes Reviews (1997), Vol. 5, N° 4, pp. 294-315). Se han descrito varias anomalías de lipoproteínas entre sujetos diabéticos (Howard B., *et al.*, Arteriosclerosis (1978), Vol. 30, pp. 153-162).

Los compuestos de la invención también se pueden usar de manera efectiva en combinación con uno o más agentes activos para la diabetes adicionales dependiendo de la terapia objetivo deseada (véanse, por ejemplo, Turner, N. *et al.*, Prog. Drug Res. (1998), Vol. 51, pp.33-94; Haffner, S., Diabetes Care (1998), Vol. 21, pp. 160-178; y DeFronzo, R. *et al.* (eds.), Diabetes Reviews (1997), Vol. 5, N° 4). Varios estudios han investigado los beneficios de las terapias de combinación con agentes orales (véanse, por ejemplo, Mahler, R., J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999), Vol. 84, pp. 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, Diabetes Care (1998), Vol. 21, pp. 87-92; Bardin, C. W.(ed.), CURRENT THERAPY IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, 6ª Edición (Mosby--Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. *et al.*, Ann. Intern. Med. (1994), Vol. 121, pp. 928-935; Coniff, R. *et al.*, Clin. Ther. (1997), Vol.19, pp. 16-26; Coniff, R. *et al.*, Am. J. Med. (1995), Vol. 98, pp. 443-451; Iwamoto, Y. *et al.*, Diabet. Med. (1996), Vol. 13, pp. 365-370; Kwiterovich, P., Am. J. Cardiol (1998), Vol. 82 (12A), pp. 3U-17U). Estos estudios indican que la modulación de la hiperlipemia y de la diabetes se pueden mejorar aún más mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico.

Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de diabetes: (sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidinadionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona) y sensibilizadores de insulina relacionados, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPAR α , PPAR β y PPAR γ ; deshidroepiandrosterona (a la que también se hace referencia como DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO $_4$); antiglucocorticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana amilina), otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida, gliquidona y nateglinida) e insulina, así como los agentes terapéuticos discutidos anteriormente para el tratamiento de aterosclerosis.

Se describen además métodos de utilización de los compuestos de la invención para tratar la obesidad, así como las complicaciones de la obesidad. La obesidad está ligada a varias afecciones médicas, que incluyen la diabetes y la hiperlipemia. La obesidad también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de diabetes tipo 2 (véanse, por ejemplo, Barrett-Conner, E., Epidemiol. Rev. (1989), Vol. 11, pp. 172-181; y Knowler, *et al.*, Am. J Clin. Nutr. (1991), Vol. 53, pp. 1543-1551).

Además, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con agentes usados en el tratamiento de la obesidad o de trastornos relacionados con la obesidad. Estos agentes, incluyen aunque sin limitación, fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropion, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas del β_3 adrenoceptor; sibutramina, inhibidores de lipasa gastrointestinal (tal como orlistat) y leptinas. Otros agentes usados en el tratamiento de obesidad o trastornos relacionados a obesidad incluyen neuropéptido Y, enterostatina, colecistocinina, bombesina, amilina, receptores de histamina H $_3$, moduladores del receptor de dopamina D $_2$, hormona de estimulación de melanocitos, factor de liberación de corticotrofina, galanina y ácido

gamma-aminobutírico (GABA).

Evaluación del uso de los compuestos de la invención

5 Se dispone de procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar para estudiar los compuestos e identificar aquéllos que poseen actividades biológicas que modulan la actividad de los receptores nucleares, incluyendo el LXR (LXR α y LXR β). Estos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de polarización de fluorescencia y ensayos de reclutamiento de coactivadores basados en FRET (véase, en general, Glickman *et al.*, J. Biomolecular Screening (2002), Vol. 7, Nº 1, pp. 3-10), así como ensayos basados en células, que incluyen el ensayo de cotransfección, el uso de quimeras de LBD-Gal 4 y ensayos de interacción proteína-proteína, (véase Lehmann. *et al.*, J. Biol Chem. (1997), Vol. 272, Nº 6, pp. 3137-3140.

15 Se dispone comercialmente de sistemas de cribado de alto rendimiento (véanse, por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA) que permiten que estos ensayos se corran en un modo de alto rendimiento. Estos sistemas automatizan normalmente los procedimientos completos, incluyendo todo el pipeteo de muestras y reactivos, incubaciones programadas, distribución de lípidos y lecturas finales de la microplaca en detectores apropiados para el ensayo. Estos sistemas configurables proporcionan alto rendimiento y rápido inicio así como un alto grado de flexibilidad y personalización. Los fabricantes de estos sistemas proporcionan protocolos detallados para varios sistemas de alto rendimiento. De esta manera, por ejemplo, Zymark Corp. proporcionan boletines técnicos que describen sistemas de cribado para detectar la modulación de la transcripción génica, la unión a ligandos y similares.

25 Se prefieren ensayos que no requieran etapas de lavado o de separación de líquido para dichos sistemas de cribado de alto rendimiento, y se incluyen ensayos bioquímicos tales como ensayos de polarización de fluorescencia (véase, por ejemplo, Owicki, J., Biomol. Screen (Octubre de 2000), Vol. 5, Nº 5, pp. 297), ensayos de proximidad de centelleo (SPA) (véase, por ejemplo, Carpenter *et al.*, Methods Mol. Biol. (2002), Vol 190, pp. 31-49) y ensayos de reclutamiento de coactivadores basados en transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) o en FRET de resolución temporal (Mukherjee *et al.*, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (Julio de 2002); Vol. 81, Nº 3, pp. 217-25; Zhou *et al.*, Mol. Endocrinol. (Octubre de 1998), Vol. 12, Nº 10, pp. 1594-604). En general, estos ensayos se pueden preformar usando ya sea el receptor de longitud completa o el dominio de unión a ligando (LBD) aislado. En el caso de LXR α , el LBD comprende los aminoácidos 188-447, para LXR β el LBD comprende los aminoácidos 198-461 y para FXR, el LBD comprende los aminoácidos 244 a 472 de la secuencia de longitud completa.

35 Si está disponible un ligando fluorescentemente marcado, los ensayos de polarización con fluorescencia proporcionan una manera para detectar la unión de los compuestos al receptor nuclear de interés al medir cambios en la polarización de fluorescencia que se presentan como resultado de desplazamiento de una cantidad traza del ligando marcado por el compuesto. Adicionalmente, este planteamiento también se puede usar para monitorizar la asociación dependiente del ligando de un péptido coactivador fluorescentemente marcado al receptor nuclear de interés para detectar la unión del ligando al receptor nuclear de interés.

40 La capacidad de un compuesto para unirse a un receptor o complejo heterodímero con RXR, también se puede medir en un formato de ensayo homogéneo al valorar el grado al cual puede competir el compuesto de un ligando radiomarcado con afinidad conocida por el receptor usando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA). En este planteamiento, la radioactividad emitida por un compuesto radiomarcado (por ejemplo, [3 H] 24,25 Epoxicolesterol) genera una señal óptica cuando se pone en proximidad cercana a un compuesto escintilador tal como una cuenta que contiene YSI-cobre, la cual se une al receptor nuclear. Si el compuesto radiomarcado se desplaza desde el receptor nuclear, disminuye la cantidad de luz emitida desde el receptor nuclear unido al compuesto escintilador y esto se puede detectar fácilmente usando lectores de placas de centelleo líquido de microplacas estándar, tal como por ejemplo un lector Wallac MicroBeta.

50 La heterodimerización de LXR con RXR α también se puede medir por transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) o FRET resuelta en tiempo, para monitorizar la capacidad de los compuestos proporcionados en el presente documento para unirse a LXR u otros receptores nucleares. Ambos planteamientos dependen del hecho que la transferencia de energía desde una molécula donadora a una molécula aceptora solo se presenta cuando el donador y el aceptor están en proximidad cercana. Normalmente, el LBD purificado del receptor nuclear de interés se marca con biotina, entonces se mezcla con cantidades estequiométricas de estreptavidina marcada con europio (Wallac Inc.) y el LBD purificado de RXR α se marca con un fluoróforo adecuado tal como CY5TM. Se mezclan cantidades equimolares de cada LBD modificado conjuntamente y se dejan llegar al equilibrio durante al menos 1 hora antes de la adición a cualquier concentración variable o constante de la muestra para la cual se va a determinar la afinidad. Después del equilibrio, la señal fluorescente resuelta en tiempo se cuantifica usando un lector de placas fluorescentes. La afinidad del compuesto entonces se puede estimar a partir de un gráfico de fluorescencia frente a concentración de compuesto adicionado.

65 Este planteamiento se puede aprovechar también para medir la interacción dependiente del ligando de un péptido coactivador con un receptor nuclear a fin de caracterizar la actividad agonista o antagonista de los compuestos descritos en el presente documento. Normalmente, el ensayo en este caso comprende el uso de una proteína de

fusión de dominio de unión a ligando (LBD) de glutatión-S-transferasa (GST)-receptor nuclear, recombinante y un péptido biotinilado sintético secuenciado, derivado del dominio de interacción con el receptor de un péptido-activador tal como el coactivador 1 de receptor esteroideo (SRC-1). Normalmente se marca GST-LBD con un quelato de europio (donador) mediante un anticuerpo anti-GST marcado con europio, y el péptido coactivador se marca con alofocianina mediante una unión estreptavidina-biotina.

En la presencia de un agonista para el receptor nuclear, el péptido se recluta hacia el GST-LBD, llevando al europio y a la alofocianina a quedar en estrecha proximidad para permitir la transferencia de energía desde el quelato de europio hasta la alofocianina. En la excitación del complejo con luz a 340 nm de energía de excitación absorbida por el quelato de europio se transmite al resto de alofocianina que da por resultado en emisión a 665 nm. Si el quelato de europio se pone en proximidad cercana al resto de alofocianina hay poca o ninguna transferencia de energía y de excitación del quelato de europio da por resultado en emisión a 615 nm. De esta manera, la intensidad de la luz emitida a 665 nm da una indicación de la fuerza de la interacción proteína-proteína. La actividad de un antagonista del receptor nuclear se puede medir determinando la capacidad de un compuesto para inhibir competitivamente (es decir, CI_{50}) la actividad de un agonista para el receptor nuclear.

Además, se puede usar exitosamente varias metodologías de ensayo basadas en células en ensayos de cribado para identificar y perfilar la especificidad de los compuestos de la presente invención. Estos planteamientos incluyen el ensayo de cotransfección, ensayos de translocación, ensayos de complementación y el uso de tecnologías de activación génica para sobreexpresar receptores nucleares endógenos.

Existen tres variantes básicas de la estrategia del ensayo de cotransfección, ensayos de cotransfección que usan el receptor nuclear de longitud completa, ensayos de cotransfección que usan receptores nucleares quiméricos que comprenden el dominio de unión a ligando del receptor nuclear de interés fusionado a un dominio de unión a ADN heterólogo y ensayos basados en el uso del sistema de ensayo de dos híbridos de mamíferos.

El ensayo de cotransfección básico se basa en la cotransfección en la célula de un plásmido de expresión para expresar el receptor nuclear de interés en la célula con un plásmido indicador que comprende un gen indicador cuya expresión está bajo el control de la secuencia de ADN que es capaz de interactuar con ese receptor nuclear (véanse, por ejemplo, patentes de los Estados Unidos números 5,071,773; 5,298,429 y 6,416,957). El tratamiento de las células transfectadas con un agonista para el receptor nuclear incrementa la actividad transcripcional de ese receptor que se refleja por un incremento en la expresión del gen indicador que se puede medir por varios procedimientos estándar.

Para aquellos receptores que funcionan como heterodímeros con RXR, tal como los LXR, el ensayo de cotransfección incluye normalmente el uso de plásmidos de expresión tanto para el receptor nuclear de interés como para RXR. Los ensayos de cotransfección típicos requieren el acceso al receptor nuclear de longitud completa y elementos de respuesta adecuados que proporcionan suficiente sensibilidad y especificidad de cribado al receptor nuclear de interés.

Normalmente, el plásmido de expresión comprende: (1) un promotor, tal como un promotor de región anticipada de SV40, promotor tk de HSV o promotor de fosfoglicerato-cinasa (pgk), promotor CMV, promotor $Sr\alpha$ u otros elementos de control adecuados conocidos en la técnica, (2) una secuencia de polinucleótido clonada, tal como ADNc que codifica para un receptor, cofactor- o fragmento del mismo, ligado al promotor en la orientación unisentido de modo que la transcripción del promotor producirá un ARN que codifique para una proteína funcional y (3) una secuencia de poliadenilación. Por ejemplo y sin limitación, un casete de expresión de la invención puede comprender los vectores de clonación de expresión de ADNc, u otros vectores de expresión preferidos conocidos y comercialmente disponibles de vendedores tal como Invitrogen, (CA), Stratagene, (CA) o Clontech, (CA). De manera alternativa, también se pueden usar vectores de expresión desarrollados por grupos académicos tales como los vectores pCMX originalmente desarrollados por Evans lab (Willey *et al.* Genes & Development 9 1033-1045 (1995)).

Las secuencias reguladoras de la transcripción en un casete de expresión se seleccionan por el practicante basándose en la aplicación propuesta; dependiendo del uso específico, la regulación de transcripción puede emplear secuencias promotoras o de control inducibles, reprimibles, constitutivas, específicas del tipo de célula, específicas de la etapa de desarrollo, específicas del sexo o de otro tipo deseado.

De manera alternativa, el plásmido de expresión puede comprender una secuencia de activación para activar o incrementar la expresión de una secuencia cromosómica endógena. Estas secuencias de activación incluyen, por ejemplo, la porción dactilar de zinc sintética (véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos números 6,534,261 y 6,503,7171) o una secuencia intensificadora o promotora fuerte junto con una secuencia de selección de objetivo para permitir la recombinación homóloga o no homóloga de la secuencia de activación en la dirección 5' del gen de interés.

Los genes codificantes de las siguientes proteínas anteriormente descritas de longitud completa, que son adecuados para uso en los estudios de cotransfección, y perfiladores de los compuestos descritos en el presente documento, incluyen LXR α de humano (número de acceso U22662), LXR β de humano (número de acceso U07132), FXR de rata

(número de acceso U18374), FXR de humano (número de acceso NM_005123), RXR α de humano (número de acceso NM_002957), RXR β humana (número de acceso XM_042579), RXR γ humana (número de acceso XM_053680), PPAR α de humano (número de acceso X57638) y PPAR δ de humano (número de acceso U10375). Todos los números de acceso en esta solicitud se refieren a números de acceso del GenBank.

5 Los plásmidos indicadores se pueden construir usando técnicas estándar de biología molecular poniendo ADNc codificante del gen indicador en la dirección 3' desde un promotor mínimo adecuado. Por ejemplo, los plásmidos del indicador de luciferaza se pueden construir al colocar ADNc que codifica para luciferaza de luciérnaga (normalmente con el intron t pequeño de SV40 y la extremidad poli-A, (de Wet *et al.*, (1987) Mol. Cell. Biol. 7 725-735) en la dirección 3' desde el promotor de timidina-cinasa del virus de herpes (localizado en los residuos -105 a +51 de la secuencia de nucleótidos de timidina-cinasa, obtenidos por ejemplo, del plásmido pBLCAT2 (Luckow & Schutz (1987) Nucl. Acid. Res.15 5490-5494)) que se une a su vez al elemento de respuesta (RE) apropiado.

15 La elección del elemento de respuesta hormonal es dependiente del tipo de ensayo que se va a usar. En el caso del uso de LXR α o LXR β de longitud completa, un plásmido indicador que comprende RE de LXR conocido se usará normalmente, tal como por ejemplo en un plásmido indicador tal como LXREx1-tk-luciferaza, (véase la Patente Estadounidense número 5.747.661, incorporada en el presente documento a modo de referencia). En el caso de LXR α o una fusión LXR β -LBD-Gal4, se usarán las secuencias de activación en la dirección 5' de GAL₄ (UAS). Normalmente, el UAS de GAL₄ comprenderá la secuencia 5'CGGRNNRCYNYNCNCCG-3', donde Y = C o T, R = A o G y N = A, C, T o G y se presentará como una repetición en tandem de 4 copias.

20 Numerosos métodos de cotransfección de los plásmidos de expresión e indicadores son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden usar para el ensayo de cotransfección para introducir los plásmidos en un tipo celular adecuado. Normalmente, esta célula no expresará de manera endógena receptores nucleares que interactúan con los elementos de respuesta usados en el plásmido indicador.

25 Se conocen en la técnica numerosos sistemas de genes indicadores, e incluyen, por ejemplo, fosfatasa alcalina (véanse, Berger, J., *et al.*, Gene (1988), Vol. 66, pp. 1-10; y Kain, S.R., Methods. Mol. Biol. (1997), Vol. 63, pp. 49-60), β -galactosidasa (véanse, patente de los Estados Unidos número 5,070,012, emitida el 3 de diciembre de 1991 a Nolan *et al.* y Bronstein, I., *et al.*, J. Chemilum. Biolum. (1989), Vol. 4, pp. 99-111), cloranfenicol-acetiltransferasa (véase, Gorman *et al.*, Mol. Cell Biol. (1982), Vol. 2, pp. 1044-51), β -glucuronidasa, peroxidasa, β -lactamasa (patentes de los Estados Unidos números 5,741,657 y 5,955,604), anticuerpos catalíticos, luciferazas (patentes de los Estados Unidos números 5,221,623; 5,683,888; 5,674,713; 5,650,289; y 5,843,746) y proteínas naturalmente fluorescentes (Tsien, R.Y., Annu. Rev. Biochem. (1998), Vol. 67, pp. 509-44).

35 El uso de quimeras que comprenden el dominio de unión a ligando (LBD) del receptor nuclear de interés con un dominio de unión a ADN heterólogo (DBD) extiende la versatilidad de los ensayos basados en células al dirigir la activación del receptor nuclear en cuestión a elementos definidos de unión a ADN reconocidos por el dominio de unión a ADN definido (véase WO 95/18380). Este ensayo expande la utilidad de los ensayos de cotransfección basados en células en casos donde la respuesta biológica o la ventana de cribado usando el dominio de unión a ADN nativo no es satisfactoria.

45 En general, la metodología es similar a aquella usada en el ensayo de cotransfección básico, excepto que se usa una construcción quimérica en lugar del receptor nuclear de longitud completa. Como con el receptor nuclear de longitud completa, el tratamiento de las células transfectadas con un agonista para el LBD de receptor nuclear incrementa la actividad de transcripción del dominio de unión a ADN heterólogo que se refleja por un incremento en la expresión del gen indicado como se ha descrito anteriormente. Normalmente, para dichas construcciones quiméricas, se usan los dominios de unión a ADN de receptores nucleares definidos, o de reguladores de la transcripción derivados de levaduras o bacterias, tales como miembros de las superfamilias GAL 4 y Lex A/Umod.

50 Un tercer ensayo basado en células de utilidad para cribar compuestos de la presente invención es un ensayo de dos híbridos de mamífero que mide la capacidad del receptor de hormonas nucleares para interactuar con un cofactor en la presencia de un ligando (véanse, por ejemplo, las Patentes Estadounidenses números 5.667.973, 5.283.173 y 5.468.614). El planteamiento básico es crear tres construcciones de plásmido que permita la interacción del receptor nuclear con la proteína interactuante para que se acople a una lectura transcripcional dentro de una célula viva. La primera construcción es un plásmido de expresión para expresar una proteína de fusión que comprende la proteína de interacción o una porción de esta proteína que contiene el dominio de interacción, fusionado a un dominio de unión a ADN de GAL₄. El segundo plásmido de expresión comprende ADN, que codifica para el receptor nuclear enteros fusionado a un dominio de activación de transcripción fuerte tal como VP16 y la tercera construcción comprende el plasmido de indicador que comprende un gen indicador con un promotor mínimo y secuencias de activación en la dirección 5' de GAL₄.

65 Una vez que se introducen los tres plásmidos en una célula, el domino de unión a ADN de GAL₄ codificado de la primera construcción permite la unión específica de la proteína de unión a los sitios GAL₄ en la dirección V' de un indicador mínimo. Sin embargo, debido a que el dominio de unión ADN a GAL₄ no tiene normalmente propiedades de activación transcripcional fuerte en el aislamiento, la expresión del gen indicador se presenta solo a un bajo nivel. En la presencia de un ligando, la proteína de fusión receptor nuclear-VP16 puede unirse ala proteína de fusión

GAL₄-proteína de interacción que une el activador transcripcional fuerte VP16 en proximidad cercana a los sitios de unión de GAL-4 y la región promotora mínima del gen indicador. Esta interacción mejora de manera significativa la transcripción del gen indicador que se puede medir para varios genes indicadores como se ha descrito anteriormente. La transcripción del gen indicador de esta manera se activa por la interacción de la proteína de interacción y el receptor nuclear de interés de una manera dependiente de un ligando.

Se puede probar por estos métodos cualquier compuesto que sea un candidato para la activación de LXR α o LXR β . En general, se prueban compuestos a varias concentraciones diferentes para optimizar los cambios tal que se detectará la activación del receptor y se reconocerá, si esta presente. Normalmente, se realizan ensayos en triplicado y varían dentro del error experimental por menos de 15 %. Cada experimento se repite normalmente tres o más veces con resultados similares.

La actividad del gen indicador se puede normalizar de manera conveniente al control interno y los datos graficados como veces de activación con relación a células no tratadas. Se puede incluir un compuesto de control positivo (agonista) junto con DMSO como controles altos y bajos para normalización de los datos del ensayo. De manera similar, se puede medir la actividad antagonista al determinar la capacidad de un compuesto para inhibir de manera competitiva la actividad de un agonista.

Adicionalmente, los compuestos y composiciones se pueden evaluar para su capacidad para incrementar o disminuir la expresión de genes que se conoce que se modulan por LXR α o LXR β y otros receptores nucleares *in vivo*, usando transferencia Northern, RT PCR o análisis de microarreglos de oligonucleótidos para analizar niveles de ARN. Se puede usar análisis de transferencia Western para medir la expresión de proteínas codificadas por genes objetivo de LXR. Los genes que se conoce que se regulan por los LXR incluyen los transportadores del casete de unión a ATP, ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, el gen de la proteína 1c de unión al elemento de respuesta al esteroil (SREBP1c), la esteroil CoA desaturasa 1 (SCD-1) y el gen de la apolipoproteína apoE (ApoE).

Existen modelos de animales establecidos para varias enfermedades de pertinencia directa a los compuestos reivindicados y estos se pueden usar para perfilar y caracterizar adicionalmente los compuestos reivindicados. Estos sistemas modelo incluyen dislipemia diabética usando ratas Zucker (fa/fa) o ratones (db/db), hiperlipemia espontánea usando ratones deficientes en apolipoproteína E (ApoE^{-/-}), hiperlipemia inducida por dieta, usando ratones deficientes del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDLR^{-/-}) y aterosclerosis usando ratones tanto Apo E^{-/-} y LDLR^{-/-} alimentados con una dieta western. (21 % de grasa, 0.05 % de colesterol). Adicionalmente, se pueden usar modelos de animales LXR o FXR (ratones de supresión o aniquilación) para evaluar adicionalmente los presentes compuestos y composiciones *in vivo* (véanse, por ejemplo, Peet, *et al.*, Cell (1998), Vol 93 pp. 693-704 y Sinal, *et al.*, Cell (2000), Vol. 102, pp. 731-744).

Administración de los compuestos de la invención

La administración de los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir de utilidad y similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar al combinar un compuesto de la invención con un soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, apropiado y se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tal como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de las composiciones farmacéuticas, incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, técnicas de inyección intravenosa, intramuscular, intraexternal o infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en las mismas sean biodisponibles en la administración de la composición o un paciente. Las composiciones que se administraran a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo una tableta puede ser una unidad de dosificación individual y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede retener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar estas formas de dosificación se conocen o serán evidentes, para los expertos en la técnica, por ejemplo ver, Remington Pharmaceutical Sciences, 18 Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). La composición que se va a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un estado de enfermedad asociado con la actividad de un receptor nuclear de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en la forma de un sólido o líquido. En un aspecto, el/los soporte(s) es/son particulado(s), de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de tableta o polvo. El/los soporte(s) puede(n) ser líquido(s), siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil en, por ejemplo, la administración por inhalación.

Cuando se propone para la administración oral, la composición farmacéutica está de manera preferente en forma sólida o líquida, donde se incluyen formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y en gel dentro de las formas

consideradas en el presente documento como sólidas o líquidas.

Como una composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en un polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma masticable, oblea o forma similar. Esta composición sólida contendrá normalmente uno o más diluyentes inertes o soportes comestibles. Además, puede estar presente uno o más de los siguientes: aglutinantes tal como carboximetilcelulosa, etil-celulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tal como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tal como ácido alginico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tal como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tal como dióxido de silicio coloidal, agentes edulcorantes tal como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor de naranja, y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica esta en la forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, podría contener, además de los materiales del tipo anterior, un soporte líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en la forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para distribución por inyección, como dos ejemplos. Cuando se propone para administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos uno o más de un agente edulcorante, conservadores, tinte/colorante e intensificador de sabor. En una composición propuesta para que se administre por inyección, se puede incluir uno o más de un surfactante, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención ya sea que sean soluciones, suspensiones o forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tal como agua para inyección, solución salina, de manera preferente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tal como mono- o di-glicéridos sintéticos que pueden servir como el solvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes; agentes antibacterianos tal como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tal como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tal como ácido etilendiamina tetracético; tampones tal como citratos o fosfatos de agentes para el ajuste de la tonicidad tal como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede encerrar en ampolletas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis elaborados de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es de manera preferente estéril.

Una composición farmacéutica líquida de la invención propuesta ya sea para administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención tal que se obtenga una dosificación adecuada. Normalmente, esta cantidad es al menos de un 0,01 % un compuesto de la invención en la composición. Cuando se propone para administración oral, esta cantidad se puede variar para estar entre el 0,1 y aproximadamente el 70 % del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen entre aproximadamente un 4 % y aproximadamente un 50 % del compuesto de la invención. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferidas según la presente invención se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contenga entre un 0,01 y un 1 % en peso del compuesto de la invención.

La composición farmacéutica de la invención se puede proponer para administración tópica, caso en el cual el soporte puede comprender de manera adecuada una solución, emulsión, ungüento o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de lo siguiente: petrolato, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tal como agua y alcohol y emulsionantes y estabilizadores. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se propone para administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 % p/v (peso por unidad de volumen).

La composición farmacéutica de la invención se puede proponer para administración rectal, en la forma, por ejemplo de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base poliagenosa como un excipiente no irritante adecuado. Estas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir varios materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de revestimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de revestimiento son normalmente inertes y se pueden seleccionar, por ejemplo, de azúcar, goma de nacar y otros agentes de revestimiento entéricos. De manera alternativa, los ingredientes activos se pueden encerrar en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se una al compuesto de la invención y ayude de este modo en la distribución del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica de la invención puede consistir de unidades de dosificación que se pueden administrar como un aerosol. El término aerosol se usa para denotar varios sistemas que varían de aquellos de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en envases presurizados. La distribución puede ser por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bomba adecuado que distribuya los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención se pueden distribuir en sistemas de fase individual, de dos fases o tres fases, a fin de distribuir los ingredientes activos. La distribución del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas, recipientes secundarios y similares, que pueden conjuntamente formar un equipo. Un experto en la técnica, sin una excesiva experimentación, puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica propuesta para ser administrada por inyección se puede preparar al combinar un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede adicionar un surfactante para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los surfactantes son compuestos que interactúan de manera no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva, que variará dependiendo de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; y el modo y tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; la severidad del trastorno particular o afección particular; el sujeto que se somete a terapia. En general, una dosificación diaria terapéuticamente efectiva es desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; de manera preferente, desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; de manera más preferente, desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal por día.

Los compuestos de la invención o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar de manera simultánea con, antes de o después de la administración de uno o más de los agentes terapéuticos descritos anteriormente en la utilidad de los compuestos de la invención. Esta terapia de combinación incluye administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y un inhibidor de HMG-CoA-reductasa se puede administrar al paciente conjuntamente en una composición de dosificación oral individual tal como una tableta o cápsula o cada agente se administra en formulaciones de dosificación orales separadas. Donde se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, es decir, de manera concurrente, o en momentos separados por etapas, es decir, de manera secuencial; la terapia de combinación se entiende que incluye todos estos regímenes.

La información de la dosificación para los inhibidores de HMG-CoA-reductasa es bien conocida en la técnica, puesto que se comercializan en los Estados Unidos varios inhibidores de HMG-CoA-reductasa. En particular, las cantidades de dosificación diaria del inhibidor de HMG-CoA reductasa puede ser la misma o similar a aquellas cantidades que se emplean para tratamiento anti-hipercolesterolemico y que se describen en Physicians' Desk Reference (PDR). Por ejemplo, ver 50^{ava} Ed. del PDR. 1996 (medical Economics Co); en particular, ver página 216 del encabezado "Hipolipidémicos", encabezado secundario "Inhibidores de HMG-CoA-Reductasa" y las páginas de referencia citadas en la misma. De manera preferente, la cantidad de dosificación oral de inhibidor de HMG-CoA-reductasa es de aproximadamente 1 a 200 mg/día y de manera más preferente, desde aproximadamente 5 a 160 mg/día. Sin embargo, las cantidades de dosificación varían dependiendo de la potencia del inhibidor de HMG-CoA-reductasa específico usado así como otros factores como se señala anteriormente. Un inhibidor de HMG-CoA-reductasa que tiene potencia suficientemente mayor se puede dar en dosificación diarias de submiligramos.

Como ejemplos, la cantidad de dosificación diaria para simvastatina se puede seleccionar desde 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg y 160 mg; para lovastatina, 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg; para fluvastatina sódica, 20 mg, 40 mg y 80 mg, y para pravastatina sódica, 10 mg, 20 mg y 40 mg. La cantidad de dosificación diaria para atorvastatina cálcica puede estar en el intervalo desde 1 mg a 160 mg de manera más particular desde 5 mg a 80 mg. La administración oral puede ser en una sola dosis o en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diariamente, aunque se prefiere una sola dosis diaria de inhibidor de HMG-CoA-reductasa.

Preparación de los compuestos de la invención

Se entiende que en la siguiente descripción las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si dichas contribuciones dan por resultado compuestos estables.

También se apreciará por los expertos en la técnica que en los procesos descritos más adelante, los grupos funcionales de los compuestos intermediarios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores adecuados. Estos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados

para hidroxil incluyen trialkilsililo o diarilalkilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para 1,2-dihidroxis incluyen grupos formadores de acetal y acetil. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R (donde R es alquilo, arilo o aralquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o aralquilo.

Los grupos protectores se pueden adicionar o eliminar de acuerdo con técnicas estándar, que son bien conocidas por los expertos en la técnica y como se describe en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience. El grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

También se apreciará por los expertos en la técnica, aunque estos derivados protegidos de los compuestos de la invención, como se ha descrito anteriormente en el primer aspecto de la invención, pueden no poseer actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero que tiene una enfermedad asociada con los defectos en el transporte de colesterol, metabolismo de glucosa, metabolismo de ácidos grasos y metabolismo de colesterol y metabolizar posteriormente en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Estos derivados por lo tanto se pueden describir como "profármaco". Todos los profármacos de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

Se entiende que un experto en la técnica será capaz de elaborar los compuestos de la invención no específicamente preparados en el presente documento en vista de la siguiente divulgación, incluyendo las Preparaciones y Ejemplos, y de la información conocida por los expertos en el campo de síntesis química.

Los materiales de partida en los ejemplos de síntesis proporcionados en el presente documento están ya sea disponibles de fuentes comerciales mediante procedimientos de literatura o por métodos descritos en el presente documento. Se usaron todos los compuestos comercialmente disponibles sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Los solventes deuterados tal como DMSO o CDCl₃ (99.8 %, Cambridge Isotope Laboratories) se usaron en todos los experimentos. Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro RMN Bruker Avance 400 MHz. Los picos significativos se tabulan e incluyen normalmente: número de protones, multiplicidad (s, singlete, d, doblete; t, triplete, q, cuartete, m, multiplete; br s, singlete amplio) y constantes de acoplamiento en Hz. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm (δ) con relación a tetrametilsilano. Los espectros de masas se grabaron en un instrumento Perkin-Elmer SCIEX HPLC/MS usando condiciones de fase invertida (acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0.05 %) e ionización por electrospray (ES). Las abreviaturas usadas en los ejemplos más adelante tienen sus significados aceptados en la literatura química. Por ejemplo, CH₂Cl₂ (diclorometano), C₆H₆ (benceno), TFA (ácido trifluoroacético), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éster dietílico), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (N,N-dimetilformamida) y THF (tetrahidrofurano). Se realizó la cromatografía instantánea usando Gel 60 de Sílice Merck (malla 230-400).

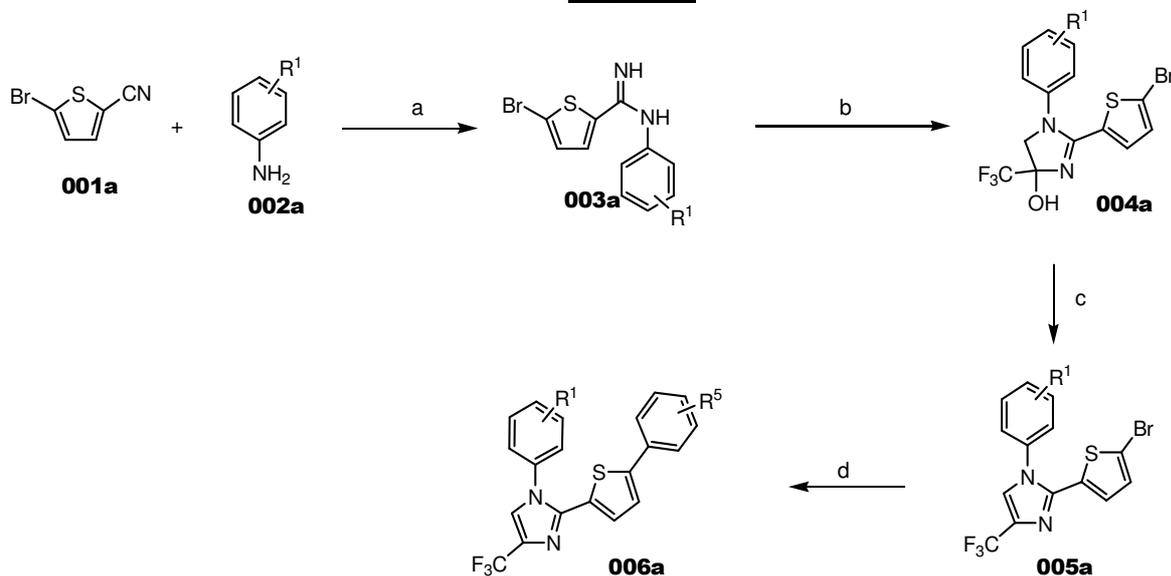
Con fines únicamente de ilustración, la mayoría de las fórmulas en los siguientes Esquemas se refieren a realizaciones específicas de los compuestos de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica, en vista de las enseñanzas de memoria descriptiva esperará razonablemente que sea capaz de preparar todos los compuestos de la invención en el primer aspecto de la invención utilizando los materiales de partida apropiadamente sustituidos y los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

En las descripciones generales que siguen inmediatamente cada esquema de reacción, la frase "procedimientos estándar de aislamiento" se propone para incluir uno o más de las siguientes técnicas familiares a un versado en la técnica de química orgánica: extracción orgánica, lavado en soluciones orgánicas con ácido o base acuosa diluida, uso de agentes de secado, filtración, concentración a vacío, seguido por purificación usando destilación, cristalización o cromatografía de fase sólida-líquida. La frase "temperatura elevada" se refiere a una temperatura por arriba de la temperatura ambiente y la frase "temperatura de reducida" se refiere a la temperatura por abajo de la temperatura ambiente.

Las siguientes Preparaciones específicas (para intermediarios) y Ejemplos (para ciertos compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención) se proponen como una guía para ayudar en la práctica la invención y no se proponen como una limitación del alcance de la invención. Los compuestos de los Ejemplos que entran dentro del alcance de la presente invención son claramente indicados en las reivindicaciones, y los siguientes Ejemplos que preparan compuestos que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones están destinados únicamente a fines informativos. Sin una mayor descripción, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción que antecede y los siguientes ejemplos ilustrativos, preparar y utilizar los compuestos de la presente invención. Habría que entender que la discusión que antecede y los ejemplos únicamente presentan una descripción detallada de ciertos compuestos específicos.

A menos que se indique de otro modo, se prepararon todos los compuestos asociados a los datos de RMN y/o espectros de masas y se midieron los espectros de RMN y de masas.

Esquema 1



Reacción y condiciones: (a) NaHMDS, THF; 0°C- temperatura ambiente; (b) 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona, NaHCO₃, 2-PrOH, 80 °C; (c) TSA, tolueno, reflujo; (d) ArB(OH)₂, K₂CO₃, PdCl₂(dppf), DME/H₂O, 80 °C.

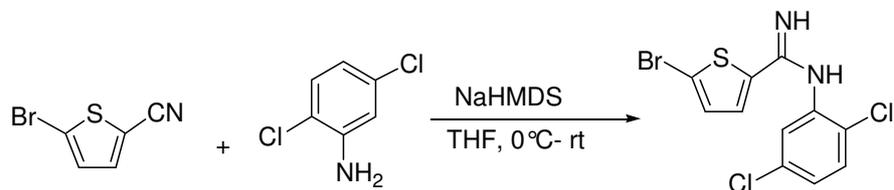
En general, los compuestos de la fórmula (0016a) se preparan al hacer reaccionar primero una anilina de la fórmula (0012a) con aril-nitrilos (0011a), tal como 5-bromo-tiofeno-2-carbonitrilo, en la presencia de una base para dar compuestos de la fórmula (0013a) tras procedimientos estándar de aislamiento. En un paso posterior, la exposición de amidina (0013a) a halocetona, tal como 1-bromo-3,3,3-trifluoroacetona, bajo condición básica a temperatura elevada proporciona 1H-imidazol-4-ol de la fórmula (0014a) tras procedimientos estándar de aislamiento. La conversión de los compuestos de la fórmula (0014a) en los compuestos de la fórmula (0015a) entonces se logra tratando los compuestos de la fórmula (0014a) con un catalizador ácido tal como ácido p-toluensulfónico a reflujo. En una región de acoplamiento mediada por paladio, por ejemplo, una reacción de Suzuki, los compuestos de la fórmula (0015a) entonces se hacen reaccionar con un reactivo de boronato o ácido borónico para dar los compuestos de la fórmula (0016a) tras procedimientos estándar de aislamiento.

Ejemplo 1

1-(2,5-Diclorofenil)-2-[5-(3-metanosulfonilfenil)tiofen-2-il]-4-trifluorometil-1H-imidazol

Ejemplo 1a

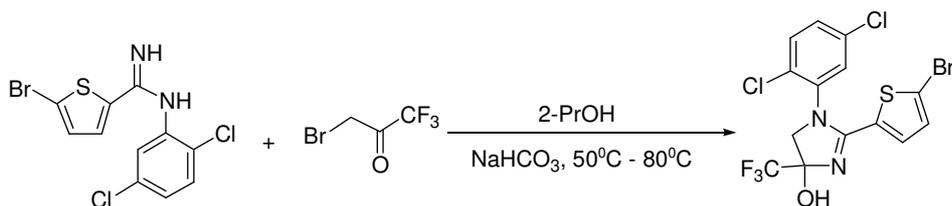
Preparación de 5-bromo-N-(2,5-diclorofenil)tiofeno-2-carboxamidina



Bajo atmósfera de N₂, a una solución de 2,5-dicloroanilina (341 mg, 2,1 mmol) en 2 ml THF seco se adicionó bis(trimetilsilil)amida sódica, (2,1 ml, solución 1M en THF, 2,1 mmol). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, se adicionó gota a gota una solución de 5-bromo-tiofeno-2-carbonitrilo (376 mg, 2 mmol) en 2 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y entonces se vertió en 100 ml de agua helada. El precipitado naranja se recogió por filtración, se lavó con una solución de éter y hexano (3/7, v/v) y se secó al aire para dar un sólido naranja claro (653 mg, 94 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, MeOH-d₆): δ 6,94 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (d, 1H).

Ejemplo 1b

Preparación de 2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(2,5-diclorofenil)-4-trifluorometil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ol

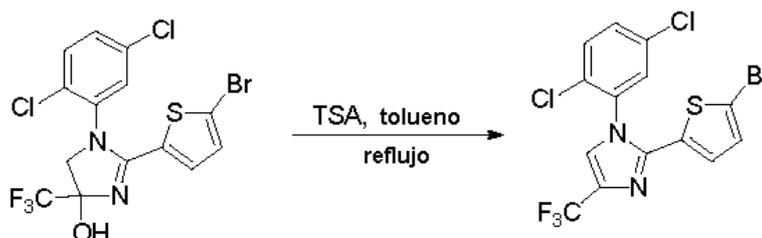


5

A una suspensión de 5-bromo-N-(2,5-diclorofenil)tiofeno-2-carboxamida (634 mg, 1,8 mmol) y bicarbonato de sodio (227 mg, 2,7 mmol) en 8 ml de 2-propanal se adicionó 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (520 mg, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1,5 horas, luego a 80°C durante 4 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el residuo se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado y los lavados se combinaron conjuntamente y se filtró bajo vacío para dar un sólido rosa claro que se usó directamente en el siguiente paso (820 mg, 99 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 3,09 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,44 (m, 2H).

Ejemplo 1c

Preparación de 2-(5-Bromotiofen-2-il)-1-(2,5-diclorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol



20

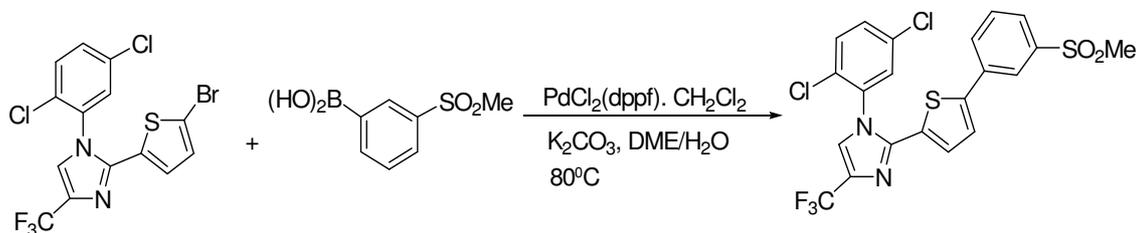
La mezcla de 2-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,5-diclorofenil)-4-trifluorometil-4,5-(dihidro-1H-imidazol-4-ol) (822 mg, 1,8 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (172 mg, 0,9 mmol) en ml de tolueno se calentó a 120°C durante 6 horas. El solvente se eliminó y el residuo se volvió a disolver en diclorometano, entonces se lavó con NaHCO₃ saturado y solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 85/15) para dar un sólido blanquecino (512 mg, 64 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 6,68 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,56 (s, 1H).

25

Ejemplo 1d

30

Preparación de 1-(2,5-diclorofenil)-2-[5-(3-metanosulfonilfenil)tiofen-2-il]-4-trifluorometil-1H-imidazol



2-(5-Bromo-tiofen-2-il)-1-(2,5-diclorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol (90 mg, 0,2 mmol), ácido (3-metilsulfonil)fenilborónico (60 mg, 0,3 mmol), carbonato de potasio (110 mg, 0,8 mmol) y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (16 mg, 0,02 mmol) se mezclaron con 2 ml DME/H₂O 9:1 (v/v), entonces se calentaron a 80°C durante la noche. Todo el solvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc, 6/4) para dar un sólido blanco (76 mg, 74 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 3,08 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,10 (t, 1H).

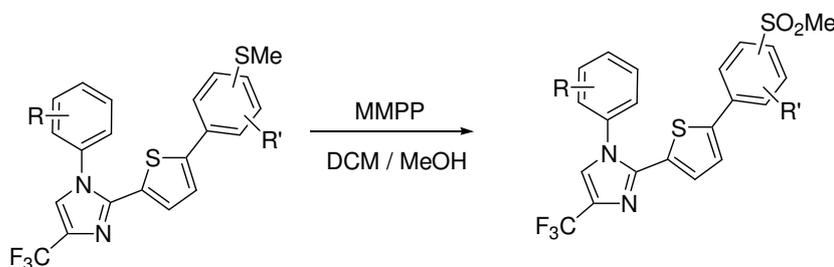
40

Todos los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a como se describe en el Esquema 1 y se midieron los espectros de masas y RMN. Los reactivos de boronato o ácido borónico para el acoplamiento de

Suzuki, si no tenían disponibilidad comercial, se elaboraron usando técnicas estándar fácilmente evidentes para un experto en la técnica.

- 1-(2,5-diclorofenil)-2-{5-[3-(metilsulfonyl)-fenil]-2-tienil}-4-(trifluorometil)-1H-imidazol; MS(ES) 517,3 [M+H]⁺;
- 5 • 5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-3-metil-2-(metiltio)piridina; MS(ES) 500,4 [M+H]⁺;
- 5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-2-(etiltio)-3-metilpiridina; MS(ES) 514,2 [M+H]⁺;
- 4-{5-[5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]piridin-2-il}morfolina; MS(ES) 525,4,527,3 [M+H]⁺;
- 10 • 4-{5-[5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]piridin-2-il}piperazino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo; MS(ES) 624,5, 626,3 [M+H]⁺;
- 1-(2-clorofenil)-2-{5-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2-tienil}-4-(trifluorometil)-1H-imidazol; MS(ES) 483,2 [M+H]⁺;
- 5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-3-metil-2-(metiltio)piridina; MS(ES) 466,2 [M+H]⁺;
- 5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-2-(etiltio)-3-metilpiridina; MS(ES) 480,2 [M+H]⁺;
- 15 • 4-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-3-metilfenilacetato de metilo; MS(ES) 491,2 [M+H]⁺;
- 3-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}benzenosulfonamida; MS(ES) 484,0 [M+H]⁺;
- 4-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}bencensulfonamida; MS(ES) 484,1 [M+H]⁺.

20

Esquema 2

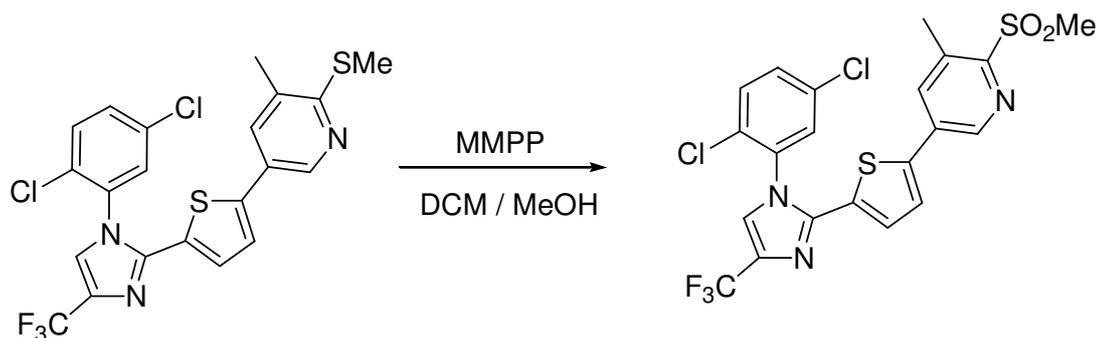
25

Los materiales de partida se prepararon de una manera similar como en el Esquema 1, seguido por las formaciones adicionales para elaborar los productos finales como se describen en el Esquema 2.

Ejemplo 2

30

Preparación de 5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-2-(metilsulfonyl)-3-metilpiridina



35

Se disolvió 5-{5-[1-(2,5-Diclorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]-tiofen-2-il}-3-metil-2-metilsulfanil-piridina (80 mg, 0,16 mmol) en una mezcla de 8 ml de diclorometano y metanol (5:1, v/v). Entonces se adicionó MMPP (hexahidrato de monoperoxifalato de magnesio, 200 mg, 0,35 mmol, 80 % tec.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO₃, saturado y solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 15 → 60 %/Hexano) para dar un sólido blanco (52 mg, 61 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 2,61 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 6,58 (d, J = 4,0, 1H), 7,63 (d, J = 4,0, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 8,20 - 8,17 (m, 2H), 8,31 - 8,30 (m, 1H), 8,80 (m, 1H). MS(ES) 532,2, 536,2 [M+H]⁺.

40

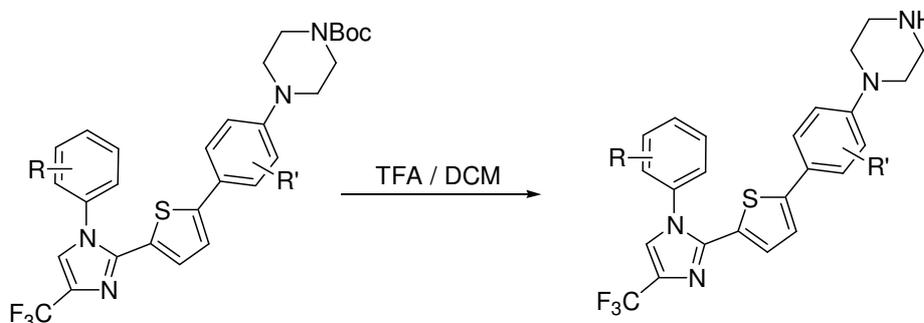
Los siguientes compuestos se elaboraron de una manera similar por oxidación de sulfuros apropiados.

- 5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-2-(etilsulfonyl)-3-metilpiridina; MS(ES) 546,2 [M+H]⁺
- 45 • 5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-3-metil-2-(metilsulfonyl)-piridina; MS(ES) 532,2

- 5-[5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]-3-metil-2-(metilsulfonil)piridina; MS(ES) 498,4 [M+H]⁺
- 5-[5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]-2-(etilsulfonil)-3-metilpiridina; MS(ES) 512,2 [M+H]⁺

5

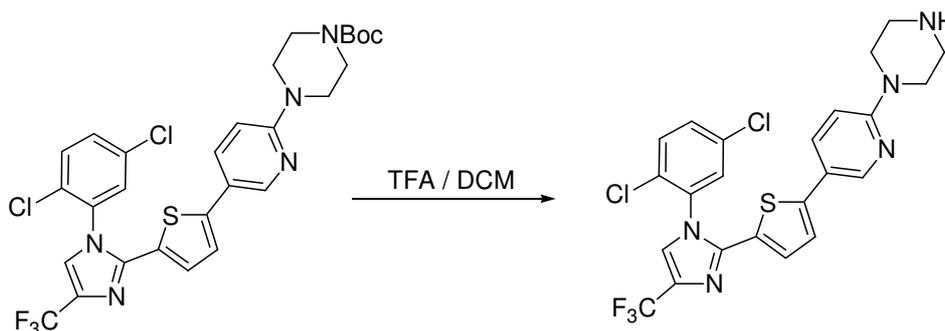
Esquema 3



10 Los materiales de partida se prepararon de una manera similar como en el Esquema 1, seguido por transformaciones adicionales para elaborar los productos finales como se describe en el Esquema 3.

Ejemplo 3

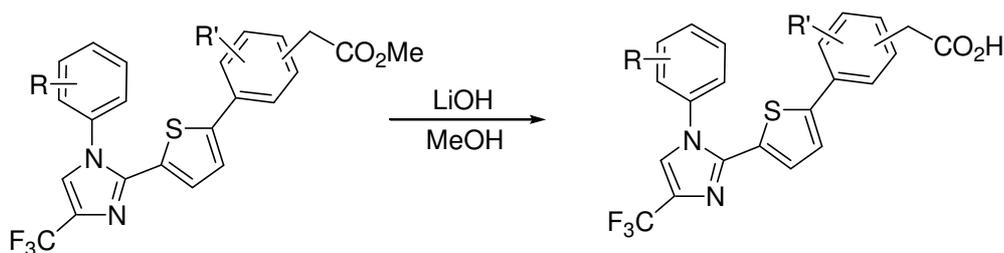
15 1-(5-[5-[1-(2,5-Diclorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]tiofen-2-il]piridin-2-il)piperazina



20 Se mezcló el éster terc-butílico del ácido 4-(5-[5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]-tiofen-2-il]-piridin-2-il)-piperazina-1-carboxílico (104 mg, 0,17 mmol) con 4 ml de ácido trifluorometilacético al 50 % en diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó todo el solvente, el residuo se volvió a disolver en diclorometano y neutralizó a pH 7 por NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se precipitó de una mezcla de diclorometano/hexano, luego se filtró y se lavó varias veces con diclorometano para dar un sólido amarillo (50 mg, 57 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 3,30 - 2,97 (m, 4H), 3,57 - 3,54 (m, 4H), 6,63 (d, J = 8,7, 1H), 6,78 (d, J = 4,0, 1H), 6,96 (d, J = 4,0, 1H), 7,31(s, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 4H), 8,37 (m, 1H). MS (ES) 524,3, 526,5 [M+H]⁺.

25

Esquema 4



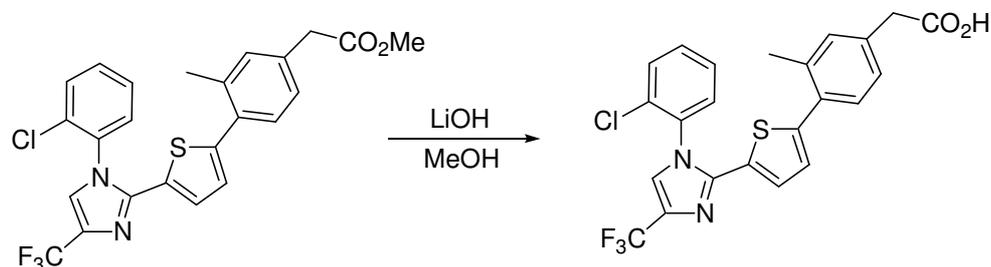
30

Los materiales de inicio se prepararon de una manera similar como en el Esquema 1, seguido por transformaciones adicionales para elaborar los productos finales como se define en el Esquema 4.

Ejemplo 4

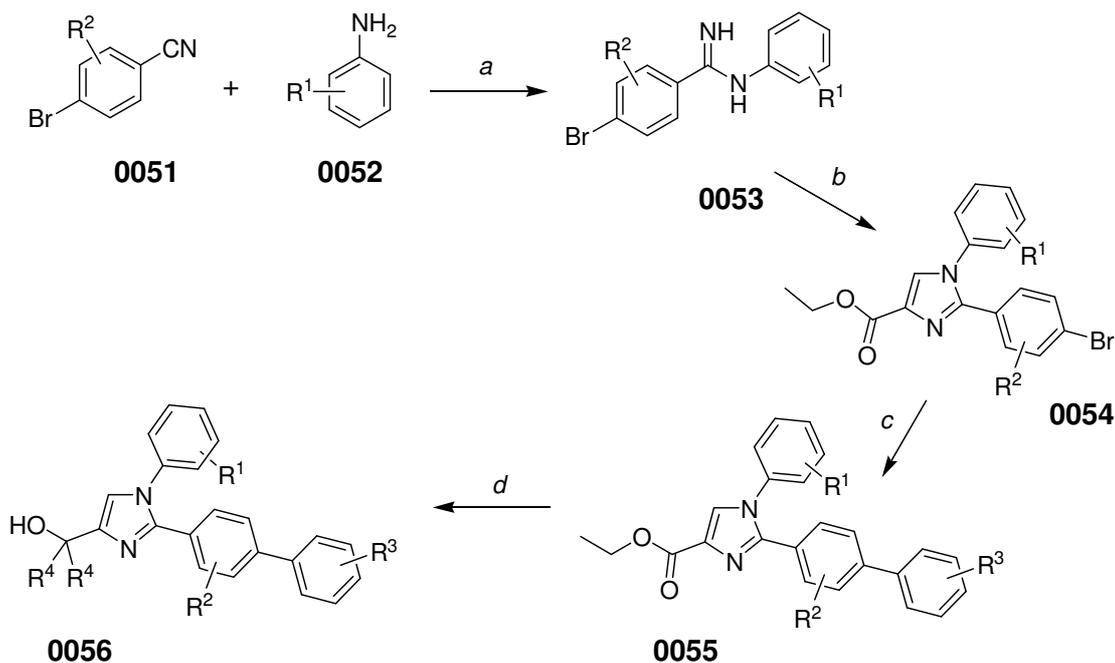
35

Ácido (4-{5-[1-(2-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]tiofen-2-il}-3-metilfenil)acético



5 Se disolvió el éster metílico del ácido (4-{5-[1-(2-Cloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]-tiofen-2-il}-3-metilfenil)-acético (123 mg, 0,25 mmol) en 6 ml de una mezcla de THF y agua (3:1, v/v). Se adicionó monohidrato hidróxido de litio (2,3 mg, 0,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se neutralizó a pH 7 por HCl 1 N y entonces se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH al 0 → 5 %/DCM) para dar un sólido blanco (47 mg, 39 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 2,35 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,13 - 7,10 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,47 - 7,46 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 1H). MS(ES) 477,1 [M+H]⁺.

15

Esquema 5

20 (a) Me₃Al, PhMe, 90 °C; (b) bromopiruvato de etilo, NaHCO₃, 2-ProOH, 95 °C; (c) ArB(OH)₂, Cl₂Pd(dppf), K₂CO₃, H₂O/DME, 80 °C; (d) R⁴MgBr, THF, 0 °C-temperatura ambiente.

25 En general, los compuestos de la fórmula (0056) se pueden preparar como se representa en el Esquema 5, un arilnitrilo (0051) y una arilamina (0052) pueden reaccionar en la presencia de un ácido de Lewis, tal como trimetilaluminio, para dar la amidina correspondiente (0053). También se pueden utilizar heteroarilnitrilos 0051 y/o heteroarilaminas 0052 para la síntesis de sus amidinas respectivas 0053. El intermediario 0053 entonces puede reaccionar con bromopiruvato de etilo en la presencia de una base débil, tal como bicarbonato de sodio, seguido por deshidratación a temperatura elevada para producir el imidazol correspondiente (0054). Este intermediario 0054 puede reaccionar puede someterse a reacciones de acoplamiento cruzado, tal como con un ácido arilborónico bajo condiciones típicas de Suzuki, para dar el correspondiente 2-biaril-imidazol (0055). El 0055 puede reaccionar con un reactivo de Grignard, tal como un bromuro de alquilmagnesio, para dar el producto deseado 0056.

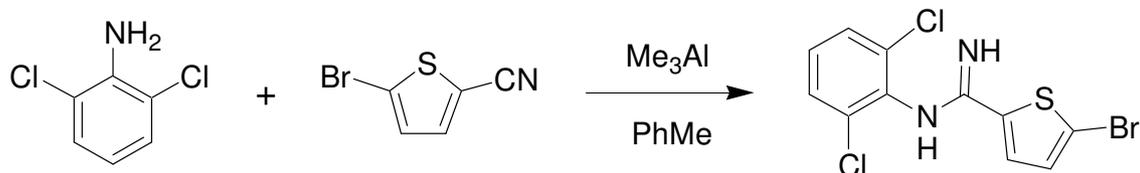
30

Ejemplo 5

2-{1-(2,6-Diclorofenil)-2-[5-(3-metanosulfonilfenil)tiófen-2-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol

5 Ejemplo 5a

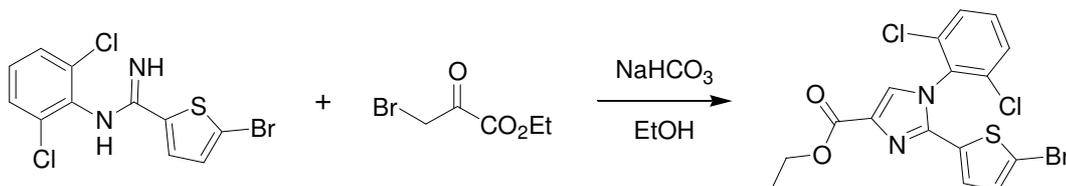
Preparación de 5-bromo-N-(2,6-diclorofenil)tiófen-2-carboxamida



10 A una solución agitada de 2,6-dicloroanilina (1,75 g, 10,8 mmol) en tolueno (25 ml, anhidro) se adicionó gota a gota una solución 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno (8,0 ml, 16 mmol). Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se cargó con una solución de 5-bromotiofeno-2-carbonitrilo (3,00 g, 16 mmol) en tolueno (20 ml, anhidro) y entonces se calentó a 90 °C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se enfrió por
15 adición a una suspensión espesa agitada de sílice (25 g) en CHCl₃/MeOH 3:1 (100 ml). Después de 30 minutos, la mezcla resultante se filtró y los sólidos se enjuagaron con MeOH y DCM. Los filtrados combinados se concentraron para dar el compuesto del título (3,9 g, cuantitativo) como un sólido amarillo pálido, que se usó en el siguiente paso sin purificación. GC-MS(EI): 348, 350, 352.

20 Ejemplo 5b

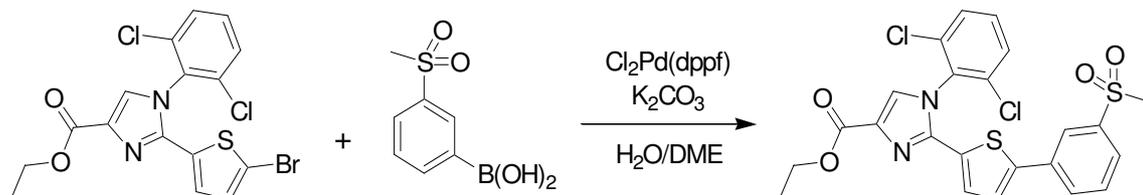
Preparación de éster etílico del ácido 2-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



25 Una mezcla agitada de 5-bromo-N-(2,6-diclorofenil)tiófen-2-carboxamida (3,9 g, 11 mmol) y bicarbonato de sodio (1,85 g, 22 mmol) en isopropanol (55 ml) se cargó con bromopiruvato de etilo (2,5 ml, 20 mmol) y entonces se calentó a 95 °C. Después de 17 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y los sólidos se enjuagaron con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 15:85 a 65:35) para dar el compuesto del título (3,3 g, 67 %) como un sólido
30 amarillo pegajoso, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 7,60 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,37 (c, 2H), 1,38 (t, 3H).

35 Ejemplo 5c

Preparación de éster etílico del ácido 1-(2,6-diclorofenil)-2-[5-(3-metanosulfonilfenil)tiófen-2-il]-1H-imidazol-4-carboxílico

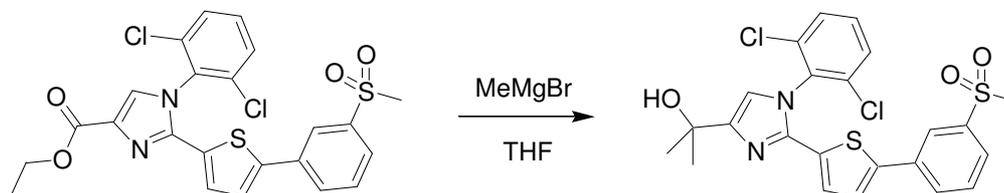


40 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (335 mg, 0,75 mmol), ácido 3-metanosulfonilfenilborónico (180 mg, 0,90 mmol), K₂CO₃ (0,32 g, 2,3 mmol), Cl₂Pd(dppf)-DCM (30 mg, 5 mol %) y H₂O (0,4 ml) en DME (4 ml) se roció con Argon durante 5 minutos y luego se calentó a 80 °C como un matraz sellado. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró (Celita™) y el agente de filtro se enjuagó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión
45 reducida y se purificaron por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 30:70 a 80:20) para dar el compuesto del título (313 mg, 80 %) como un sólido amarillo pálido, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 8,08 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,38 (c, 2H), 3,05 (s,

3H), 1,40 (t, 3H).

Ejemplo 5d

5 *Preparación de 2-{1-(2,6-diclorofenil)-2-[5-(3-metanosulfonylphenil)tiopen-2-il]-1H-imidazol-4-il}-propan-2-ol*



10 A una solución agitada de éster etílico del ácido 1-(2,6-diclorofenil)-2-[5-(3-metanosulfonylphenil)tiopen-2-il]-1H-imidazol-4-carboxílico (300 mg, 0,58 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se adicionó una solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en Et₂O (0,80 ml, 2,4 mmol). Después de que se terminó la adición, el matraz se retiró del baño de agua helada y se dejó calentar a temperatura ambiente. A los 40 minutos, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente por adición de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se concentró y purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 40:60 a 90:10) para dar el compuesto del título (0,17 g, 59 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 8,07 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,46-7,60 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,68 (s ancho, 1H), 1,61 (s, 6H); MS(ES): 507, 509 [M+H]⁺.

15 De una manera similar, se prepararon los siguientes imidazoles a partir de reactivos apropiados. Eventualmente, se cambió el orden del acoplamiento cruzado de Suzuki y la adición del reactivo de Grignard.

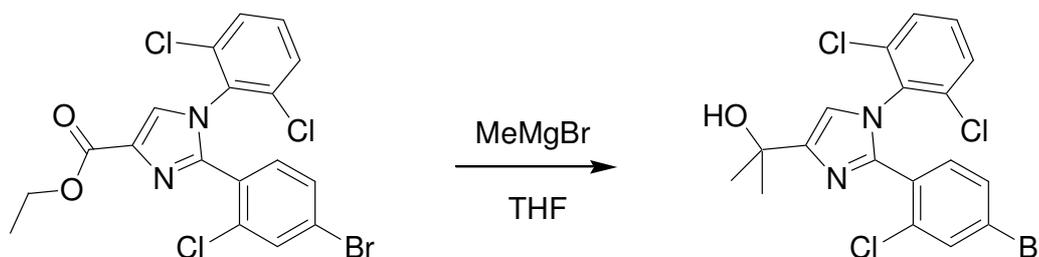
- 20
- 2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(5-(3-(etilsulfonyl)-fenil)tiopen-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 521, 523 [M+H]⁺
 - 2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 515, 517 [M+H]⁺
 - 2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 529, 531 [M+H]⁺
 - 25 • 2-(1-(2-isopropil-6-metilfenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 503 [M+H]⁺
 - 2-(2-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1-(2-isopropil-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 517 [M+H]⁺
 - 2-(1-(2-isopropilfenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 489 [M+H]⁺
 - 30 • 2-(2-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 503 [M+H]⁺
 - 2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 501, 503 [M+H]⁺
 - 2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 515, 517 [M+H]⁺
 - 2-(2-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 535, 537 [M+H]⁺
 - 35 • 2-(2-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 549, 551 [M+H]⁺

Ejemplo 6

2-[5-Cloro-2-(3-cloro-3'-metanosulfonylbifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol

Ejemplo 6a

Preparación de 2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol



45 A una solución 3,0 M de MeMgBr en Et₂O (7,0 ml, 21,0 mmol) a 0°C se adicionó lentamente una solución del éster etílico del ácido 2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (2,80 g, 5,90 mmol) en THF (30 ml, anhidro). Después de que se terminó la adición, el matraz se retiró del baño de agua helada y se dejó calentar a temperatura ambiente. A 50 minutos, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente por adición de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se concentró y purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 15:85 a 55:45)

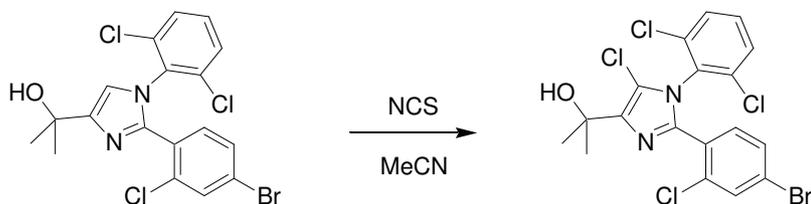
50

para dar el compuesto del título (2,1 g, 77 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 7,58 (d, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,73 (s ancho, 1H), 1,61 (s, 6H).

Ejemplo 6b

5

Preparación de 2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)-5-cloro-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol

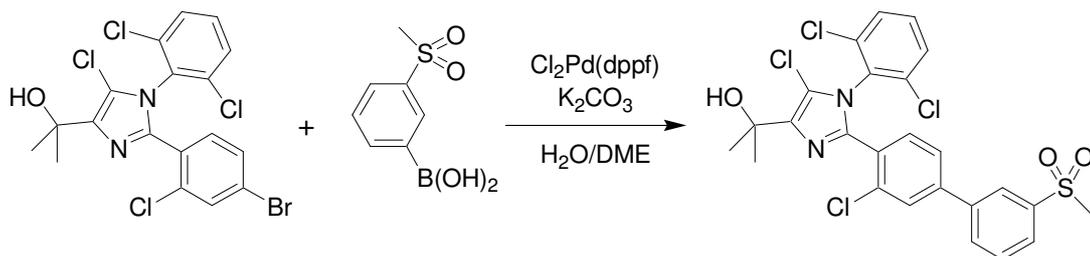


10 Una suspensión de 2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol (230 mg, 0,50 mmol) en MeCN (4 ml, anhidro se cargó con N-clorosuccinimida (70 mg, 0,52 mg) y entonces se calentó a 70 °C. Después de 22 horas, la mezcla de reacción se cargó con N-clorosuccinimida adicional (67 mg, 0,50 mmol) y se calentó a 85 °C. Después de 40 horas (tiempo total de reacción), la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró y purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 0:100 a 30:70) para dar el compuesto del título (0,19 g, 77 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 7,61 (d, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,33 (s, 1H), 1,65 (s, 6H).

15

Ejemplo 6c

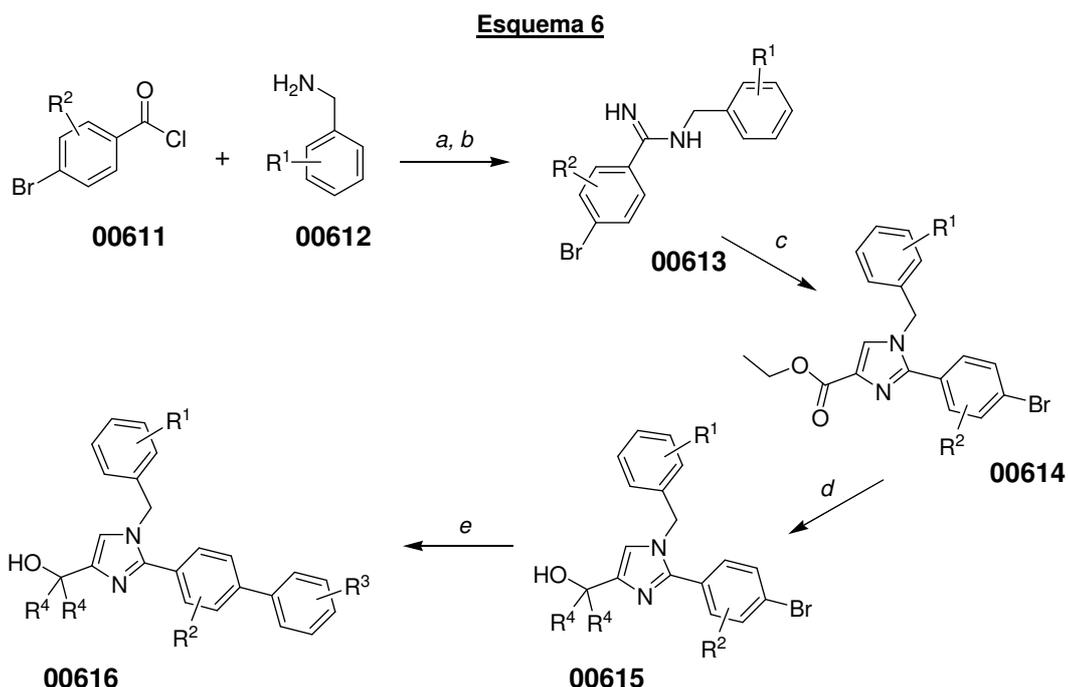
20 Preparación de 2-[5-cloro-2-(3-cloro-3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol



25

Una mezcla de 2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)-5-cloro-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol (184 mg, 0,37 mmol), ácido 3-metanosulfonilbifenilborónico (90 mg, 0,45 mmol), K₂CO₃ (0,15 g, 1,1 mmol), Cl₂Pd(dppf)·DCM (15 mg, 5 % en mol) y H₂O (0,2 ml) en DME (2 ml) se rocó con argón durante 5 minutos y luego se calentó a 60 °C como un matraz sellado. Después de 70 minutos la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró (Celita™) y el agente de filtro se enjuagó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 20:80 a 60:40) para dar el compuesto del título (165 mg, 78 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 8,08 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,33-7,47 (m, 5H), 3,42 (s ancho, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,68 (s, 6H); MS(ES): 591, 593, 595 [M+Na]⁺.

30



5 (a) Et₃N, THF; (b) SOCl₂, 90 °C; concentrar y añadir a NH₃/MeOH; (c) bromopiruvato de etilo, NaHCO₃, EtOH, μ W 175 °C; (d) R⁴MgBr, THF, 0 °C-temperatura ambiente; (e) ArB(OH)₂, Cl₂Pd(dppf), K₂CO₃, H₂O/DME, μ W 120 °C.

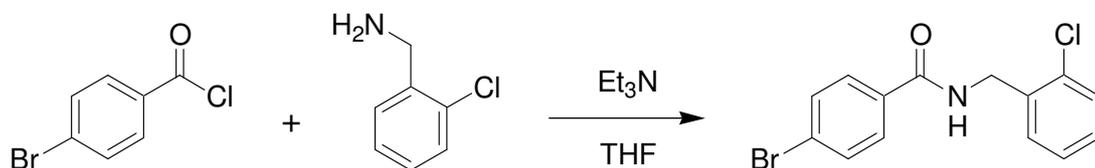
En general, los compuestos de la fórmula 00616 se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6. Primero, se puede generar una amida a partir de la reacción de un cloruro de benzoílo (00611) y una bencilamina (00612) bajo condiciones básicas. La amida resultante se puede tratar con cloruro de tionilo a temperatura elevada para dar un cloruro de imidoílo, que se puede convertir directamente a su amidina correspondiente (00613) en la adición a una solución de amoníaco. Amidina 00613 y bromopiruvato de etilo pueden reaccionar bajo condiciones básicas y a temperatura elevada para producir el imidazol correspondiente (00614). Este éster intermediario 00614 puede reaccionar con un reactivo de Grignard, tal como un bromuro de alquilmagnesio, para dar el carbinol respectivo (00615). El último intermediario 00615 puede someterse a reacciones de acoplamiento cruzado, tal como reacción de Suzuki-Miyaura reacción con ácidos borónicos (ésteres), para producir el imidazol objetivo 00616.

Ejemplo 7

2-[1-(2-Clorobencil)-2-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol

Ejemplo 7a

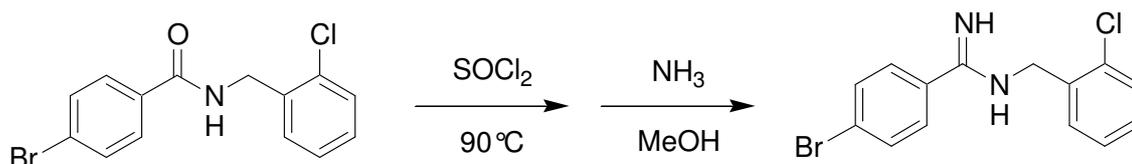
Preparación de 4-bromo-N-(2-clorobencil)benzamida



A una solución agitada de 2-clorobencilamina (2,42 ml, 20 mmol) en THF (80 ml, anhidro) a 0 °C se adicionó una solución de cloruro de 4-bromobenzoílo (4,39 g, 20 mmol) en THF (20 ml, anhidro) y entonces trietilamina (2,93 ml, 21 mmol). Después 12 horas, la mezcla resultante se filtró y los sólidos se enjuagaron con EtOAc. Los filtrados combinados se diluyeron con EtOAc (100 ml), se lavaron con 1N HCl, NaHCO₃ saturado y solución salina acuosa saturada, luego se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron para dar el compuesto del título (6,36 g, 98 %) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin purificación. GC-MS (EI): 322, 324.

Ejemplo 7b

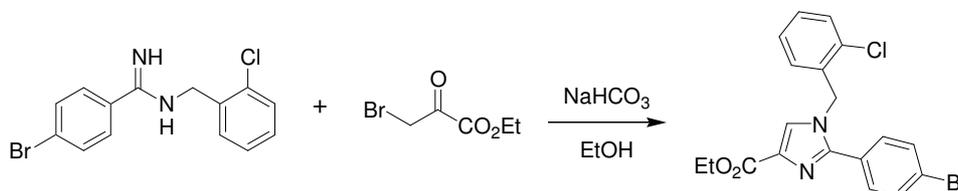
Preparación de 4-bromo-N-(2-clorobencil)benzamidina



Una mezcla de 4-bromo-N-(2-clorobencil)-benzamida (1,62 g, 5,0 mmol) y cloruro de tionilo (0,73 ml, 10 mmol) se calentó a 90°C. Después 150 minutos la mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con tolueno (10 ml, anhidro) y se concentró para dar el cloruro de imidoilo correspondiente [conversión confirmada por RMN] como un sólido amarillo pálido. A una solución 2M agitada de NH₃ en MeOH (8 ml, 16 mmol) se adicionó este intermediario en pequeñas porciones. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se adicionó a NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina acuosa saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,5 g, 93 %), que se usó en el siguiente paso sin purificación. GC-MS (EI): 321, 323.

Ejemplo 7c

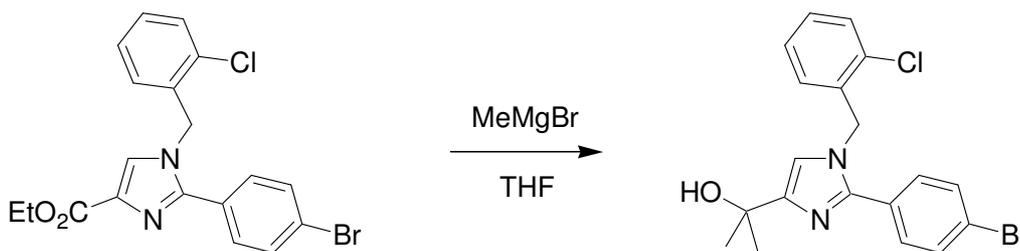
Preparación de éster etílico del ácido 2-(4-bromofenil)-1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-carboxílico



Una mezcla de 4-bromo-N-(2-clorobencil)-benzamida (1,4 g, 4,3 mmol), bicarbonato de sodio (0,72 g, 8,6 mmol) y bromopiruvato de etilo (0,98 ml, 7,8 mmol) en EtOH (14 ml) se calentó en una unidad de microondas (Iniciador Biotage™) a 175°C durante 12 minutos. La mezcla resultante se decantó y los sólidos se enjuagaron con EtOAc. Los los filtrados combinados se concentraron y purificaron por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 0:100 a 40:60) para dar el compuesto del título (0,24 g, 13 %) como un residuo marrón pálido. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 7,58-7,62 (m, 3H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,32 (c, 2H), 1,35 (t, 3H); MS (ES): 419, 421 [M+H]⁺.

Ejemplo 7d

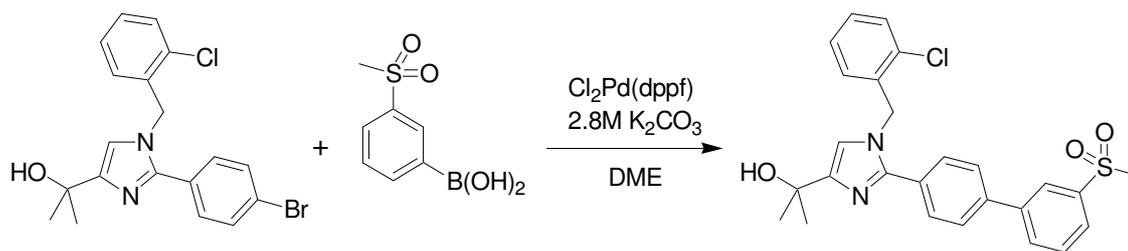
Preparación de 2-[2-(4-bromofenil)-1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol



A una solución 3,0 M de MeMgBr en Et₂O (1,0 ml, 3,0 mmol) a 0°C se adicionó lentamente una solución de éster etílico del ácido 2-(4-bromofenil)-1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-carboxílico (235 mg, 0,56 mmol) en THF (3 ml, anhidro). Después de que se terminó la adición, el matraz se retiró del baño de agua helada y se dejó calentar a temperatura ambiente. A los 40 minutos, la mezcla de reacción enfrió rápidamente por adición de NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄), se concentró y purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 20:80 a 60:40) para dar el compuesto del título (135 mg, 59 %) como un sólido ámbar pálido. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 7,54 (d, 2H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,24-7,33 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,86 (s ancho, 1H), 1,54 (s, 6H); MS (ES): 405, 407 [M+H]⁺.

Ejemplo 7e

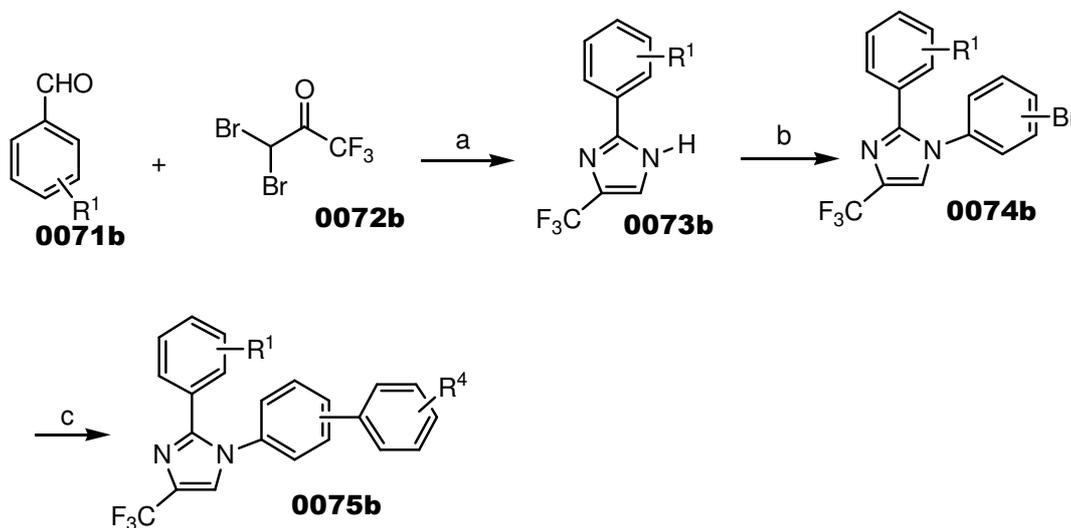
Preparación de 2-[1-(2-clorobencil)-2-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol



Una mezcla de 2-[2-(4-bromofenil)-1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol (130 mg, 0,32 mmol), ácido 3-metanosulfonilfenilborónico (80 mg, 0,40 mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (13 mg, 5 % en mol) y una solución acuosa 2,8 M de K_2CO_3 (0,35 ml, 0,98 mmol) en DME (2 ml) se calentó en una unidad de microondas (Biotage Initiator™) a 120°C durante 4 minutos. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 45:55 a 90:10) para dar el compuesto del título (118 mg, 77 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (DCM- d_2): δ 8,08 (m, 1H), 7,84 (dd, 2H), 7,55-7,64 (m, 5H), 7,36 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,86 (s ancho, 1H), 1,49 (s, 6H); MS(ES): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

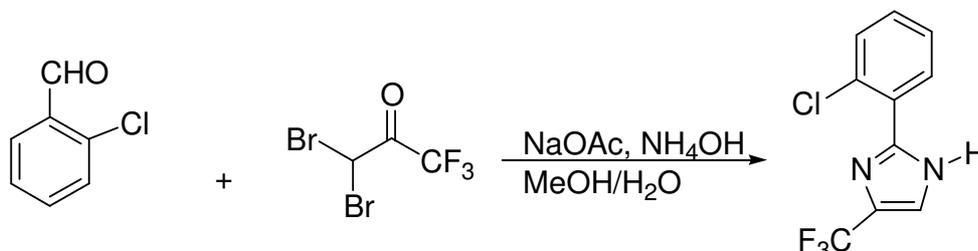
De una manera similar, se preparó 2-[1-(2,3-diclorobencil)-2-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol reemplazando la 2-clorobencilamina con 2,3-diclorobencilamina. MS (ES): 515, 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 7

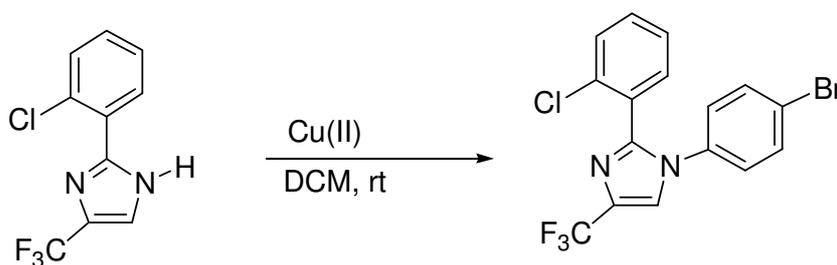


Reacción y condiciones: (a) NaOAc , NH_4OH , MeOH ; (b) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $[\text{Cu}(\text{OH})\cdot\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$, DCM ; (c) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$, 80 °C.

En general, se preparan los compuestos de la fórmula (0075b) al hacer reaccionar primero 3,3-dihalocetona tal como 3,3-dibromo-1,1,1-trifluorometilacetona con acetato de sodio acuoso para generar un glioxal que reacciona in situ con aldehído de la fórmula (0071b) y amoníaco para producir un imidazol de la fórmula (0073b). Entonces se logra la conversión de los compuestos de la fórmula (0073b) a los compuestos de la fórmula (0074b) por medio de N-arilación tal como una reacción de Buchwald o acoplamiento catalizado con $\text{Cu}(\text{II})$ con los reactivos de ácido borónico. En una reacción de acoplamiento mediada por paladio, por ejemplo una reacción de Suzuki, entonces se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (0074b) con un boronato o ácido borónico para dar los compuestos de la fórmula (0075b) después de procedimientos estándar de aislamiento.

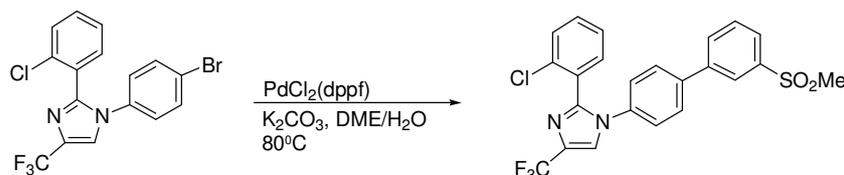
Ejemplo 8*2-(2-Clorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol***5 Ejemplo 8a***Preparación de 2-(2-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol*

10 Se adicionó 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoroacetona (6,75 g, 25 mmol) a una solución de NaOAc (4,11 g, 50 mmol) en 15 ml de agua y la mezcla se calentó a 100°C durante 60 minutos. Se adicionó 2-clorobenzaldehído (2,8 g, 20 mmol) disuelto en MeOH (45 ml), seguido por NH₄OH concentrado (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se eliminó el metanol por evaporación, se adicionó agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar un sólido amarillo claro (4,7 g, 76 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,37 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,33 (dd, 1H).

Ejemplo 8b**20** *Preparación de 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol*

25 Se mezclaron 2-(2-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol (370 mg, 1,5 mmol), ácido 4-bromo-fenilborónico (600 mg, 3 mmol) y [Cu(OH)·TMEDA]₂Cl₂ (140 mg, 0,3 mmol) con 6 ml de diclorometano seco y se agitaron a temperatura ambiente bajo atmósfera de dioxígeno durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc 8/2) para dar un sólido (151 mg, 25 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,02 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H).

30

Ejemplo 8c*Preparación de 2-(2-clorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol*

35

40 Se mezclaron 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol (100 mg, 0,25 mmol), ácido (3-metilsulfonil)fenilborónico (100 mg, 0,5 mmol), carbonato de potasio (155 mg, 1,13 mmol) y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (20 mg, 0,025 mmol) con 3 ml DME/H₂O 9:1 (v/v), entonces se calentó a 80°C durante la noche. Todo el solvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc, 6/4), luego por HPLC de fase invertida (acetonitrilo al 30 % en agua) para dar sólido blanco (55 mg, 46 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 3,10 (s, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,62 (m, 5H), 7,84 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,12 (t, 1H).

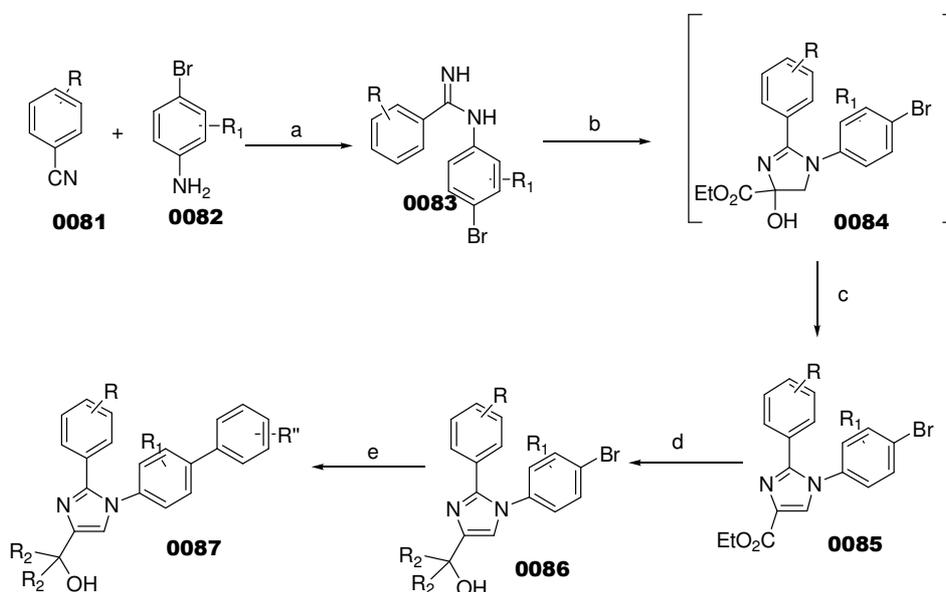
De manera similar, todos los siguientes compuestos se prepararon usando aldehidos y reactivos de ácido borónico apropiados.

- 2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol; MS(ES): 477,0 [M+H]⁺;
- 4'-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida; MS(ES): 478,0 [M+H]⁺;
- 1-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazoe; MS(ES): 435,0 [M+H]⁺;
- 1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol; MS(ES): 511,3 [M+H]⁺;
- 4'-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida; MS(ES): 512,3 [M+H]⁺;

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a como se describe en el Esquema 7, excepto por el hecho de que la reacción de acoplamiento catalizada con Cu (II) para elaborar los compuestos de la fórmula (0074b) se reemplazó por una reacción de reemplazo catalizada con base, como el hidruro de sodio, con bromuros de arilo que llevaban grupos salientes apropiados, tales como 2,5-dibromopiridina.

- 5-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]piridina; MS(ES): 512,3 [M+H]⁺;
- 2-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-5-[3-(metilsulfonyl)fenil]piridina; MS(ES): 478,0 [M+H]⁺.

Esquema 8



(a) Método A: Me₃Al, Tolueno, 0 °C-80 °C; Método B: NaHMDS, THF; 0 °C- temperatura ambiente; (b) Bromopiruvato de etilo, NaHCO₃, 1-PrOH, 80 °C; (c) NaHCO₃/2-PrOH o HOAc/2-PrOH, reflujo; (d) R₂MgBr, THF, 0 °C- temperatura ambiente; (e) ArB(OH)₂, K₂CO₃, PdCl₂(dppf), DME/H₂O, 80 °C.

En general, se preparan compuestos de la fórmula (0087) al hacer reaccionar primero anilina de la fórmula (0082) con aril-nitrilos (0081), en la presencia de ya sea ácido de Lewis (Método A) o base (Método B), para dar compuestos de la fórmula (0083) tras procedimientos estándar de aislamiento. En un paso posterior, la exposición de amidina (0083) a haloéster, tal como α-bromopiruvato de etilo, bajo condición básica a temperatura elevada proporciona el intermediario 1H-imidazol-4-ol de la fórmula (0084), que se puede convertir en compuestos de la fórmula (0085) in situ, por medio de ácido deshidratación catalizada por ácido. Los compuestos de la fórmula (0085) entonces se someten a transformación de funcionalidades, tal como de éster a carbinol. En una reacción de acoplamiento mediada por paladio, por ejemplo reacciones de Suzuki, entonces se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (0086) con un diboronato o reactivo de ácido borónico para dar compuestos de la fórmula (0087) tras procedimientos estándar de aislamiento.

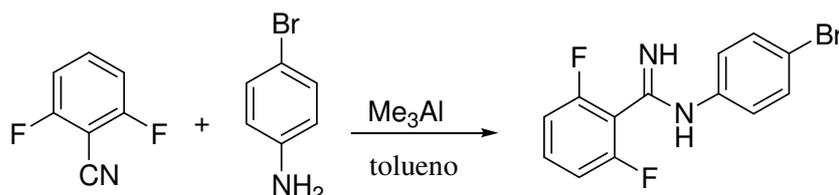
Ejemplo 9

2-[2-(2,6-Difluorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol

5 **Ejemplo 9a****(Método A)**

Preparación de *N*-(4-bromofenil)-2,6-difluorobenzimidamida

10



15

20

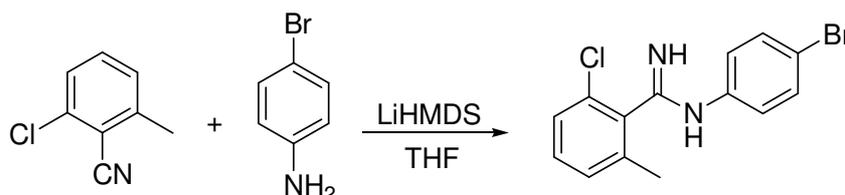
25

N-(4-bromo-fenil)-2,6-difluoro-benzamidina: 4-bromoanilina (1,72 g, 10 mmol) se puso en un reactor de tres bocas y el reactor se lavó con argón durante 20 minutos. Se adicionaron 50 ml de tolueno anhidro. Después del enfriamiento a 0 °C, se adicionó lentamente trimetilaluminio (7,5 ml, solución 2,0 M en tolueno, 15 mmol) lentamente para mantener la temperatura interior por abajo de 18 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y entonces se filtró durante 2 horas adicionales. Se adicionó una solución de 2,6-difluorobenzonitrilo (2,78 g, 20 mmol) en 50 ml de tolueno anhidro y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y vertió sobre una suspensión espesa de gel de sílice en CHCl₃/MeOH (4/1, V/V). Después de que se agita durante 20 minutos, la mezcla se filtra y el residuo se lava con una mezcla de CHCl₃/MeOH (4/1, V/V). Los filtrados combinados se concentraron a vacío y el sólido resultante se agitó con una solución de Hexano/Éter (3/1, V/V). El intermediario se filtró y se lavó con Hexano/Éter adicional (3/1, V/V) para dar un sólido blanco (2,4 g, 79 % de rendimiento), que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 9aa**(Método B)**

Preparación de *N*-(4-bromofenil)-2-cloro-6-metilbenzimidamida

30



35

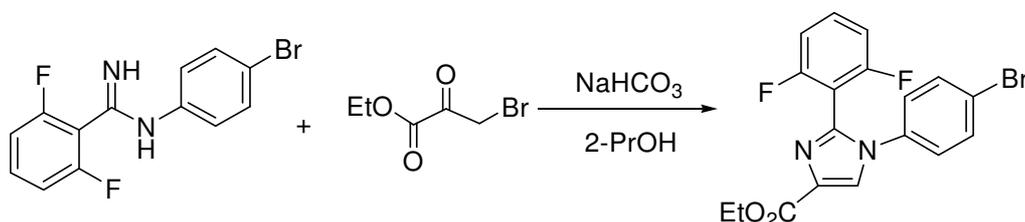
40

N-(4-Bromofenil)-2-cloro-6-metilbenzamidina: bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente a una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (9,7 ml, solución 1,0 M en THF, 9,7 mmol) se adicionó una solución de 4-bromoanilina (1,67 g, 9,7 mmol) en 10 ml de THF anhidro. Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, se adicionó una solución de 2-cloro-6-metilbenzonitrilo (1,55 mg, 10,2 mmol) en 10 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en 300 ml agua helada. El precipitado naranja se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó al aire para dar un sólido naranja claro (2,19 g, 66 % de rendimiento), que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 9b

Preparación de *1*-(4-bromofenil)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

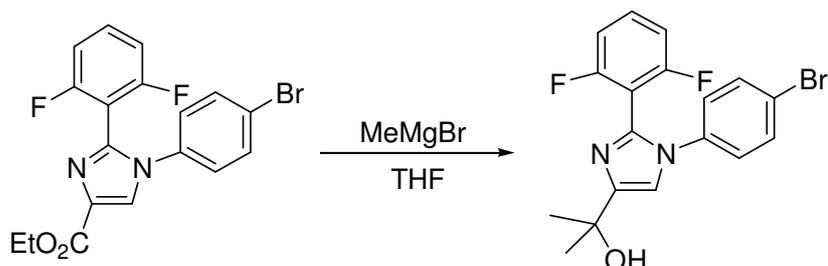
45



A una mezcla de N-(4-Bromo-fenil)-2,6-difluorobenzamidina (2,4 g, 7,7 mmol) y bicarbonato de sodio (1,3 g, 15,4 mmol) en 40 ml 2-proponal se adicionó α -bromopiruvato de etilo (3,34 g, 15,4 mmol, 90 % tec). La mezcla se calentó a 80-85 °C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el solvente se eliminó y el residuo se volvió a disolver en diclorometano. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 30 \rightarrow 50 %/Hexano) para dar un sólido amarillo (1,82 g, 58 % de rendimiento).

Ejemplo 9c

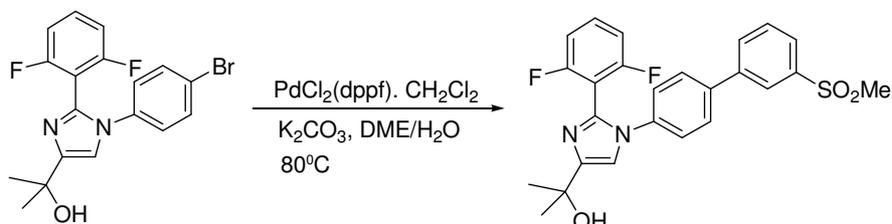
10 *Preparación de 2-(1-(4-bromofenil)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol*



15 Se puso bromuro de metilmagnesio (112 ml, 15,7 mmol, 1,4 M en tolueno/THF 75:25) en un matraz de tres bocas. Bajo nitrógeno a 0 °C, se adicionó una solución de éster etílico del ácido 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2,6-difluoro-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico en 15 ml de THF. Después la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción enfrió rápidamente con cloruro de amonio saturado. Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 30 \rightarrow 50 %/Hexano) para dar un sólido blanquecino (0,9 g, 51 % de rendimiento).

Ejemplo 9d

25 *Preparación de 2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol*



30 Se pusieron en un matraz 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol (250 mg, 0,64 mmol), ácido (3-metilsulfonylfenil)borónico (254 mg, 1,27 mmol) y carbonato de potasio (398 mg, 2,88 mmol). Se adicionaron 6 ml de una mezcla de DME (1,2-dimetoxietano) y agua (9:1, V/V). El matraz se lavó con argón durante 15 minutos y luego se adicionó aducto de diclorometano de (Dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) de catalizador de Pd, 52 mg, 0,064 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, todo el solvente se eliminó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 45 \rightarrow 99 %/Hexano) para dar un sólido blanquecino (230 mg, 77 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 1,70 (s, 6H), 2,71 (s, 1H), 3,09 (s, 3H), 6,92 - 6,88 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 7,59 - 7,57 (m, 2H), 7,66 (t, 1H, J=7,8), 7,86 - 7,83 (M, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 8,12 (t, 1H, J=1,7). MS (ES) 491,4 [M+Na]⁺.

40 De una manera similar, se elaboraron todos los siguientes compuestos usando ya sea el Método A (Ejemplo 9a) o el Método B (Ejemplo 9aa) para preparar amidinas. El orden de los últimos dos pasos de la adición de Grignard y del acoplamiento de Suzuki se cambiaron en algunos casos. Los reactivos de ácido borónico o boronato para el acoplamiento de Suzuki, si no tenían disponibilidad comercial, se elaboraron usando técnicas estándar que son fácilmente evidentes para un experto en la técnica.

- 45
- 1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo; MS(ES): 515,3 [M+H]⁺;
 - 2-[1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 501,4 [M+H]⁺, 523,3[M+Na]⁺;
 - 5-[3-[(1-metiletil)sulfonyl]fenil]-2-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]piridina; MS(ES): 540,3 [M+H]⁺;

- 1-[3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol; MS(ES): 539,3 [M+H]⁺;
- N-(4'-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-il)metanosulfonamida; MS(ES): 526,5 [M+H]⁺;
- 1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo; MS(ES): 447,3 [M+H]⁺;
- 5 • 2-[1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-fenil-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;;
- 2-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; 467,4 [M+H]⁺;
- 2-[2-(2-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 451,1 [M+H]⁺;
- 1-[2-(2-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]etanona; MS(ES): 457,1 [M+Na]⁺;
- 2-[2-(4-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 451,3 [M+H]⁺;
- 10 • 2-[2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 481,1 [M+H]⁺;
- 2-[1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 501,5 [M+H]⁺;
- 2-[1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 515,5 [M+H]⁺;
- 2-[1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 501,4 [M+H]⁺;
- 2-[1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 501,4 [M+H]⁺;
- 15 • 2-[2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 491,4 [M+Na]⁺;
- 2-(1-[3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 529,3 [M+H]⁺;
- 2-(1-[3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 529,3 [M+H]⁺;
- 20 • 2-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 481,3 [M+H]⁺;
- 2-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 485,3 [M+H]⁺;
- 2-[2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 483,4 [M+H]⁺;
- 2-(1-[5-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 502,5 [M+H]⁺;
- 25 • 2-(1-[6-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 502,3 [M+H]⁺;
- 2-[2-(2,6-diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 523,3 [M+Na]⁺;
- 2-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 541,3 [M+Na]⁺;
- 30 • 2-[2-(2-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 447,0 [M+H]⁺;
- 2-(1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)oxi]fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 517,3 [M+H]⁺, 539,3 [M+Na]⁺;
- 2-[2-[2-(dimetilamino)-6-fluorofenil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 516,3 [M+Na]⁺;
- 35 • 2-[2-(2,6-diclorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 515,2 [M+H]⁺;
- 2-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 499,5 [M+H]⁺, 521,3 [M+Na]⁺;
- 2-[2-(2,6-diclorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 531,1, 533,3 [M+H]⁺;
- 40 • 2-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 515,7, 517,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-2-il)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 621,5 [M+H]⁺
- 2-[2-(2,3-diclorofenil)-1-[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺.
- 45 • 2-[2-(2,3-diclorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(3-tienil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 537 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il]-2-isoquinolin-5-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 512 [M+H]⁺.
- 50 • 2-[2-isoquinolin-5-il-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 498 [M+H]⁺.
- 2-[2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 464 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-tienil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-isoquinolin-1-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 529 [M+H]⁺.
- 55 • 2-[1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-isoquinolin-1-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 518 [M+H]⁺.
- 2-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 513 [M+H]⁺.
- 2-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 499 [M+H]⁺.
- 60 • 2-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺.
- 2-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 495 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 501 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-naftalen-1-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 531 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 529 [M+H]⁺.

- 2-[1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(3-cloro-2-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 529 [M+H]⁺.
- 2-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺.
- 5 • 2-[1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-naftalen-1-il-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 517 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 549 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺.
- 10 • 2-[1-[3'-(etilsulfonil)-2-fluorobifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 533 [M+H]⁺.
- 2-[1-[2-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 519 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 533 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 519 [M+H]⁺.
- 15 • 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 499,3 [M+H]⁺
- 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 513,3 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 515,3, 517,3 [M+H]⁺
- 20 • 2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 529,3, 531,3 [M+H]⁺
- 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 549,3, 551,3, 553,3 [M+H]⁺
- 25 • 2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 565,0, 567,0, 569,2 [M+H]⁺
- 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 515,2, 517,3 [M+H]⁺
- 2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 545,3, 547,3 [M+H]⁺
- 30 • 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 529,2, 531,2 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroxi-metil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 549,3, 551,3 [M+H]⁺, 571,2, 573,2 [M+Na]⁺
- 35 • 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 509,3, 511,3 [M+H]⁺
- 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 495,4, 497,4 [M+H]⁺
- 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 495,4 [M+H]⁺
- 40 • 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 511,3 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 519,3, 521,3 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 529,3, 531,3 [M+H]⁺, 551,3, 553,3 [M+Na]⁺
- 45 • 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 535,3, 537,3, 539,3 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 537,0 [M+Na]⁺
- 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 525,5 [M+H]⁺, 547,3 [M+Na]⁺
- 50 • 2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 529,3, 531,3 [M+H]⁺
- 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo; MS (ES) 549,0, 551,0, 553,0 [M+H]⁺
- 55 • 2-[1-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 2-[1-(2',3'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 2-(1-[4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺;
- 2-[1-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 455 [M+H]⁺;
- 2-[1-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 441 [M+H]⁺;
- 60 • 2-[1-(2',4',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 477 [M+H]⁺;
- 2-[1-[5'-fluoro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 2-[1-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 457 [M+H]⁺;
- 2-[1-(4-pirimidin-5-ilfenil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 425 [M+H]⁺;

- 2-{1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-(dimetilamino)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 466 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 465 [M+H]⁺;
- 5 • 2-{1-[4'-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',3',4'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 477 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 10 • 2-{1-(2'-cloro-6'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 489 [M+H]⁺;
- 2-{1-[5'-cloro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 487 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-(metiltio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 469 [M+H]⁺;
- 15 • ácido 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxílico; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 2-(1-{4-[6-(metiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 454 [M+H]⁺;
- 20 • 2-(1-{4-[(1E)-3,3-dimetilbut-1-en-1-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 429 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 457 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-fluoro-5'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxilato de etilo; MS (ES): 495 [M+H]⁺;
- 25 • 2-{1-[4-(2-[(1-metiletil)oxi]piridin-3-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 482 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-cloro-4'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 487 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-fluoro-3'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 30 • 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida; MS (ES): 466 [M+H]⁺;
- 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxamida; MS (ES): 466 [M+H]⁺;
- 2-(1-{4'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 507 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺;
- 2-{1-(4'-propilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 465 [M+H]⁺;
- 35 • 2-{1-[4'-(etiloxi)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺;
- 2-(1-{2'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺;
- 2-(1-{3'-cloro-4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
- 40 • 2-{1-[4-(1H-indol-4-il)fenil]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 462 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-(metiltio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 469 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(etiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 2-{1-(4'-etilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 451 [M+H]⁺;
- 45 • 2-{1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3',4'-diclorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺;
- 2-{1-(4-naftalen-2-ilfenil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 473 [M+H]⁺;
- 50 • 2-{1-[3'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
- 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-ol; MS (ES): 439 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3',4',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 477 [M+H]⁺;
- 1-[5-(4-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}fenil)-2-tienil]jetanona; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 55 • 2-{1-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 475 [M+H]⁺;
- 2-{1-[5'-metil-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(butiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 495 [M+H]⁺;
- 60 • 2-{1-[5'-cloro-2'-(etiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 501 [M+H]⁺;
- 2-(1-{3'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 507 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',3',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 477 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(etiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 483 [M+H]⁺;

- 2-(1-{3'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4-(1-benzotien-3-il)fenil]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 479 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4-(4-metilnaftalen-1-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 487 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',4'-diclorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 5 • 2-{1-[3',4'-bis(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 483 [M+H]⁺;
- 2-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-1-(2',4',5'-trimetilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 465 [M+H]⁺;
- 4-fluoro-4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-2-ol; MS (ES): 457 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 10 • 2-{1-(2'-cloro-6'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 475 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3',5'-difluoro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 489 [M+H]⁺;
- 2-(1-{4-[2-(metiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 454 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-metil-5'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
- 15 • 2-{1-(2'-etilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 451 [M+H]⁺;
- 2-(1-[2'-metil-4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 495 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
- 2-{1-(5'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 455 [M+H]⁺;
- 20 • 2-{1-[3'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 451 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-(etiloxi)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺;
- 25 • 2-{1-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 455 [M+H]⁺;
- (2E)-3-(4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-4-il)prop-2-enoato de metilo; MS (ES): 507 [M+H]⁺;
- N-etil-4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-carboxamida; MS (ES): 494 [M+H]⁺;
- 30 • 2-{1-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 465 [M+H]⁺;
- N-butil-4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida; MS (ES): 558 [M+H]⁺;
- N-(1,1-dimetiletil)-4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]-6-metilbifenil-3-sulfonamida; MS (ES): 572 [M+H]⁺;
- 35 • 4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-metilbifenil-3-sulfonamida; MS (ES): 516 [M+H]⁺;
- N-etil-4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida; MS (ES): 530 [M+H]⁺;
- 40 • N-(1,1-dimetiletil)-4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida; MS (ES): 558 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-amino-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 506 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺;
- 45 • 2-{1-[4'-cloro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺;
- ácido 3-cloro-4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-4-carboxílico; MS (ES): 501 [M+H]⁺;
- 50 • 2-(2-[2-(trifluorometil)fenil]-1-[3'-(trifluoro-metil)tio]bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 523 [M+H]⁺;
- 2-{1-[3'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 572 [M+H]⁺;
- 2-(1-{4-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 460 [M+H]⁺;
- 55 • 2-{1-[2'-metil-5'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 584 [M+H]⁺;
- 1-[4-(4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]fenil)-2-tienil]etanona; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
- 2-(1-{4-[5-(hidroximetil)-3-tienil]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
- 60 • ácido 2-cloro-4'-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3'-metilbifenil-4-carboxílico; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
- 2-(1-{3-[6-(metiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 454 [M+H]⁺;
- 3'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-(1-metiletil)bifenil-3-sulfonamida; MS (ES):

- 544 [M+H]⁺;
- 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxamida; MS (ES): 466 [M+H]⁺;
 - 2-(1-{3-[2-(ciclopentiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES): 508 [M+H]⁺;
 - 5 • 2-{1-(3'-clorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 457 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[2'-fluoro-5'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
 - 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida; MS (ES): 466 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[3',4'-bis(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 483 [M+H]⁺;
 - 10 • N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-2-il)metanosulfonamida; MS (ES): 516 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
 - ácido 3-fluoro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxílico; MS (ES): 485 [M+H]⁺;
 - 15 • 4-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida; MS (ES): 500 [M+H]⁺;
 - 2-{1-(3-{2-[(1-metiletil)oxi]piridin-3-il}fenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 482 [M+H]⁺;
 - N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-il)acetamida; MS (ES): 480 [M+H]⁺;
 - 20 • 2-{1-[2'-metil-5'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
 - N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-il)acetamida; MS (ES): 480 [M+H]⁺;
 - 2-{1-(4'-clorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 457 [M+H]⁺;
 - 25 • 2-{1-[4'-(feniloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[5'-fluoro-2'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
 - 2-{1-(2',3'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
 - 2-(1-{3'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 507 [M+H]⁺;
 - 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamida; MS (ES): 502 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 559 [M+H]⁺;
 - 30 • 2-(1-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
 - 3-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-4-carboxamida; MS (ES): 542 [M+H]⁺;
 - N,N-dietil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida; MS (ES): 522 [M+H]⁺;
 - 35 • 4-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-3-carboxamida; MS (ES): 542 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[3'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
 - ácido 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxílico; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
 - 40 • N-etil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida; MS (ES): 494 [M+H]⁺;
 - 4-cloro-N-etil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida; MS (ES): 528 [M+H]⁺;
 - 2-{1-(2',5'-difluorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 459 [M+H]⁺;
 - 45 • 2-(1-{3'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺;
 - 2-{1-(3',4'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[3'-(etiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
 - 50 • 2-(1-[2'-metil-4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 495 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[3-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 476 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[4'-(etiloxi)-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺;
 - 55 • 2-{1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[3'-(hidroximetil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 453 [M+H]⁺;
 - 2-{1-[3-(1H-indol-4-il)fenil]-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 462 [M+H]⁺;
 - ácido 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxílico; MS (ES): 467 [M+H]⁺;
 - 60 • 1-[5-(3-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}fenil)-2-tienil]etanona; MS (ES): 471 [M+H]⁺;
 - 2-{1-(5'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 471 [M+H]⁺;

- 2-(1-{4'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 507 [M+H]⁺;
- 2-{1-[2'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',5'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 5 • 2-{1-[2'-(etiloxi)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺;
- 3'-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il)-N-(1-metiletil)bifenil-4-carboxamida; MS (ES): 508 [M+H]⁺;
- 2-{1-(2',4'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 491 [M+H]⁺;
- 10 • 2-{1-[4'-(etilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515 [M+H]⁺;
- 2-{1-[4'-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 509 [M+H]⁺;
- 2-{1-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 455 [M+H]⁺;
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS: 539[M+Na];
- 15 • 2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 533[M+H]⁺
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; M+H=487
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; M+H=501
- 20 • 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3-fluoro-4'-(hidroxi-metil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 517[M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 503 [M+H]⁺
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 499[M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS: 519[M+H]⁺
- 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS: 533[M+H]⁺
- 25 • 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS: 533[M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS: 549[M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS: 499[M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS: 513[M+H]⁺
- 30 • 2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS: 529[M+H]⁺
- 2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS: 502[M+H]⁺
- 2-{1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 516[M+H]⁺
- 2-{1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 532[M+H]⁺
- 35 • 2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-morfolin-4-iletel)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 470[M+H]⁺
- 2-{1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 503[M+H]⁺
- 2-{1-[3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 517[M+H]⁺
- 2-{1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 533[M+H]⁺
- 40 • 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 483[M+H]⁺
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 497[M+H]⁺
- 2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol MS: 513[M+H]⁺
- 45 • 2-{2-(2,3-diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 501, 503 [M+H]⁺
- 2-{2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 485 [M+H]⁺
- 2-{2-(2-clorofenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 485 [M+H]⁺
- 2-{2-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 485 [M+H]⁺
- 2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 501 [M+H]⁺
- 50 • 2-{2-(3-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 467 [M+H]⁺
- 2-{1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 501, 503 [M+H]⁺
- 2-{2-(2-clorofenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺
- 2-{2-(2,3-diclorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515, 517 [M+H]⁺
- 2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluoro-bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 499 [M+H]⁺
- 55 • 2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 499 [M+H]⁺
- 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺
- 2-{2-(2-clorofenil)-1-[2-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 481 [M+H]⁺
- 2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 495 [M+H]⁺
- 2-(2-(2-clorofenil)-1-(3-etil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 495 [M+H]⁺
- 60 • 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 535, 537 [M+H]⁺
- 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 549, 551 [M+H]⁺
- 2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 515, 517

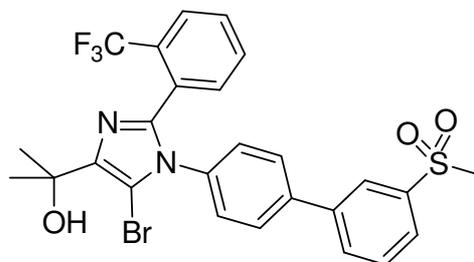
- [M+H]⁺
- 2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilсульфонил)-3-метилбифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 529, 531 [M+H]⁺
 - 2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 519, 521 [M+H]⁺
 - 5 • 2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilсульфонил)-3-fluorobifenil-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 533, 535 [M+H]⁺
 - 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-метил-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 499 [M+H]⁺
 - 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilсульфонил)-3-метилбифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 513 [M+H]⁺
 - 10 • 2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 531, 533 [M+H]⁺
 - 2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 549, 551 [M+H]⁺
 - 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-метил-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 529 [M+H]⁺
 - 15 • 2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 565, 567 [M+H]⁺
 - 2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-метил-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 545, 547 [M+H]⁺
 - 2-(1-(3-cloro-5-метил-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-2-(2-clorofenil)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 537, 539 [M+Na]⁺
 - 20 • 2-(1-(3-cloro-3'-(etilсульфонил)-5-метилбифенил-4-ил)-2-(2-clorofenil)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 551, 553 [M+Na]⁺
 - 2-(1-(3-cloro-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 541, 543 [M+Na]⁺
 - 25 • 2-(1-(3-cloro-3'-(etilсульфонил)бифенил-4-ил)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 555, 557 [M+Na]⁺
 - 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 525 [M+Na]⁺
 - 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilсульфонил)-3-fluorobifenil-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 517 [M+H]⁺
 - 30 • 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; S(ESI): 555 [M+Na]⁺
 - 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 571, 573 [M+Na]⁺
 - 2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пропан-2-ол; MS (ES): 499 [M+H]⁺

De una manera similar, se prepararon los siguientes compuestos reemplazando el bromuro de metilmagnesio con bromuro de etilmagnesio:

- 3-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пентан-3-ол; MS (ES): 529, 531 [M+H]⁺
- 40 • 3-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilсульфонил)бифенил-4-ил)-1H-имидazol-4-ил)пентан-3-ол; MS (ES): 543, 545 [M+H]⁺
- 3-(2-(2,6-diclorofenil)-1-[3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил]-1H-имидazol-4-ил)пентан-3-ол; 529,3,[M+H]⁺.

De una manera similar, se preparó el siguiente compuesto reemplazando el bromopiruvato de etilo con 3-bromo-2-cetobutirato de etilo: 2-[5-метил-1-[3'-(метилсульфонил)бифенил-4-ил]-2-[2-(трифлуорометил)фенил]-1H-имидazol-4-ил]пропан-2-ол; MS (ES): 515 [M+H]⁺.

Ejemplo 10



50 *Preparación de 2-[5-bromo-1-(3'-метаносулфонилбифенил-4-ил)-2-(2-трифлуорометилфенил)-1H-имидazol-4-ил]пропан-2-ол*

55 A una solución de 2-[1-(3'-метаносулфонилбифенил-4-ил)-2-(2-трифлуорометилфенил)-1H-имидazol-4-ил]пропан-2-ол (100 mg, 0,20 mmol) en MeCN (2 ml, anhidro) se adicionó N-bromosuccinimida (45 mg, 0,25 mmol). Después 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua (3x 10 ml) y solución salina acuosa saturada, entonces se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (sílice), eluyendo con

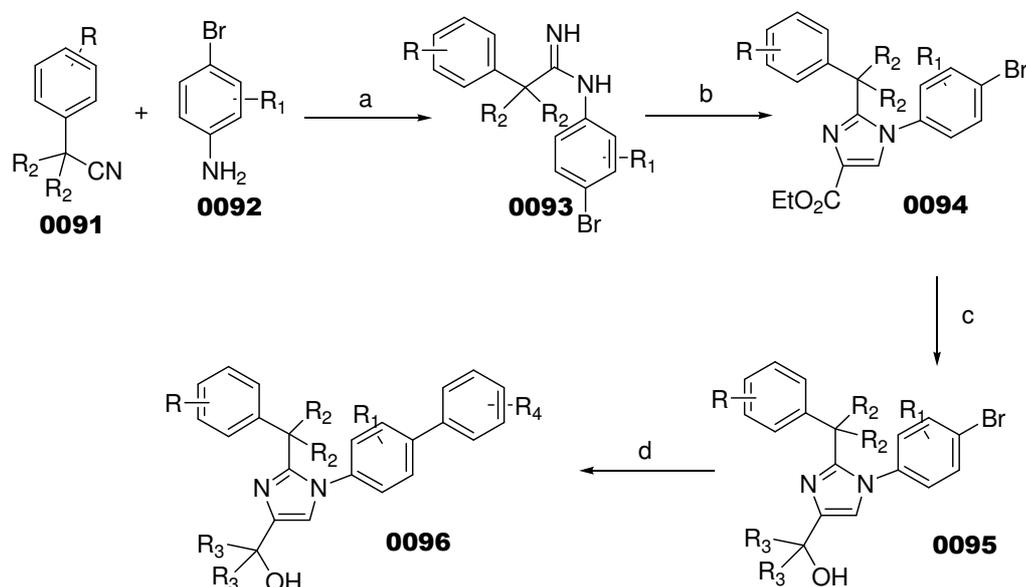
EtOAc/hexanos (65:40 a 95:5) para producir el compuesto del título (100 g, 86 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (CD₂Cl₂): δ 8,10 (1H, m), 7,92 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,60-7,74 (4H, m), 7,47 (2H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 3,56 (1H, s), 3,06 (3H, s), 1,66 (6H, s); MS (ES): 579, 581 [M+H]⁺.

5 De una manera similar se preparó el siguiente compuesto reemplazando la N-bromosuccinimida con N-clorosuccinimida: 2-{5-cloro-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 535 [M+H]⁺

10 De una manera similar, se preparó el siguiente compuesto tratando el intermediario éster etílico del ácido imidazol-4-carboxílico apropiado con bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor™), seguido de la secuencia anteriormente descrita de acoplamiento cruzado de Suzuki y reacción con reactivo de Grignard: 2-{5-fluoro-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 519 [M+H]⁺.

15 Se elaboraron los siguientes compuestos de una manera similar, excepto por el hecho de que se prepararon los reactivos de ácido borónico o boronato para el acoplamiento de Suzuki como se describe en los Ejemplos 23-29.

- 6-{3-Cloro-4-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazol-1-il]-fenil}-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1λ⁶-benzo[b]tiofen-3-ol; MS (ES): 547 [M+H]⁺.
- 20 • 2-{2-(2,3-diclorofenil)-1-[4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 531, 533 cada uno [M+H]⁺.
- 2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3-cloro-4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 549, 551 cada uno [M+H]⁺.
- 25 • 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxilato de etilo; MS (ES): 591, 593 cada uno [M+H]⁺.
- 2-{2-(2,3-diclorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 531, 533 cada uno [M+H]⁺.
- 2-[4'-[2-(2,3-diclorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-propan-2-ol; MS (ES): 559 [M+H]⁺.
- 30 • 2-[3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 577 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 593 [M+H]⁺.
- 35 • 2-[3'-cloro-4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 559 [M+H]⁺.
- 2-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 511 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(3-cloro-2metilfenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 545 [M+H]⁺.
- 40 • 2-[1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 549 [M+H]⁺.
- 2-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 529 [M+H]⁺.
- 45 • 2-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 525 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-naftalen-1-il-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 547 [M+H]⁺.
- 2-[1-[4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 545 [M+H]⁺.
- 50 • 2-[1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 565 [M+H]⁺.
- 2-[1-[3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 531 [M+H]⁺.
- 55 • 4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il]-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxilato de etilo; MS (ES): 573 [M+H]⁺.
- 2-[1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 531 [M+H]⁺.
- 60 • 2-[1-[4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 531 [M+H]⁺.
- 2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 515, 517 [M+H]⁺
- 2-(1-(2'-cloro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 535, 537 [M+H]⁺
- 2-(1-(2',3-dicloro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 591, 593,

595 [M+Na]⁺.**Esquema 9**

(a) Me_3Al , Tolueno, 0 °C- 80 °C; (b) Bromopiruvato de etilo, NaHCO_3 , EtOH, 80 °C; (c) R_3MgBr , THF, 0 °C- temperatura ambiente; (d) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DME/ H_2O , 80 °C.

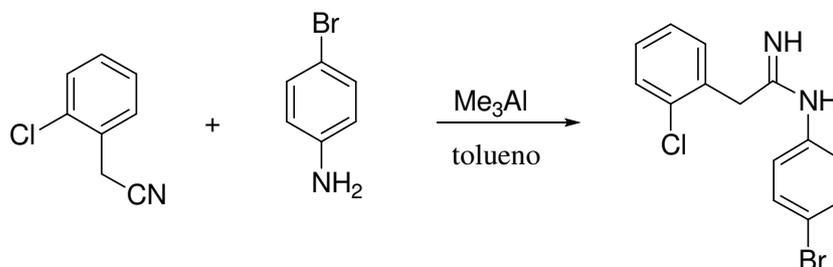
En general, se preparan compuestos de la fórmula (0096) al hacer reaccionar primero la anilina de la fórmula (0092) con cianuro de bencilo (0091), tal como cianuro de 2,3-diclorobencilo, en la presencia de base para dar compuestos de la fórmula (0093) tras procedimientos estándar de aislamiento. En un paso posterior, la exposición de la amidina (0093) a haloéster, tal como α -bromopiruvato de etilo, bajo condiciones básicas a temperatura elevada proporciona el 1H-imidazol de la fórmula (0094) tras procedimientos estándar de aislamiento. Los compuestos de la fórmula (0094) se someten entonces a transformacion de funcionalidad, tal como de éster a carbinol. En una reacción de acoplamiento mediada por paladio, por ejemplo, reacciones de Suzuki, los compuestos de la fórmula (0095) reaccionan luego con un reactivo de diboronato o ácido borónico para dar los compuestos de la fórmula (0096) tras procedimientos estándar de aislamiento.

Ejemplo 11

2-{2-[(2-Fluorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol

Ejemplo 11a

Preparación de N-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)acetimidamida

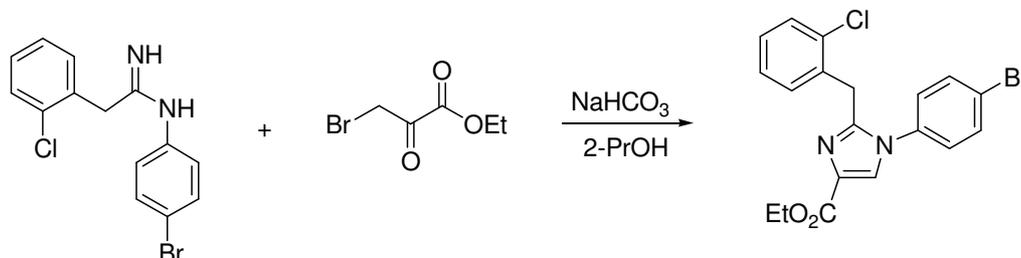


Se puso 4-bromoanilina (6,4 g, 37 mmol) en un reactor de tres bocas y el reactor se lavó con argón durante 20 minutos. Se adicionaron 60 ml de tolueno anhidro. Después del enfriamiento a 0 °C, se adicionó lentamente trimetilaluminio (28 ml, 2,0M solución en tolueno, 56 mmol) para mantener la temperatura interna por debajo de 20 °C. Durante 0,5 horas, se terminó la adición. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y entonces se agitó durante 2,5 horas adicionales. Se adicionó una solución de cianuro 2-cloro bencilo (8,4 g, 55 mmol) en 35 ml de tolueno anhidro y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se virtió sobre una solución espesa de gel de sílice

en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (4/1, 400 ml). Después de que se agita durante 30 minutos, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (4/1). Los filtrados combinados se concentraron a vacío y el sólido resultante se lavó con hexano para dar un sólido rosa claro (5,78 g, 48 % de rendimiento).

5 Ejemplo 11b

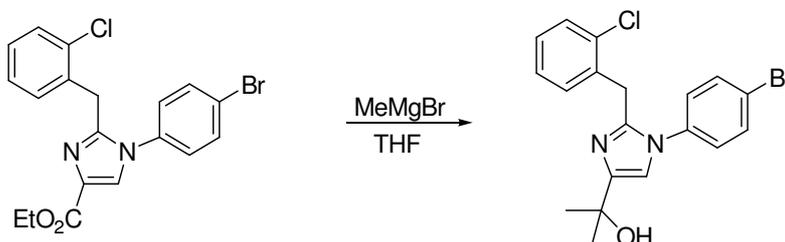
Preparación de 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



10 A una mezcla de N-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (5,78 g, 17,9 mmol, de la reacción anterior) y bicarbonato de sodio (3,0 g, 36 mmol) en 50 ml 2-propanol se adicionó α -bromopiruvato de etilo (7,8 g, 36 mmol, 90 % tec). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche y entonces se enfrió a temperatura ambiente. El sobrenadante se decantó y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y entonces se filtró. El precipitado se lavó varias veces con diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 30 \rightarrow 50 %/Hexano) para dar un sólido marrón (1,75 g, 23 % de rendimiento).

20 Ejemplo 11c

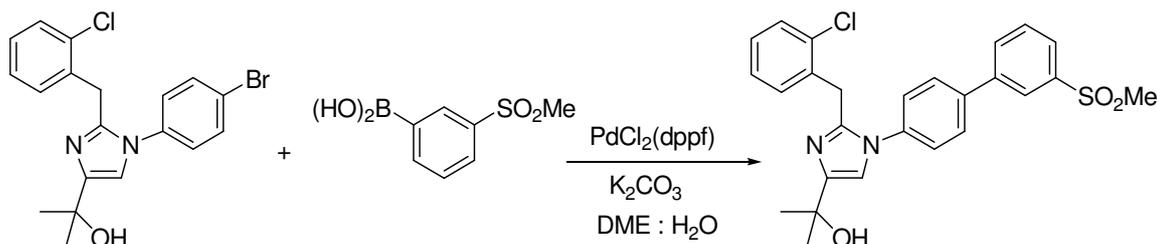
Preparación de 2-(1-(4-bromofenil)-2-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol



25 Se puso bromuro de metilmagnesio (13 ml, 18,6 mmol, 1,4M en tolueno/THF 75:25) en un matraz de tres bocas. Bajo nitrógeno a 0 °C se adicionó una solución de éster etílico del ácido 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-bencil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,74 g, 4,1 mmol) en 15 ml THF. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se enfrió rápidamente con cloruro de amonio saturado. Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina acuosa saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron in vacuo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 30 \rightarrow 50 %/Hexano) para dar un sólido amarillo (600 mg, 36 % de rendimiento).

35 Ejemplo 11d

Preparación de 2-(2-(2-clorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol



40 Se mezclaron 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol (202 mg, 0,5 mmol), ácido (3-metilsulfonil)fenilborónico (200 mg, 1,0 mmol), carbonato de potasio (311 mg, 2,3 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (42

mg, 0,05 mmol) con 5 ml de 9:1 DME/H₂O (v/v), entonces se calentaron a 80 °C durante la noche. Todo el solvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50 → 95 %/Hexano) para dar un sólido blanco (158 mg, 66 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, d-DMSO): δ 1,43 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 7,11 - 7,09 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,75 (t, 1H, J=7,8), 7,88 - 7,86 (m, 2H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 1H), 8,18 (t, 1H, J=1,9). MS (ES) 481,0 [M+H]⁺.

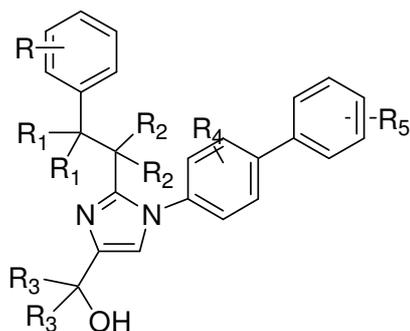
Todos los siguientes compuestos se elaboraron de una manera similar usando nitrilos y anilinas apropiados. Los reactivos de ácido borónico o boronato para el acoplamiento de Suzuki, si no tenían disponibilidad comercial, se elaboraron usando técnicas estándar que son fácilmente evidentes para un experto en la técnica.

- 2-{2-[(2-fluorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 465,0 [M+H]⁺;
- 2-(1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 515,3 [M+H]⁺;
- 15 • 2-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 481,0 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 495,4 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 511,4 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 515,3 [M+H]⁺;
- 20 • 2-{2-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 529,3 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonyl)-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 545,3 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 499,5 [M+H]⁺;
- 25 • 2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonyl) bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 513,5 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2,3-diclorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 515,3 [M+H]⁺;
- 2-{2-[(2,3-diclorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS(ES): 529,3 [M+H]⁺;
- 3-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}pentan-3-ol; MS(ES): 509,3 [M+H]⁺;
- 3-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}pentan-3-ol; MS(ES): 523,3 [M+H]⁺;
- 30 • 3-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}pentan-3-ol; MS(ES): 539,2 [M+H]⁺;
- 2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 549,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 563,3 [M+H]⁺;
- 35 • 2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 579,2 [M+H]⁺;
- 2-(2-(2-(2-clorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 509,0 [M+H]⁺;
- 40 • 2-(2-(2-(2-clorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 523,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 543,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 557,3 [M+H]⁺;
- 45 • 2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 529,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 543,3 [M+H]⁺;
- 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 549,3 [M+H]⁺;
- 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 565,2 [M+H]⁺;
- 50 • 2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 533,0 [M+H]⁺;
- 2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 547,3 [M+H]⁺;
- 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 579,3 [M+H]⁺;
- 55 • 2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 593,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(5-cloro-2-fluorobencil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 499,3 [M+H]⁺;
- 2-(2-(5-cloro-2-fluorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 535,0 [M+Na]⁺;
- 60 • 2-(1-(2'-cloro-3-metil-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 563,565 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se elaboraron de una manera similar, excepto por el hecho de que se prepararon los reactivos de ácido borónico o boronato para el acoplamiento de Suzuki como se describe en los ejemplos 23-29.

- 2-[1-[3-cloro-4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[(2,3-diclorofenil)metil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 579, 581, 583 cada uno [M+H]⁺.
- 2-[2-[(2,3-diclorofenil)metil]-1-[3-metil-4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 559, 561 cada uno [M+H]⁺.
- 2-(1-(2'-cloro-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS(ES): 563, 565 [M+H]⁺.

Se elaboraron los siguientes compuestos de una manera similar, excepto por el hecho de que se usó el propionitrilo apropiado como material de partida en lugar de cianuro de bencilo.



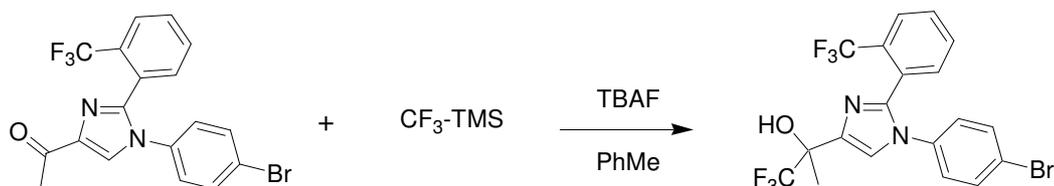
- 2-[2-[2-(2-clorofenil)etil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 495,4 [M+H]⁺;
- 2-[2-[2-(2-clorofenil)etil]-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 509,3 [M+H]⁺;
- 2-[2-[2-(2-clorofenil)etil]-1-[4'-(hidroximetil)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS(ES): 525,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

1,1,1-Trifluoro-2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

Ejemplo 12a

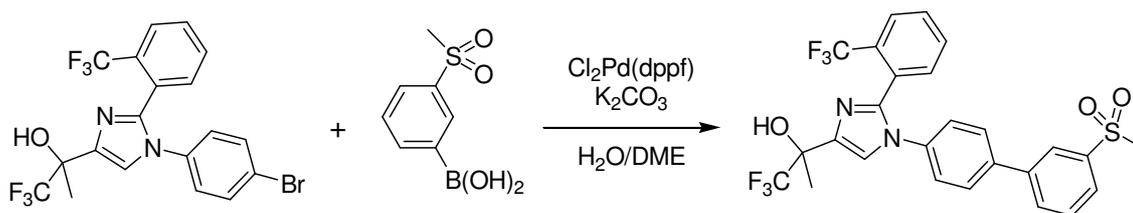
Preparación de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-4-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



A una solución de 1-[1-(4-bromofenil)-2-(2-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-4-il]etanona (0,24 g, 0,59 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (0,10 ml, 0,68 mmol) en tolueno (3 ml, anhidro) a 0°C se adicionó una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF (0,12 ml, 20 % en mol, secada sobre tamices moleculares de 4 Å). Después de 24 horas, la mezcla de reacción se cargó con trifluorometil-trimetilsilano adicional (0,10 ml) y TBAF 1,0 M (0,12 ml) y entonces se calentó a 50°C. Después de 48 horas (total), la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con H₂O y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 20:80 a 60:40) para producir el compuesto del título (0,11 g, 39 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 7,76 (d, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,36 (s, 1H), 1,72 (s, 3H).

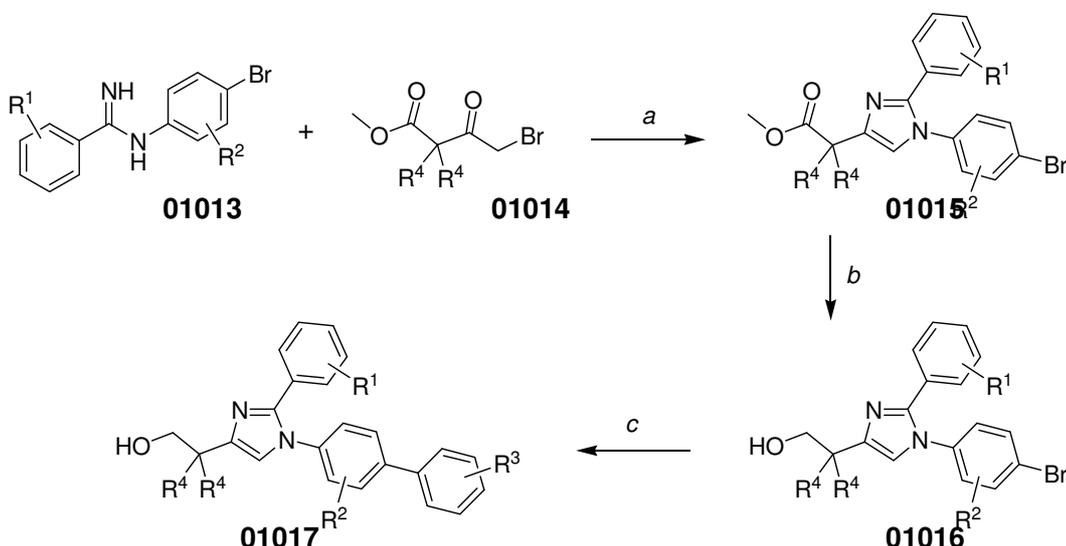
Ejemplo 12b

Preparación de 1,1,1-trifluoro-2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol



Una mezcla de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-4-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,11 g, 0,23 mmol), ácido 3-metanosulfonilfenilborónico (54 mg, 0,27 mmol), K_2CO_3 (95 mg, 0,69 mmol), $Cl_2Pd(dppf) \cdot DCM$ (15 mg, 8 % en mol) y H_2O (0,25 ml) en DME (2,5 ml) se roció con argón durante 5 minutos y luego se calentó a $80^\circ C$ como un matraz sellado. Después de 90 minutos la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró (Celita™) y el agente de filtro se enjuagó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 35:65 a 80:20) para dar el compuesto del título (116 mg, 89 %) como un sólido blanco. RMN 1H (DCM- d_2): δ 8,09 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,75 (s, 3H); MS (ES): 555 $[M+H]^+$.

Esquema 10



(a) $NaHCO_3$, 2-PrOH, μW $180^\circ C$; (b) $LiBH_4$, 10-20 % en mol $B(OMe)_3$, THF; (c) $ArB(OH)_2$, $Cl_2Pd(dppf)$, K_2CO_3 , H_2O/DME , μW $120^\circ C$.

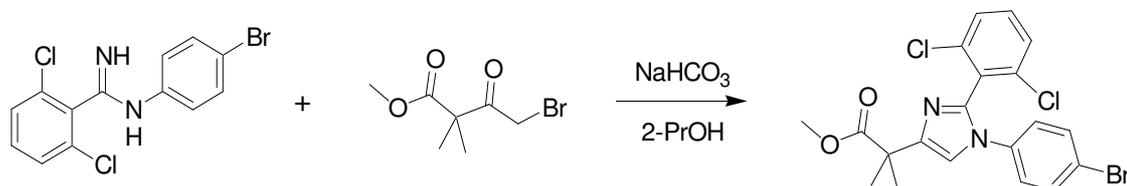
En general, se pueden preparar compuestos de la fórmula 01017 como se representa en el Esquema 10. Primero, una amidina (01013) y una bromoacetona (01014) pueden reaccionar bajo condiciones básicas y a temperatura elevada para dar el imidazol correspondiente (01015). Este éster intermediario 01015 se puede reducir bajo condiciones estándar, tal como con borohidruro de litio y, eventualmente, trimetil-borato catalítico, para dar el carbinol correspondiente (01016). El último intermediario 01016 puede sufrir reacciones de acoplamiento cruzado, tal como una reacción de Suzuki-Miyaura con ácidos borónicos (ésteres), para producir el imidazol objetivo 01017.

Ejemplo 13

2-[2-(2,6-Diclorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-2-metilpropan-1-ol

Ejemplo 13a

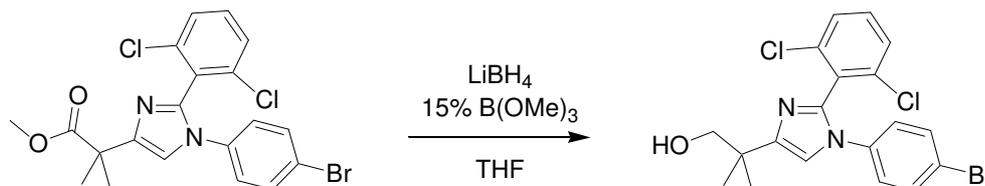
Preparación de éster metílico del ácido 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-2-metilpropionico



Una mezcla de N-(4-bromofenil)-2,6-diclorobenzamidina (1,03 g, 3,0 mmol), 4-bromo-2,2-dimetilacetato de metilo (1,78 g, 8,0 mmol) y NaHCO₃ (0,76 g, 9,0 mmol) en isopropanol (12 ml) se calentó en una unidad de microondas (Iniciador Biotage™) a 170 °C durante 25 minutos. La mezcla resultante se decantó y los sólidos se enjuagaron con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron y purificaron por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 15:85 a 50:50) para dar el compuesto del título (0,80 g, 57 %) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 7,44 (d, 2H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,61 (s, 6H); MS (ES): 467, 469, 471 [M+H]⁺.

Ejemplo 13b

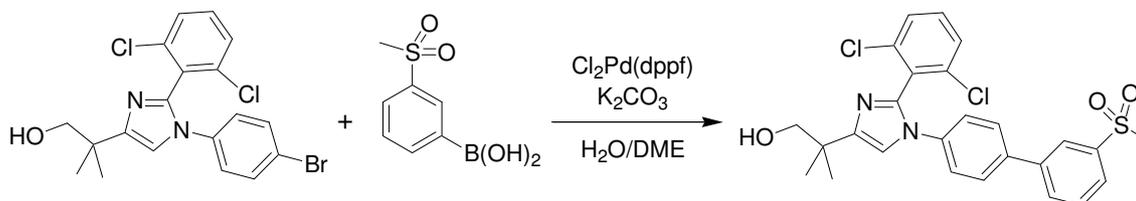
Preparación de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-2-metilpropan-1-ol



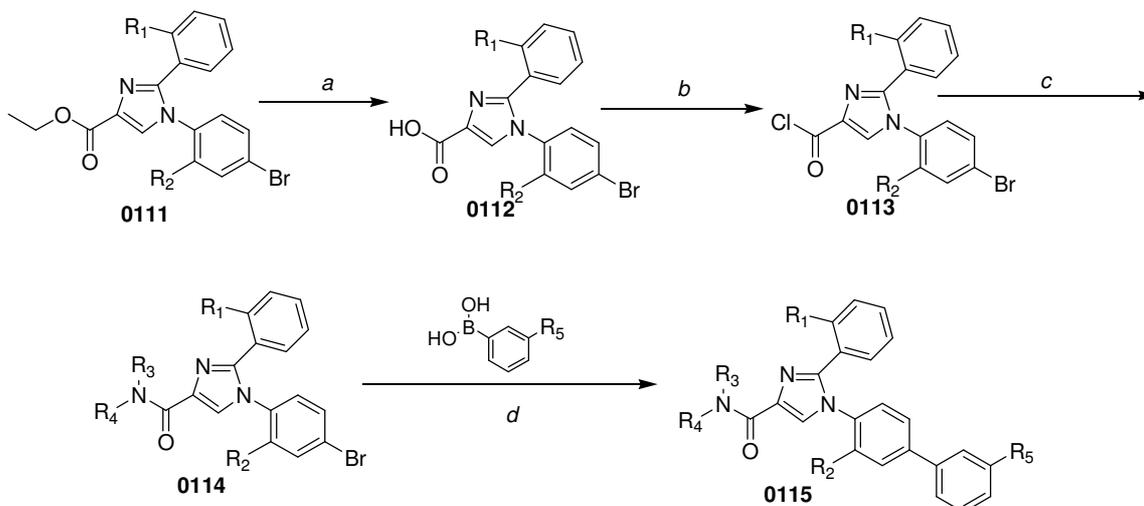
A una suspensión agitada de éster metílico del ácido 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-2-metilpropionico (0,65 g, 1,4 mmol) en Et₂O (3,5 ml, anhidro) se adicionó gota a gota solución de 2,0 M de borohidruro de litio en THF (1,4 ml, 2,8 mmol) y entonces se adicionó borato de trimetilo (22 µl, 15 % en mol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió con NaOH 1 N (4 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con NH₄Cl saturado y solución salina acuosa saturada, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 15:85 a 50:50) para producir un sólido blanco (0,21 g) que consiste en una mezcla 2:1 del compuesto del título, MS (ES): 439, 441, 443 [M+H]⁺ y 2-[2-(2,6-diclorofenil)-1-fenil-1H-imidazol-4-il]-2-metilpropan-1-ol, MS (ES): 361, 363 [M+H]⁺. Este último resultó de la sobrerreducción del compuesto del título bajo las condiciones dadas. El producto aislado se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 13c

Preparación de 2-[2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-metanosulfonilfenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]-2-metilpropan-1-ol



Una mezcla agitada de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il]-2-metilpropan-1-ol (202 mg, 0,46 mmol), ácido 3-metanosulfonilfenilborónico (92 mg, 0,46 mmol), carbonato de potasio (0,19 g, 1,4 mmol), Cl₂Pd(dppf)·DCM (19 mg, 5 % en mol) y H₂O (0,25 ml) en DME (2,5 ml) se roció con argón durante 5 minutos y luego se calentó a 60 °C como un matraz sellado. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 40:60 a 75:25) para dar el compuesto del título (35 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (DCM-d₂): δ 8,10 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,29-7,37 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 3,79 (s ancho, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,36 (s, 6H); MS (ES): 515, 517 [M+H]⁺.

Esquema 11

- 5 (a) NaOH ac, MeOH; (b) (COCl)₂, DCM, DMF; (c) R₃R₄NH, CHCl₃, DIEA; (d) PdCl₂dppf, K₂CO₃, DME, H₂O

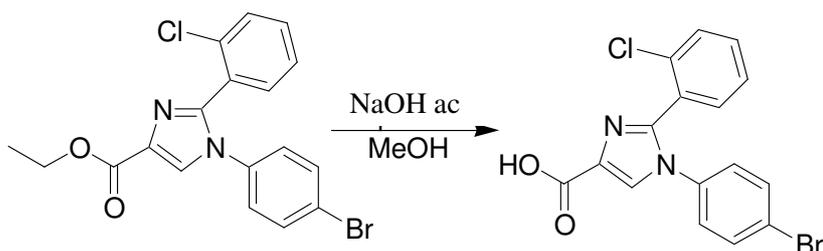
En general, se pueden sintetizar los compuestos que contienen amida de la fórmula (0115) siguiendo la metodología mostrada en el Esquema 11. El grupo éster en el compuesto (0111) se puede hidrolizar bajo condiciones básicas acuosas para dar el ácido carboxílico (0112). Se puede convertir del ácido (0112) en un cloruro de ácido (0113) usando procedimientos conocidos, seguido de reacción con una amina secundaria o primaria, para obtener el intermediario amida (0114). El intermediario amida (0114) puede sufrir transformaciones de acoplamiento cruzado para dar el correspondiente 2-biarylimidazol (0115).

Ejemplo 14

15 (2,2,2-Trifluoroetil)amida del ácido 2-(2-clorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazolcarboxílico

Ejemplo 14a

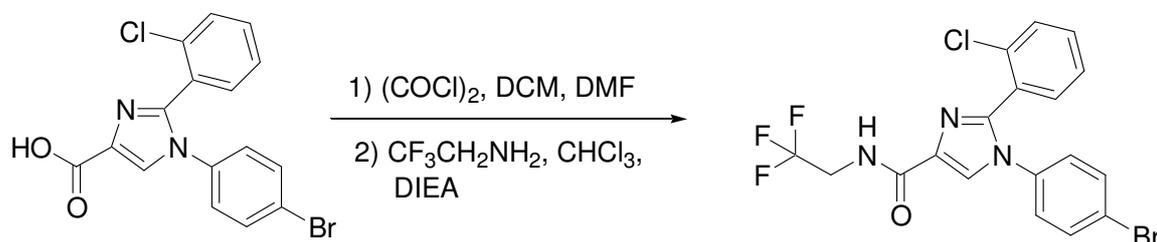
20 Preparación de ácido 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



A un matraz de fondo redondo de 100 ml se adicionó éster etílico del ácido 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,03 g, 2,54 mmol), MeOH (20 ml) y NaOH acuoso 1 N (10 ml). La solución de reacción se dejó agitar a 45°C durante 1 hora antes del análisis por LCMS. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), se vertió en un embudo de separación y se dividió la fase orgánica. La fase acuosa se neutralizó por la adición de HCl 1 N acuoso y se extrajo con EtOAc (70 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó sobre Na₂SO₄, se filtró en un matraz de fondo redondo y se concentró en un rotovapor. El residuo bruto se cromatografió a través de una columna de SiO₂ de 25 g usando un gradiente de fase móvil del 100 % de Hx al 85 % de EtOAc, para dar 845 mg (88 % de rendimiento) del ácido carboxílico intermediario. MS (ES) 378 [M+H]⁺.

Ejemplo 14b

Preparación de (2,2,2-trifluoroetil)amida del ácido 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



A un matraz de fondo redondo de 100 ml, seco, purgado con N₂, se adicionaron ácido 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (845 mg, 2,24 mmol) y (10 ml) DCM anhidro. La solución se enfrió a 0°C antes de la adición de cloruro de oxalilo (590 µl, 6,7 mmol) y varias gotas de DMF anhidra. La solución de reacción se dejó agitar calentando a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente y reactivo en exceso se removieron a vacío. Al residuo de cloruro ácido bruto se adicionó anhidro CHCl₃ (15 ml), 2,2,2-trifluoroetilamina (700 mg, 6,70 mmol) y DIEA (1,3 ml, 7,46 mmol). La solución de reacción se dejó agitar a 40°C durante aproximadamente 1 hora. La solución de reacción se diluyó con DCM (70 ml) y se transfirió a un embudo de separación. La solución se lavó con NH₄Cl acuoso (50 ml x 2) y con NaCl acuoso (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró en el rotovapor y se cromatógrafió a través de una columna de SiO₂ de 25 g usando un gradiente de fase móvil del 100 % de Hx al 70 % de EtOAc para dar 840 mg (82 % de rendimiento) de producto amida. MS (ES) 461 [M+H]⁺.

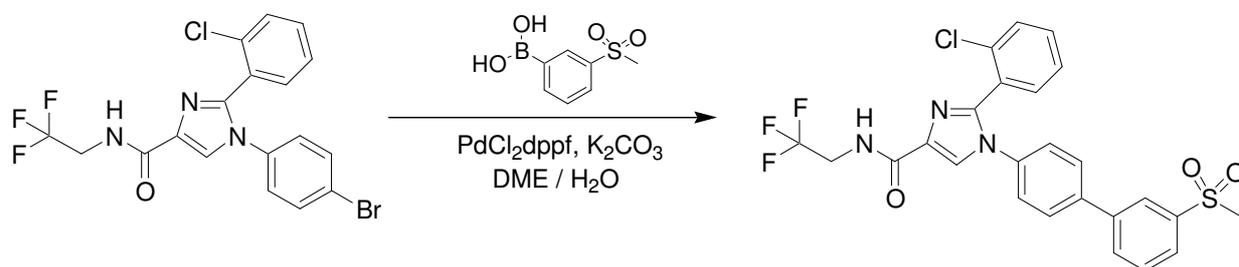
10

15

Ejemplo 14c

Preparación de (2,2,2-trifluoroetil)amida del ácido 2-(2-clorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxílico

20



A un matraz de fondo redondo de 50 ml unido a una columna Vigreux y una barra de agitación magnética se adicionaron (2,2,2-trifluoroetil)amida del ácido 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (249 mg, 540 µmol), ácido 3-metilsulfonilfenilborónico (130 mg, 650 µmol), PdCl₂dppf (40 mg, 10 mol %), K₂CO₃ (260 mg, 1,90 mmol), 1,2-dimetoxietano (14 ml) y H₂O (2 ml). La solución de reacción se dejó agitar a 75°C durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró a través de un embudo Buchner amortiguado con almohadilla de Celita para remover el Pd gastado. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NH₄Cl acuoso (100 ml) y NaCl acuoso (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró en el rotovapor y se cromatógrafió a través de una columna de SiO₂ de 25 g usando un gradiente de fase móvil del 2 % de EtOAc al 90 % de EtOAc, para dar 212 mg (74 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES) 534 [M+H]⁺, 557 [M+Na]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 4,11 (c, 2H), 3,08 (s, 3H); RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃) δ -72,4 ppm.

30

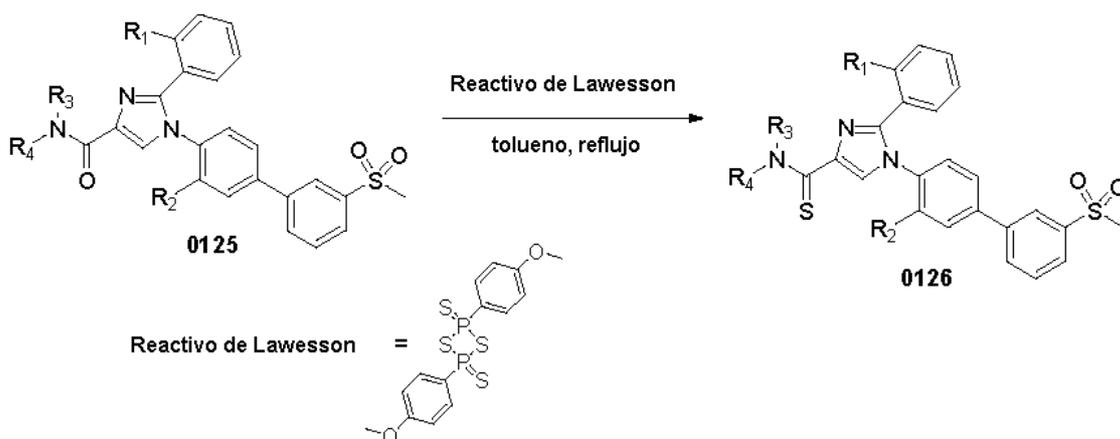
35

Se prepararon los siguientes compuestos de una manera similar a la descrita en el procedimiento experimental del Ejemplo 14:

- 40
- 2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 556,3 [M+H]⁺.
 - 2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 582,2, 584,2 [M+H]⁺.
 - 2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 596,3, 598,3 [M+H]⁺.
 - 2-(2,6-diclorofenil)-N,N-dietil-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 556,3, 558,3 [M+H]⁺.
 - 2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 568,2, 570,2 [M+H]⁺.
- 45

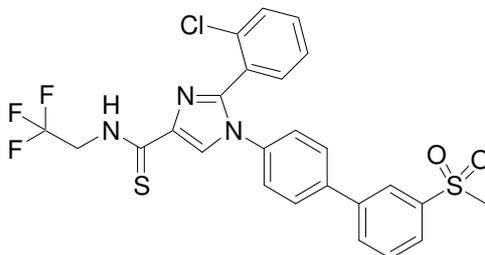
- 2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 532, 534 [M+H]⁺.
- 2-(2,6-diclorofenil)-N-etil-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 514,3, 516,3 [M+H]⁺.
- (2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; MS (ES) 569,2, 571,3 [M+H]⁺.
- 2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 530,3, 530,3 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 602,0, 604,0, 606,3 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 566,3, 568,3, 570,2 [M+H]⁺.
- ácido del 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamido)acético; MS (ES) 578,3, 580,3, 582,3 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 616,0, 618,0, 620,0 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 592,0, 594,0, 596,2 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 606,3, 608,3, 610,0 [M+H]⁺.
- N-terc-butil-1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 576,3, 578,3, 580,3 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 564,2, 566,2, 568,3 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 578,3, 580,3, 582,2 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 592,3, 594,3, 596,0 [M+H]⁺.
- 1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 606,2, 608,2, 610,2 [M+H]⁺.
- 2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 558,3, 560,3 [M+H]⁺.
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 572,3, 574,3 [M+H]⁺.
- N-terc-butil-2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 542,3, 544,3 [M+H]⁺.

Esquema 12



40 En general, se pueden convertir las amidas de ácido carboxílico de la fórmula (0125) en el derivado tioamida (0126) como se muestra en el Esquema 12. La transformación funcional se puede llevar a cabo usando un reactivo de tianción adecuado, tal como los reactivos de Lawesson o un compuesto relacionado.

Ejemplo 15



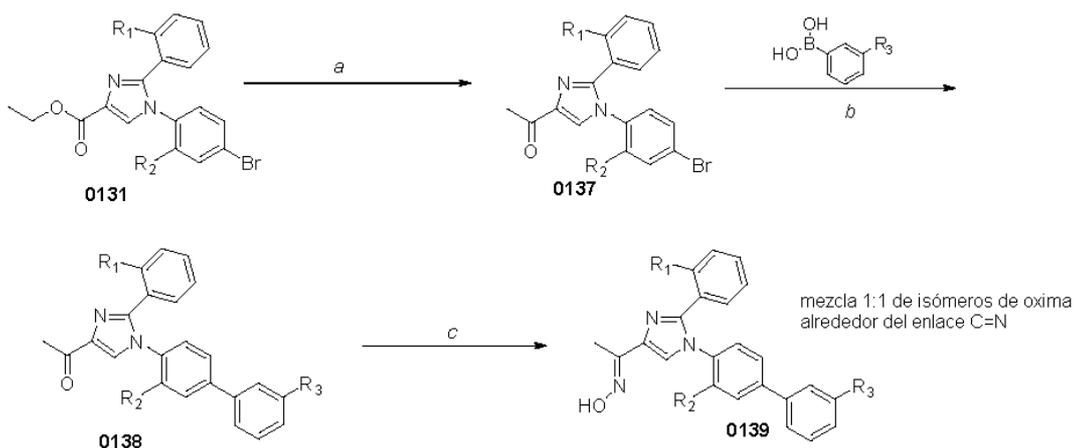
5 Preparación de (2,2,2-trifluoroetil)amida del ácido 2-(2-clorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxílico

A un matraz de fondo redondo de 25 ml unido a una columna Vigreux y una barra de agitación magnética se adicionaron (2,2,2-trifluoroetil)amida del ácido 2-(2-clorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (65 mg, 127 μmol), reactivo de Lawesson (230 mg, 570 μmol) y tolueno anhidro (6 ml). La solución de reacción se dejó agitar a reflujo 5 horas antes del análisis de TLC que muestra transformación completa del material de partida. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de la adición una mezcla de 1:1 de benceno y Et₂O. El precipitado resultante se eliminó por filtración al vacío a través de un embudo Buchner. El filtrado se concentró en el rotovapor y el residuo bruto se cromatógrafió a través de una columna de SiO₂ de 12 g usando un gradiente de fase móvil del 100 % de Hx al 50 % de EtOAc, para dar 55 mg (79 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,53-7,46 (m, 4H), 7,34-7,311 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,02 (s, 3H); RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃) δ -70,8 ppm; MS (ES) 550,3, 552,3 [M+H].

20 Se prepararon los siguientes compuestos de una manera similar a la descrita en el procedimiento experimental del Ejemplo 15:

- 2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxioamida; MS (ES) 572,2 [M+H]⁺
- 25 • 1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxioamida; MS (ES) 474,0, 476,0 [M+H]⁺

Esquema 13



30 (a) (i) Me₃Al, tolueno, MeNHCH₂CH₂NHMe, reflujo, (ii) HCl ac; (b) PdCl₂dppf, K₂CO₃, DME / H₂O; (c) H₂NOH-HCl, 2:1 MeOH/H₂O, NaOAc, reflujo

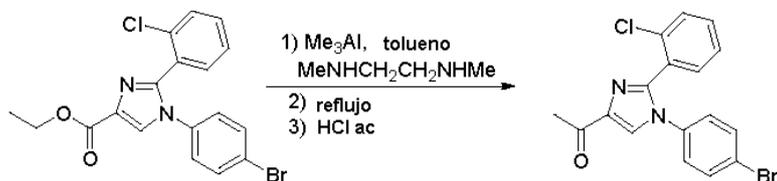
35 En general, se pueden preparar compuestos de la fórmula (0139) que contienen oxima como se muestra en el Esquema 13. El intermediario imidazol-éster (0131) se puede convertir en el compuesto sustituido con metilcetona (0137) usando trimetilaluminio y un quelante diamina, tal como N,N-dimetiletilendiamina. El compuesto (0137) puede sufrir acoplamiento cruzado para instalar el anillo D y producir el compuesto final (0138). El producto sustituido con oxima (0139) se puede preparar por reacción con hidroxilamina bajo condiciones conocidas.

Ejemplo 16

1-[2-(2-Clorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]jetanona

5 Ejemplo 16a

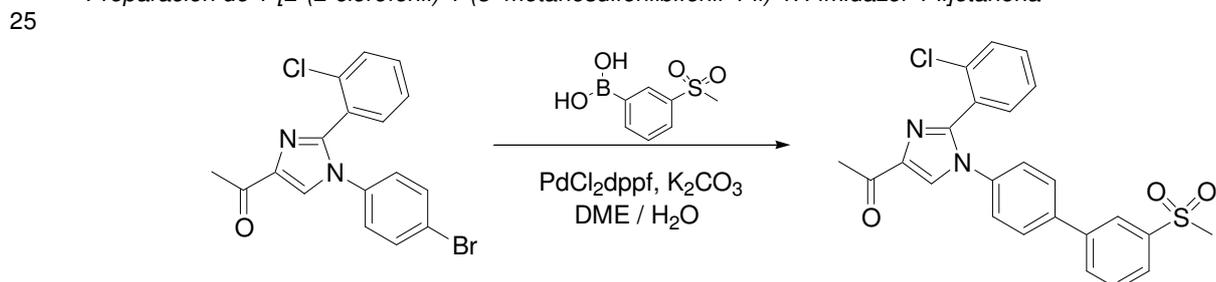
Preparación de 1-[1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]jetanona



10 A un matraz RB de 100 ml, purgado con N₂ seco, unido a una columna Vigreux, se adicionaron tolueno anhidro (20 ml) y N,N-dimetiletilendiamina (2,2 ml, 1,1 equivalente). La solución se enfrió a 0°C para la adición gota a gota de una solución 2,0 M de Me₃Al en hexanos (28 ml, 3,1 equivalente). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos antes de la adición del éster etílico del ácido 1-(4-Bromo-fenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (7,41 g, 18,3 mmol) en una solución de tolueno (10 ml). La solución de reacción se dejó agitar a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió rápidamente por la adición de HCl acuoso 1N (10 ml). La solución de reacción se diluyó con EtOAc, se dividió, se lavó con NaCl acuoso, se secó sobre Na₂SO₄ acuoso, se filtró, se concentró en el rotovapor y se cromatografió a través de una columna de SiO₂ 80 g usando un gradiente de fase móvil del 100 % de Hx al 75 % de EtOAc, para dar 3,10 g (45 % de rendimiento) del intermediario metilcetona. MS (ES) 376 [M+H]⁺.

Ejemplo 16b

Preparación de 1-[2-(2-clorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]jetanona



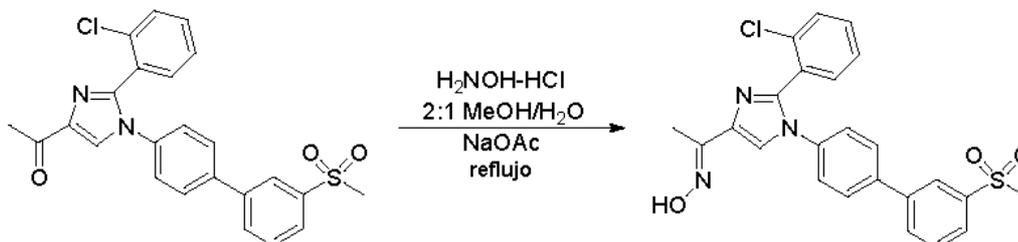
25 A un matraz de fondo redondo de 50 ml unido a una columna Vigreux y una barra de agitación magnética se adicionaron 1-[1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]jetanona (270 mg, 719 μmol), ácido 3-metilsulfonilfenilborónico (220 mg, 1,08 mmol), PdCl₂dppf (55 mg, 10 mol %), K₂CO₃ (300 mg, 2,16 mmol), 1,2-dimetoxietano (11 ml) y H₂O (1 ml). La solución de reacción se dejó agitar a 70°C durante 14 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró a través de un embudo Buchner con almohadilla de Celita para remover el Pd gastado. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NH₄Cl acuoso (100 ml) y NaCl acuoso (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró en el rotovapor y se cromatografió a través de una columna de SiO₂ de 25 g usando un gradiente de fase móvil del 100 % Hx al 75 % de EtOAc, para dar 170 mg (52 % de rendimiento) del producto. MS (ES) 451 [M+H]⁺, 473 [M+Na]⁺.

Se sintetizaron los siguientes compuestos de una manera similar al procedimiento anterior:

- 40
- 1-[1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]jetanona; MS (ES) 485,4 [M+H]⁺
 - 1-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)jetanona; MS (ES) 485,3, 487,3 [M+H]⁺

Ejemplo 16c

Preparación de 1-[2-(2-clorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]etanona oxima



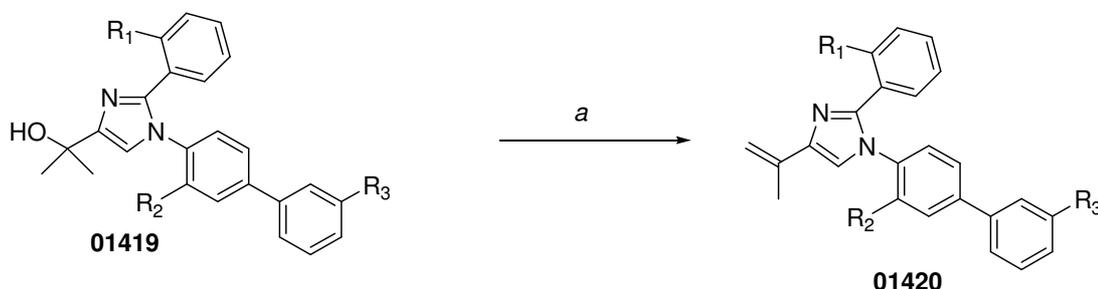
5

A un matraz RB de 50 ml unido a una columna Vigreux se adicionaron el compuesto 1-[2-(2-clorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]etanona (162 mg, 359 μ mol), hidroxilamina-HCl (200 mg, 2,87 mmol), acetato de sodio (238 mg, 2,90 mmol), MeOH (12 ml) y H₂O (6 ml). La solución de reacción se dejó agitar a reflujo durante 2 horas antes del análisis por TLC. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con NaCl acuoso (100 ml), se dividió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en el rotovapor. El producto bruto se cromatografió a través de una columna de SiO₂ de 25 g usando un gradiente de fase móvil del 100 % de Hx al 80 % de EtOAc para dar 85 mg (51 % de rendimiento) del compuesto del título como una mezcla de isómeros E y Z. Los isómeros se separaron por cromatografía con HPLC de fase invertida usando una columna preparatoria C₁₈. Caracterización para un único isómero de oxima: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,35 (d, 2H); MS (ES) 466,1 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita en el procedimiento experimental del Ejemplo 16:

- 1-[1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]etanona-oxima; MS (ES) 500,3 [M+H]⁺
- 1-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]etanona-oxima; MS (ES) 480,0, 482,0 [M+H]⁺
- 1-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]etanona-oxima; MS (ES) 480,0, 482,0 [M+H]⁺
- 1-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]etanona-oxima; MS (ES) 430,0, 432,0 [M+H]⁺
- 1-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]etanona-oxima; MS (ES) 466,0, 468,0 [M+H]⁺
- 1-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]etanona-oxima; MS (ES) 466,0, 468,0 [M+H]⁺
- 1-[2-(2-clorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]etanona-oxima; MS (ES) 495,3, 497,3 [M+H]⁺
- (E)-1-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanona-oxima; MS (ES) 500,4, 502,3 [M+H]⁺
- (E)-1-(2-(2-etilfenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanona-oxima; MS (ES) 460,3 [M+H]⁺
- (E)-1-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanona-oxima; MS (ES) 488,3 [M+H]⁺

35

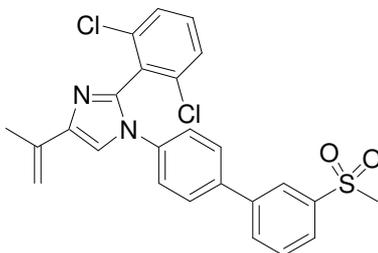
Esquema 14

(a) HCl, dioxano, Δ o HOAc, tolueno, Δ

En general se pueden deshidratar compuestos de imidazol sustituidos con carbinol de la fórmula (01419) usando métodos conocidos para obtener el alqueno correspondiente (01420) (Esquema 14). La reacción de deshidratación se puede llevar a cabo usando varios catalizadores ácidos diferentes, tales como HCl o ácido acético, en un sistema de solventes anhidros y calentados.

40

Ejemplo 17



5 Preparación de 2-(2,6-diclorofenil)-4-isopropenil-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol

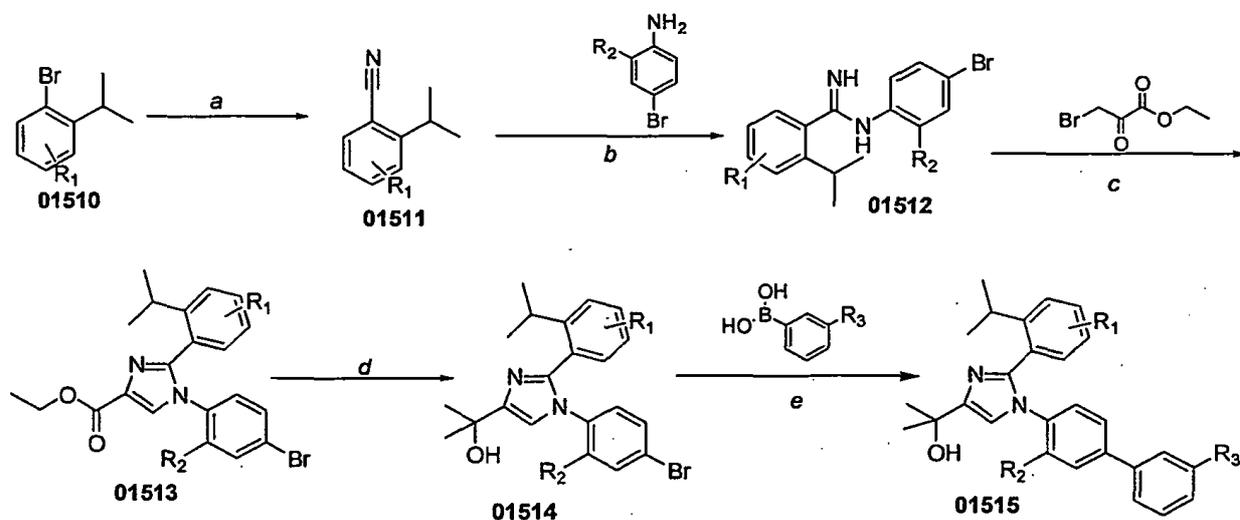
A un matraz de fondo redondo de 25 ml unido con columna Vigreux se adicionaron 2-[2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol (383 mg, 764 μmol), tolueno anhidro (8 ml) y ácido acético (3,5 ml). La solución de reacción se dejó agitar a reflujo durante 1,5 horas. La solución de reacción enfriada se concentró a vacío y el residuo se tomó en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso (100 ml x 2) y NaCl acuoso (100 ml). La fase orgánica se dividió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se cromatografió a través de una columna de SiO_2 de 25 g usando un gradiente móvil de 100 % de Hx a 80 % de EtOAc para proporcionar 288 mg (78 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,15 (s ancho, 1H), 8,08-7,97 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 5,77 (s ancho, 1H), 5,10 (s ancho, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (ES) 483,1, 485,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El siguiente compuesto se elaboró de acuerdo con este esquema:

- 2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazol; MS(ES): 497, 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

Esquema 15



(a) CuCN , DMF, reflujo; (b) (i) Me_3Al , tolueno, (ii) reflujo 1 d; (c) (i) EtOH, NaHCO_3 , (ii) HOAc, reflujo; (d) 4 equiv. MeMgBr ; (e) PdCl_2dppf , K_2CO_3 , DME / H_2O

En general, se pueden sintetizar compuestos de la fórmula (01515), con sustituyentes de anillo A de alquilo mayores que Me o Et, siguiendo la secuencia mostrada en el Esquema 15. Por ejemplo, la metodología del Esquema 15 puede dar compuestos de imidazol con grupos 2-iso-propil en el anillo A de fenilo. En general, la metodología también puede dar compuestos con anillos A de fenilo ya sea mono- o di-sustituidos. Se puede convertir un bromuro de arilo (01510) a un arilnitrilo (01511) por reacción con cianuro de cobre (I). El arilnitrilo se puede hacer reaccionar con anilina en la presencia de un ácido de Lewis, tal como trimetilaluminio, para dar la amidina correspondiente (01512). Se puede hacer reaccionar amidina (01512) con bromopiruvato de etilo en la presencia de bicarbonato de sodio, seguido por deshidratación para dar el intermediario de imidazol ciclizado (01513). La formación de carbinol para proporcionar (01514) y el acoplamiento cruzado de Suzuki puede producir, el compuesto (01515) de una manera similar a la descrita en el Esquema 8. El siguiente compuesto se elaboró de acuerdo con este esquema: 2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazol; MS(ES): 497, 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

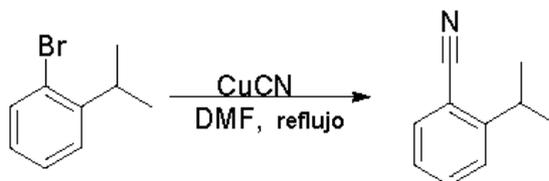
30

Ejemplo 18

2-[2-(2-Isopropilfenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol

5 Ejemplo 18a

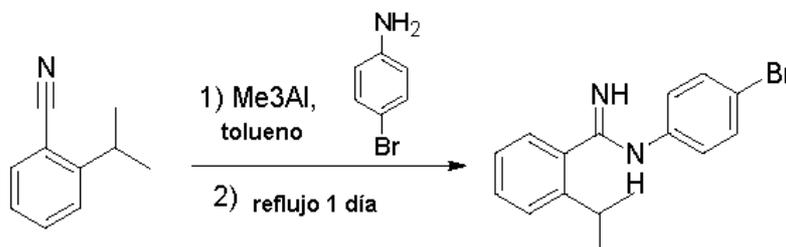
Preparación de 2-isopropilbenzonitrilo



10 A un matraz de fondo redondo de 100 ml, seco, purgado con N_2 , unido a un condensador se adicionaron 1-bromo-2-isopropilbenceno (10,0 g, 50,2 mmol), DMF anhidra (26 ml) y CuCN (5,85 g, 65,3 mmol). La suspensión espesa de reacción se agitó a reflujo bajo N_2 durante 4 horas antes del análisis por GCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió una solución de hielo/ NH_4Cl acuoso. Los precipitados resultantes se removieron por filtración al vacío a través de un embudo Buchner. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en el rotovapor para dar 5,97 g (82 % de rendimiento) de 2-isopropilbenzonitrilo. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. GCMS $m/z = 145$ [M^+].

20 Ejemplo 18b

Preparación de N-(4-bromofenil)-2-isopropilbenzamidina

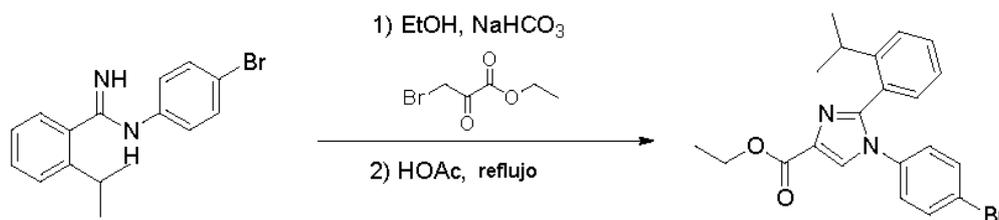


25 A un matraz de fondo redondo de 100 ml, seco, purgado con N_2 se añadieron 4-bromoanilina (2,73 g, 15,9 mmol) y tolueno anhidro (40 ml). A la solución a 0°C se adicionó, gota a gota, una solución 2,0 M de Me_3Al en hexanos (9,4 ml). La solución se dejó agitar, calentando a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. A la solución de reacción se adicionó 2-isopropilbenzonitrilo (3,00 g, 20,7 mmol) en una solución de tolueno (15 ml). La solución de reacción se dejó agitar a 80°C durante aproximadamente 24 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de enfriar rápidamente al verter la solución de reacción en un Erlenmeyer que contiene solución de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2:1 y 100 g de sílice. La solución espesa se dejó agitar 30 minutos antes de la filtración en un embudo Buchner bajo vacío. El filtrado se concentró en el rotovapor y el residuo resultante se precipitó usando una mezcla $\text{Hx Et}_2\text{O}/10:1$. Los precipitados blancos resultantes se aislaron por filtración al vacío para dar 1,98 g (40 % de rendimiento) del producto de amidina. GCMS $m/z = 317$ [M^+].

Ejemplo 18c

Preparación de éster etílico del ácido 1-(4-bromofenil)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

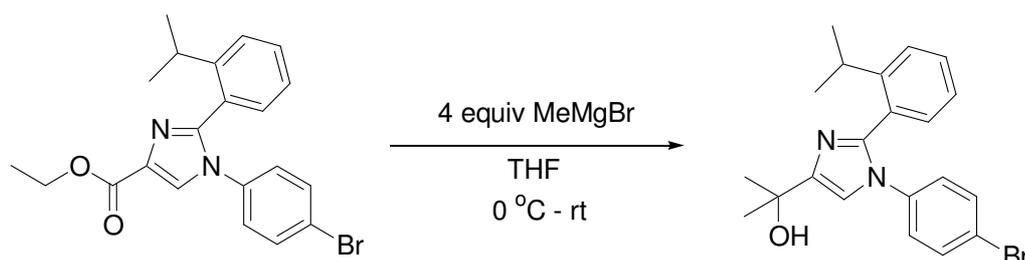
40



A un matraz de fondo redondo de 250 ml unido a un condensador se adicionaron N-(4-bromofenil)-2-isopropilbenzamidina (1,94 g, 6,11 mmol), bromopiruvato de etilo (1,54 ml, 12,2 mmol), bicarbonato de sodio (1,02 g, 12,2 mmol) e isopropanol (45 ml). La suspensión espesa de reacción se dejó agitar a 80 °C durante aproximadamente 2 horas. La solución de reacción se decantó en un matraz de fondo redondo limpió y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en ácido acético (25 ml) y la solución se dejó agitar a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La solución se concentró a vacío y el residuo del producto se tomó en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaCl acuoso (200 ml x 2) y NaHCO₃ acuoso (100 ml). La fase orgánica se dividió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se cromatógrafió a través de una columna de SiO₂ de 40 g usando un gradiente móvil del 100 % de Hx al 70 % de EtOAc para dar 1,90 g (75 % de rendimiento) el compuesto del título. MS (ES) 414,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 18d

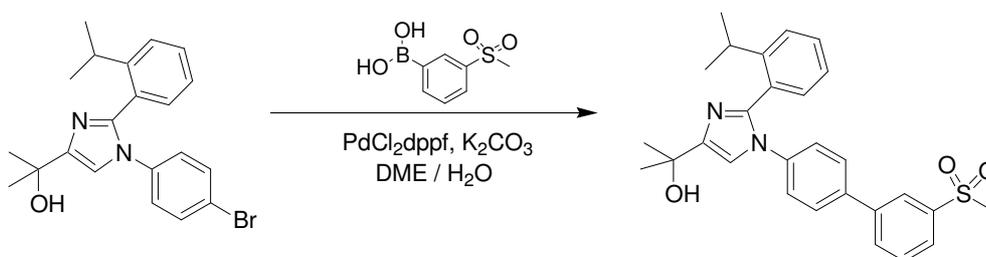
Preparación de 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol



A un matraz de fondo redondo, purgado con N₂, seco que contenía éster etílico del ácido 1-(4-bromofenil)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,87 g, 4,52 mmol) se adicionó THF anhidro (55 ml). La solución se enfrió a 0 °C antes de la adición de una solución de 3,0 M de bromuro de metilmagnesio (5,3 ml). La reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente antes del enfriamiento con NH₄Cl acuoso (30 ml). La fase orgánica se dividió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se cromatógrafió a través de una columna de SiO₂ usando un gradiente móvil del 100 % de Hx al 80 % de EtOAc para dar 1,19 g (66 % de rendimiento) de 369-45.

Ejemplo 18e

Preparación de 2-[2-(2-isopropilfenil)-1-(3'-metanosulfonilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol



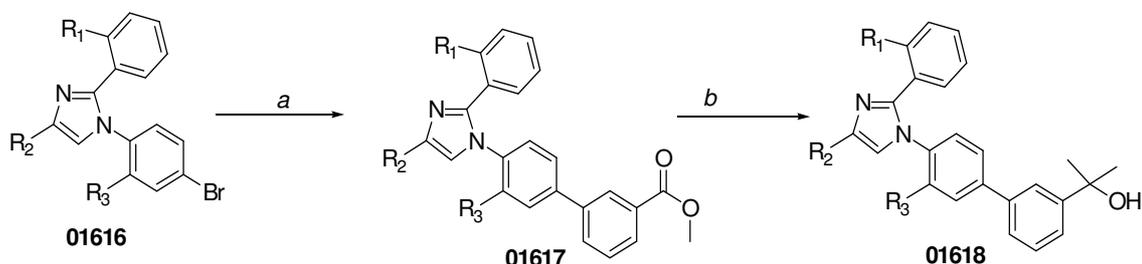
A un matraz de fondo redondo de 50 ml unido a una columna Vigreux y una barra de agitación magnética se adicionaron 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol (297 mg, 743 μmol), ácido 3-metilsulfonilfenilborónico (193 mg, 968 μmol), PdCl₂dppf (60 mg, 10 mol %), K₂CO₃ (310 mg, 2,23 mmol), 1,2-dimetoxietano (14 ml) y H₂O (4 ml). La solución de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró a través de un embudo Buchner amortiguado con almohadilla de Celita para remover el Pd gastado. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NH₄Cl acuoso (100 ml) y NaCl acuoso (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró en el rotovapor y se cromatógrafió a través de una columna de SiO₂ de 25 g usando un gradiente de fase móvil del 100 % de Hx al 90 % de EtOAc para dar 303 mg (86 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,37-7,34 (m, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,18-7,16 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,85 (sept, 1H), 1,50 (6H), 0,96 (d, 6H); MS (ES) 475,4 [M+H]⁺, 497,5 [M+Na]⁺.

Se prepararon los siguientes compuestos de una manera similar a la descrita en el procedimiento experimental del Ejemplo 18:

- 2-(1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 489,4 [M+H], 511,4 [M+Na]⁺
- 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 509,3, 511,3 [M+H]⁺

- 2-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 489,3, 511,4 [M+Na]⁺
- 2-(1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol; MS (ES) 503,4 [M+H]⁺

5

Esquema 16

(a) Acoplamiento de Suzuki; (b) 4 equiv. de MeMgBr, tolueno

En general, se pueden sintetizar compuestos de la fórmula (01618) como se muestra en el Esquema 16. El método comprende el uso de compuesto de anillo D sustituido con metiléster, tal como se representa con el compuesto (01617). El éster del anillo D (01617) se puede convertir en un compuesto de dimetilcarbinol (01618) por reacción con un exceso molar de bromuro de metilmagnesio. La transformación se puede llevar a cabo cuando R² es cualquiera y el grupo éster de carbinol. Cuando R² es un grupo éster, se pueden usar cuatro equivalentes de bromuro de metilmagnesio para preparar la versión biscarbinol del compuesto (01618).

10

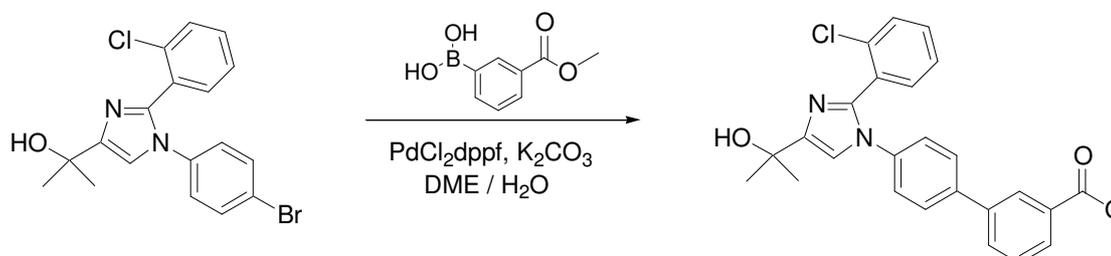
15

Ejemplo 19

2-{2-(2-Clorofenil)-1-[3'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol

Ejemplo 19a

Preparación de éster metílico del ácido 4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-1-il]bifenil-3-carboxílico



25

30

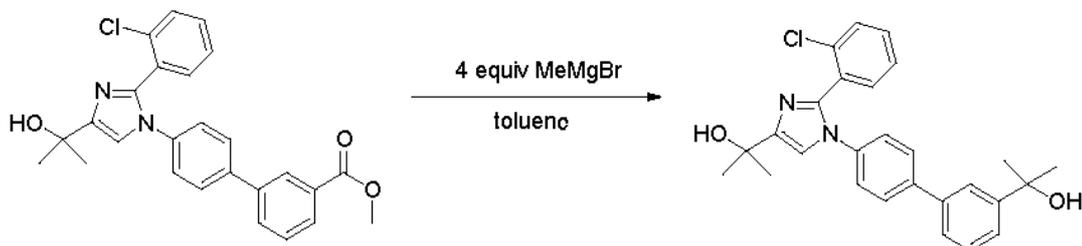
35

A un matraz de fondo redondo de 50 ml unido a una columna Vigreux y una barra de agitación magnética se adicionaron 2-[1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol (275 mg, 702 μmol), ácido 3-metoxycarbonilfenilborónico (164 mg, 913 μmol), PdCl₂dppf (51 mg, 10 mol %), K₂CO₃ (290 mg, 2,11 mmol), 1,2-dimetoxietano (13 ml) y H₂O (1,5 ml). La solución de reacción se dejó agitar a 70°C durante aproximadamente 2 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró a través de un embudo Buchner amortiguado con almohadilla de Celita para remover el Pd gastado. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NH₄Cl acuoso (100 ml) y NaCl acuoso (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró en el rotovapor y se cromatografió a través de una columna de SiO₂ de 25 g usando un gradiente de fase móvil del 100 % de Hx al 90 % de EtOAc para dar 122 mg (39 % de rendimiento) del producto. MS (ES) 446,3, 448,3 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 19b

Preparación de 2-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol



5

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado con N_2 , seco se adicionaron éster metílico del ácido 4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol-1-il]bifenil-3-carboxílico (100 mg, 225 μ mol) y tolueno anhidro (7 ml). A La solución a 0°C se adicionó una solución de 1,4 M de bromuro de metilmagnesio (640 μ l). La solución de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La reacción se enfrió rápidamente por la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml). La fase orgánica se dividió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se cromatógrafió a través de una columna de SiO_2 de 12 g usando un gradiente del 100 % de Hx al 100 % de EtOAc, para dar 45 mg (45 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,48-7,38 (m, 5H), 7,35 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 1,73 (s, 6H), 1,62 (s, 6H); MS (ES) 447,4 $[M+H]^+$, 469,3 $[M+Na]^+$

10

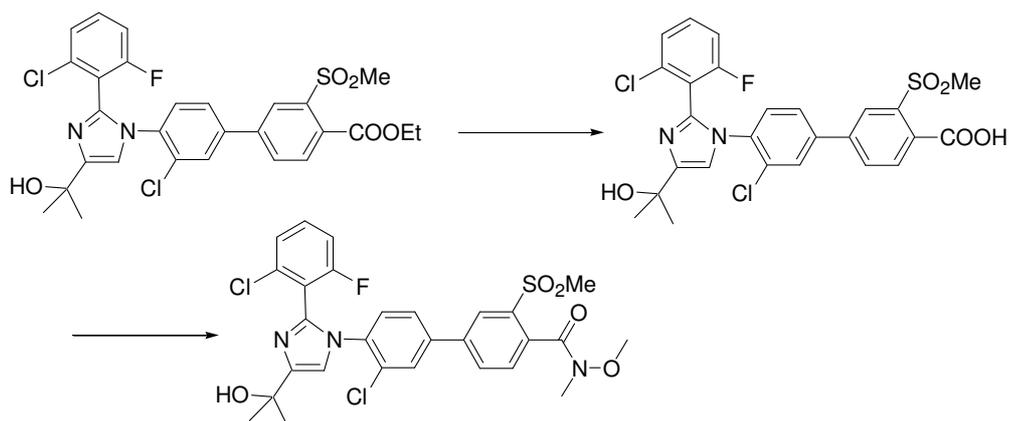
15

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita en el procedimiento experimental del Ejemplo 19:

- 1-(3-cloro-3'-(2-hidroxiopropan-2-il)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida; MS (ES) 572,3, 574,3, 576,3 $[M+H]^+$,
- 2-[2-(2,3-diclorofenil)-1-[3'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol; MS (ES): 481 $[M+H]^+$, 503 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 20

Preparación de 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-N-metil-N-(metiloxi)-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxamida



30

35

40

Se preparó 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxilato de etilo como se describe en el Ejemplo 9. En un matraz de 500 ml se pesaron 11,19 g (18,92 mmol) de éster, 100 ml de THF, 100 ml de metanol y 19,0 ml de $LiOH \cdot H_2O$ 3,0 M. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas, entonces se concentró a vacío. El residuo se trató con acetato de etilo y HCl 1,0 M y la suspensión resultante se filtró de sólidos. El filtrado se puso en un embudo de separación y se separó el acetato de etilo, se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. Los sólidos recolectados por filtración se adicionaron y los sólidos combinados se secaron bajo alto vacío para dar ácido 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxílico como un sólido incoloro, rendimiento: 7,36 g (69 %); MS (ES): 563 $[M+H]^+$.

También se recuperó como un subproducto menor ácido 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-metiletenil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxílico; MS (ES): 545 y 547 cada uno $[M+H]^+$.

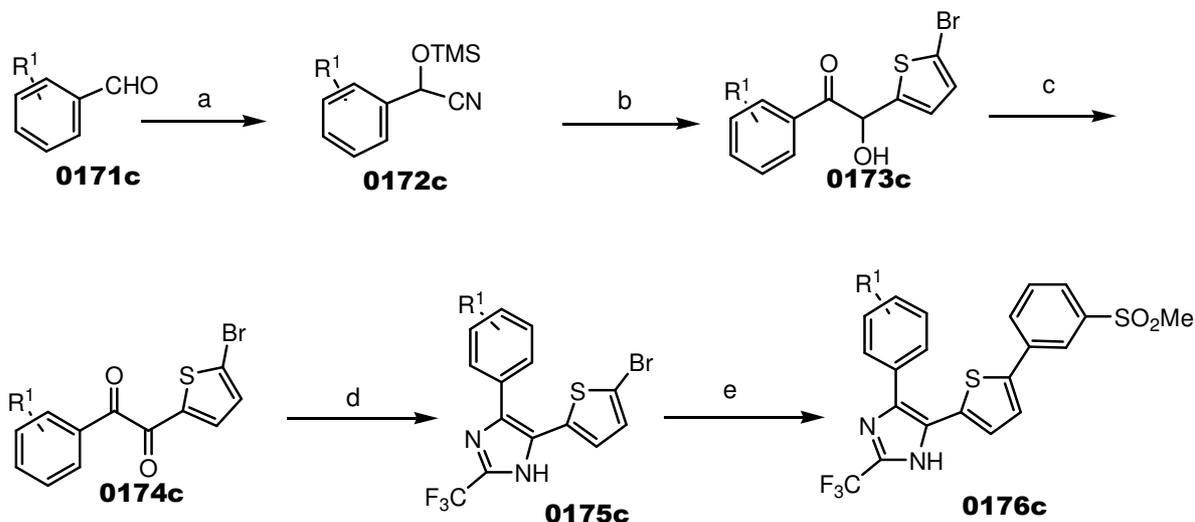
En un vial de 8 ml se pesaron 68 mg (697 μmol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y 157 mg (279 μmol) de ácido. Los sólidos entonces se trataron con 710 μl de una solución 0,5 M de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en DMF y se adicionaron 200 μl de diisopropiletilamina. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas entonces se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y HCl 1 M. El acetato de etilo se separó, se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage, 12,5 x 150 mm, SiO_2 , elución en gradiente desde 100 % de hexanos a 100 % acetato de etilo durante 0,5 h). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron a vacío para dar el producto como un sólido incoloro, rendimiento: 85 mg (47 %); RMN ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ 8,26(s, 1H), 8,19(d, J = 8 Hz, 1H), 8,15(s, 1H), 7,87(d, J = 6 Hz, 1H), 7,72(d, J = 8 Hz, 1H), 7,53(c, J = 6 Hz, 1H), 7,4-7,5(m, 3H), 7,31(t, J = 8 Hz, 1H), 3,39(s, 3H), 3,32 y 3,36 (cada uno, 3H), 2,75(s, 3H), 1,58(s, 6H); MS (ES): 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

De una manera similar a la descrita, se prepararon los siguientes compuestos sustituyendo con un reactivo apropiado.

- 3'-Cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxamida; MS (ES): 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 3'-Cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-N,N-dimetil-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxamida; MS (ES): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 3'-Cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-N-etil-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxamida; MS (ES): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 2-{2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-[3-cloro-3'-(metilsulfonyl)-4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol; MS (ES): 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 3'-Cloro-4'-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-3-(metilsulfonyl)-N-(fenilmetil)bifenil-4-carboxamida; MS (ES): 652 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 17

Imidazol 2,4,5-trisustituido (isómero IIc y tautómero II'd)



Reacciones y condiciones: (a) TMSCN , ZnI_2 , temperatura ambiente; (b) 5-bromotiofen-2-carboxaldehído, LiHMDS , THF , -78°C ; (c) Bi_2O_3 , HOAc , 90°C ; (d) NH_4OAc , $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OEt})(\text{OH})$, AcOH , reflujo; (e) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C .

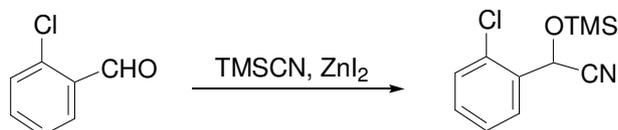
Los presentes compuestos de imidazol de la fórmula (0176c) se sintetizan según la secuencia resumida en el Esquema 3. El aldehído (0171c) tal como 2-clorobenzaldehído se convierte en la cianohidrina protegida de la fórmula (0172c) por reacción con cianuro de trialquilsililo, tal como cianuro de trimetilsililo (TMSCN), en la presencia de un catalizador tal como yoduro de zinc. La reacción de cianohidrina (0172c) con aldehído tal como 5-bromotiofeno-2-carboxaldehído, bajo base fuerte produce bezoina de la fórmula (0173c). La oxidación de bezoina con un oxidante adecuado tal como óxido de bismuto proporciona la dicetona de la fórmula (0174c), que reacciona posteriormente con acetato de amonio y aldehído apropiado o su equivalente tal como trifluoroacetaldehído-etil-hemiacetal para dar 1H-imidazol de la fórmula (0175c). En una reacción de acoplamiento mediada con paladio, por ejemplo una reacción de Suzuki, entonces hace reaccionar los compuestos de la fórmula (0175c) con un reactivo de boronato o ácido borónico para dar los compuestos de la fórmula (0176c) tras procedimientos estándar de aislamiento.

Ejemplo 21

4-(2-Clorofenil)-5-(5-(3-(metilsulfonil)fenil)tiofen-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol

5 Ejemplo 21a

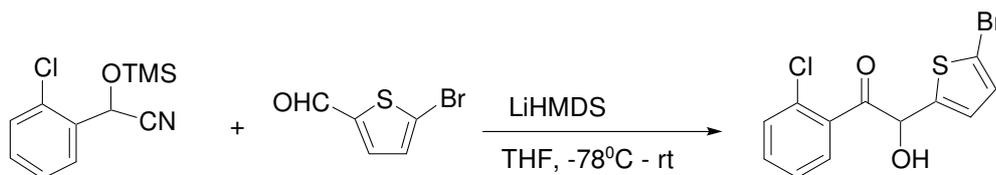
Preparación de (2-clorofenil)trimetilsilaniloxiacetonitrilo



10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se puso yoduro de zinc anhidro (30 mg, 0,1 mmol) en un matraz seco. A 0 °C se
adicionó cianuro de trimetilsililo (5,2 g, 52,5 mmol), seguido por 2-clorobenzaldehído (7,0 g, 50 mmol). La mezcla se
agitó a 0 °C durante 3 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó éter etílico, y la mezcla
15 se lavó con agua y solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío, para dar un
aceite marrón (10,95 g, 91 % de rendimiento), que se usó directamente durante el siguiente paso sin purificación
adicional. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 5,80 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,73 (dd, 1H).

Ejemplo 21b

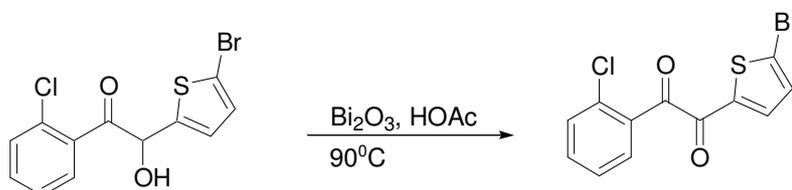
20 Preparación de 2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxietanona



25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución fría (-78 °C) de bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (8,05 ml, solución 1,0
M en THF, 8,05 mmol) se adicionó una solución de (2-clorofenil)trimetilsilaniloxiacetonitrilo (1,69 g, 7 mmol) en
tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota durante 10 minutos. Después de agitación durante otros 30 minutos, se adicionó
gota a gota una solución de 5-bromotiofen-2-carboxaldehído en tetrahidrofurano (10 ml). La reacción se agitó
durante la noche desde -78 °C hasta alcanzar la temperatura ambiente y se detuvo luego añadiendo HCl 3N (20 ml)
30 y calentando a 40 °C durante 5 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se repartió entre éter etílico y agua. La
capa orgánica se agitó con NaOH 1M (30 ml) durante 2 horas y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó
con solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por
cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc, 8/2) para dar un aceite marrón (320 mg, 14 % de rendimiento). RMN
¹H (400MHz, CDCl₃): δ 4,35 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H).

35 Ejemplo 21c

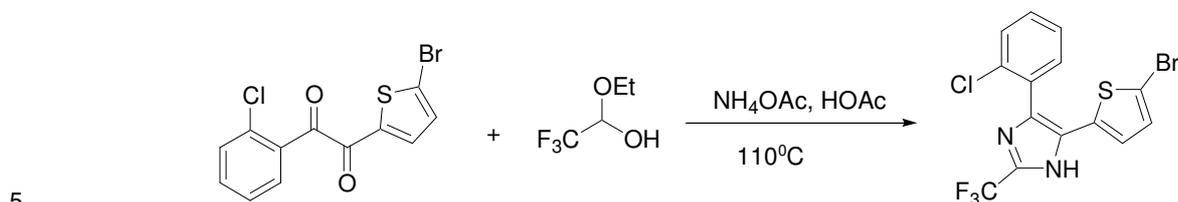
Preparación de 1-(5-bromotiofen-2-il)-2-(2-clorofenil)etano-1,2-diona



40 Una mezcla de benzoína preparada a partir de lo anterior (316 mg, 0,95 mmol) y óxido de bismuto (560 mg, 1,2
mmol) en ácido acético (5 ml) se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de
celita y el filtrado se concentró a vacío. El residuo marrón se volvió a disolver en metanol caliente y entonces se filtró.
El filtrado evaporó para dar un aceite marrón (311 mg, 99 % de rendimiento), que se usó directamente para el
45 siguiente paso sin purificación adicional. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,21 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,54
(m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H).

Ejemplo 21d

Preparación de 5-(5-bromotiofen-2-il)-4-(2-clorofenil)-2-trifluorometil-1H-imidazol

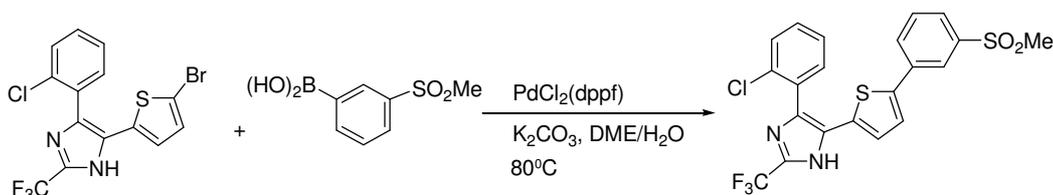


Una mezcla de dicetona (311 mg, 0,95 mmol), acetato de amonio (366 mg, 4,75 mmol) y trifluoroacetaldehído-etil-hemiacetal (684 mg, 4,75 mmol) en 5 ml de ácido acético se calentó a 110 °C durante 10 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Todo el solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se volvió a disolver en diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró y entonces purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc, 8/2) para dar un sólido rosa claro (141 mg, 36 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 6,81 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

Ejemplo 21e

15

Preparación de 4-(2-clorofenil)-5-[5-(3-metanosulfonilfenil)tiofen-2-il]-2-trifluorometil-1H-imidazol



20 Se mezclaron 5-(5-bromotiofen-2-il)-4-(2-clorofenil)-2-trifluorometil-1H-imidazol (70 mg, 0,17 mmol), ácido (3-metilsulfonil)fenilborónico (69 mg, 0,34 mmol), carbonato de potasio (106 mg, 0,77 mmol) y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (14 mg, 0,017 mmol) con 2 ml de DME/H₂O 9:1 (v/v), luego se calentaron a 80 °C durante la noche. Todo el solvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc, 6/4) para dar un sólido blanco (25 mg, 30 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 3,07 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,81 (m, 2H), 8,10 (t, 1H), 9,65 (s, 1H).

25

Todos los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar usando aldehídos apropiados como materiales de partida.

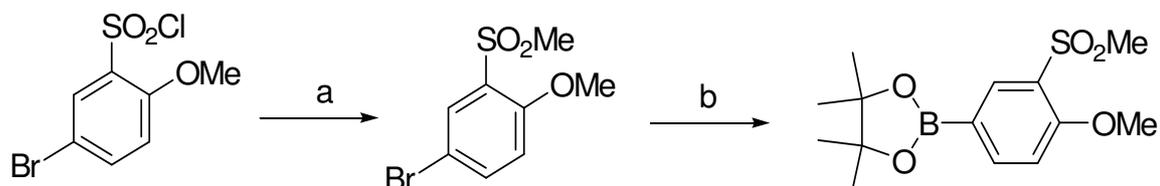
30

- 4-(2-clorofenil)-5-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(trifluorometil)-1H-imidazol; 477,1, 479,3 [M+H]⁺;
- 4'-[4-(2-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]bifenil-3-sulfonamida; 478,0 [M+H]⁺;
- 3-[5-[4-(2-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]-2-tienil]bencenosulfonamida; 484,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

35

Preparación de 2-(4-metoxi-3-(metilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



40

a) NaHCO₃, Na₂SO₃, H₂O, 85 °C; b) bis(pinacolato)diboro, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 100 °C.

45

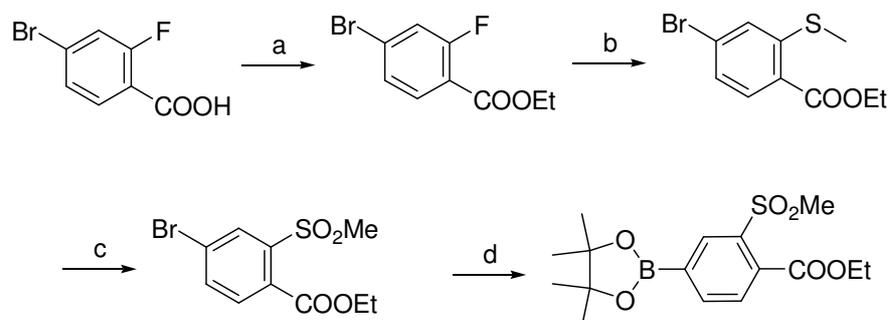
En un matraz de 1 l se pesaron 41,4 g de sulfito de sodio, 29 g de bicarbonato de sodio y 175 ml de agua. La suspensión se agitó a 80-85 °C y se adicionó cloruro de sulfonilo (50 g) en porciones a lo largo de 3 horas. El calentamiento se continuó durante 3 horas y luego la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. El sulfonato intermediario se recogió por filtración con agua adicionada y se secó después bajo alto vacío. Los sólidos secos (45 g) se devolvieron a un matraz de 1 l junto con 28,0 g de bicarbonato de sodio, 25 ml de sulfato de dimetil y 63,75 ml de agua. La suspensión resultante se calentó a 120-125 °C, donde se convirtió en una solución,

durante 20 horas, entonces se enfrió y lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y agua. El acetato de etilo se separó, se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto se precipitó a partir de diclorometano con hexanos y se secó bajo alto vacío, para dar el intermediario 4-bromo-2-metanosulfonil-1-metoxibenceno como un polvo incoloro, rendimiento: 31,1 g (67 %). RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 8,08 (2, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

En un matraz de 500 ml se pesaron 15,48 g (58,4 mmol) de bromuro, 23 g de boronato, 21 g de acetato de potasio, 5 g de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano y 150 ml de DMSO. La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 100 °C durante 20 horas luego se enfrió y diluyó con 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. La suspensión se filtró a través de celita para remover los sólidos y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. Los lavados de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con solución salina acuosa saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage, 65 x 200 mm SiO_2 , elución en gradiente desde 100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo durante 1 hora). Se combinaron y concentraron las fracciones apropiadas a vacío. El producto parcialmente purificado se disolvió en acetato de etilo y se precipitó con hexanos. El 2-(3-Metanosulfonil-4-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano se recuperó como un polvo amarillo débil, rendimiento: 12,56 g (77 %). RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 8,43 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

Ejemplo 23

Preparación de 2-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo



a) EDCI, DMAP, EtOH, CH_2Cl_2 , 45 °C; b) NaSMe, THF, 80 °C; c) MCPBA, CH_2Cl_2 , 25 °C; d) bis(pinacolato)diboro, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 85 °C.

En un matraz de 1 l se pesaron 24,66 g (113 mmol) de ácido, 26,5 g (138 mmol) de EDCI, 1,7 g de DMAP, 425 ml de diclorometano y 25 ml de etanol. La solución resultante se calentó a 40-45 °C durante 24 horas luego se concentró a vacío para remover el diclorometano. El residuo se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y HCl 1 M. El acetato de etilo se separó, se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El intermediario éster etílico del ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico se recuperó como un aceite incoloro, rendimiento: 24,99 g (89,8 %).

El éster se trató con 12,2 g de tiometóxido de sodio y 200 ml de THF y la suspensión resultante se calentó a 80-85 °C durante 5 horas. La reacción entonces se concentró para remover THF y se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y HCl 1 M. El acetato de etilo se separó, se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío que da el intermediario del éster etílico del ácido 4-Bromo-2-metilsulfanil-benzoico como un sólido gris claro, rendimiento: 27,5 g (99 %). RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 7,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,38 (c, J = 7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7 Hz, 3H).

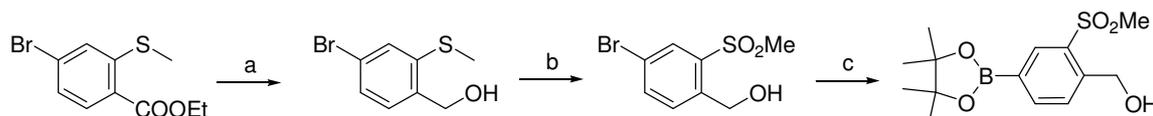
En un matraz de 1 l se pesaron 15,0 g de éster etílico del ácido 4-Bromo-2-metilsulfanil-benzoico (54,5 mmol), 200 ml de diclorometano y 28,0 g de MCPBA (77 % max., Aldrich) se adicionaron en porciones a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres días luego se concentró a vacío para remover diclorometano. El residuo se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo NaOH y 1,0 M. El acetato de etilo se separó, se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El éster etílico del ácido 4-Bromo-2-metanosulfonil-benzoico intermediario se recuperó como un aceite incoloro que cristalizó en el reposo, rendimiento: 16,3 g (97 %). RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 8,27 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,44 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7 Hz, 3H).

El éster etílico del ácido 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoico (16,3 g, 53 mmol) se pesó en un matraz con 21 g de bis(pinacolato)diboro, 19 g de acetato de potasio, 5 g de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano y 150 ml de DMSO. La suspensión resultante se calentó a 80-85 °C durante 20 horas luego se diluyó con 200 ml de agua, 200 ml de acetato de etilo y la mezcla de reacción se filtró a través de celita para eliminar los

sólidos. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. Los lavados de acetato de etilo se combinaron, se lavaron, con solución salina acuosa saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage, 65 x 200 mm SiO_2 , elución en gradiente desde 100 % de hexanos a 40 % acetato de etilo durante 1 hora). Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron a vacío para dar el producto como un sólido incoloro, rendimiento: 12,65 g (67 %). RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,45 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,35 (s, 12H).

Ejemplo 24

Preparación de (2-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



a) LiBH_4 , THF, 85°C; b) MCPBA, CH_2Cl_2 , 25°C; c) bis(pinacolato)diboro, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 100°C.

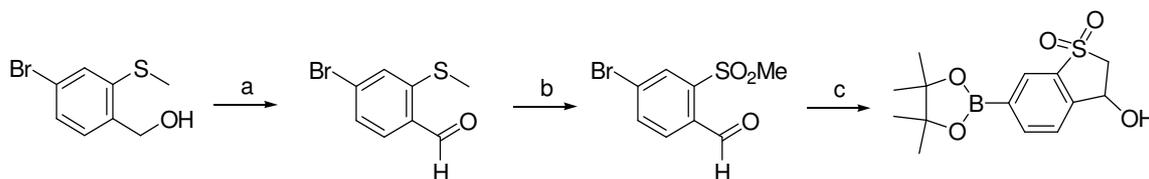
El éster etílico del ácido 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoico se preparó como se describe en el Ejemplo 23. En un matraz de 1 l se pesaron 27,5 g de éster (99,9 mmol) y 150 ml de THF. Entonces se adicionó una solución de LiBH_4 2,0 M en THF (50 ml, 100 mmol) y la reacción se calentó a 80-85°C donde permaneció durante 23 horas. La reacción entonces se retiró del calor y se enfrió en un baño de hielo conforme se enfriaba por adición de acetona. La reacción entonces se concentró a vacío y se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y HCl 1 M. El acetato de etilo se separó, se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El intermediario (4-bromo-2-metilsulfonilfenil)-metanol se recuperó como un aceite incoloro que solidificó en el reposo, rendimiento: 25,5 g (100+ %). RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,34 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

El alcohol entonces se disolvió en 250 ml de diclorometano, se enfrió a 0-3°C en un baño de hielo y se adicionaron en porciones 44 g de ácido 3-cloroperbenzoico (77 % max., Aldrich). La reacción entonces se dejó calentar a temperatura ambiente donde permaneció durante 22 horas. La reacción entonces se concentró a vacío para remover el diclorometano y el residuo se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y NaOH 1 M. El acetato de etilo se separó, se lavó con 1 M NaOH, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage, 65 x 200 mm SiO_2 , elución en gradiente desde 100 % hexanos a 100 % acetato de etilo durante 1 hora). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el intermediario (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)metanol como un sólido semicristalino incoloro, rendimiento: 17,13 g (65 %). RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 8,18 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,94 (s ancho, 1H).

En un matraz de 1 l se pesaron 17,13 g de bromuro, 25 g de bis(pinacolato)diboro, 5,0 g de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano, 23 g de acetato de potasio y 175 ml de DMSO. La suspensión resultante se calentó a 98-102°C durante 18 horas luego se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. La suspensión resultante se filtró a través de celita para remover los sólidos y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. Los lavados de acetato de etilo se combinaron, se lavaron, con solución salina acuosa saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage, 65 x 200 mm SiO_2 , elución en gradiente desde 100 % de hexanos a 40 % acetato de etilo durante 1 hora). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentró a vacío. El producto parcialmente purificado se disolvió en diclorometano y se precipitó con hexanos. El [2-metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]metanol se recuperó como un polvo blanquecino, rendimiento: 8,78 g (43 %). RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,35 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

Ejemplo 25

Preparación de 1,1-dióxido de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-ol



a) DMSO, cloruro de oxalilo, CH_2Cl_2 , -78°C; b) MCPBA, CH_2Cl_2 , 25°C; c) bis(pinacolato)diboro, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 100°C.

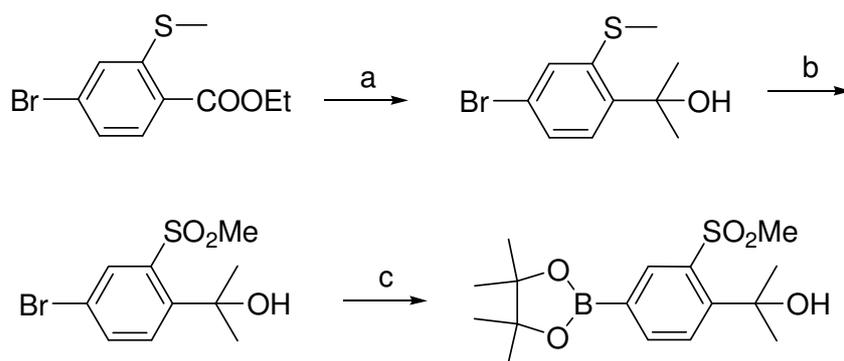
El (4-bromo-2-metilsulfanilfenil)metanol se preparó como se describe en el Ejemplo 24. En un matraz de 500 ml se pusieron 220 ml de diclorometano y 5,66 ml de cloruro de oxalilo bajo nitrógeno. La solución se enfrió de -70 a -78°C y se adicionaron 9,80 ml de DMSO gota a gota. La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se preparó una solución de alcohol (10,0 g, 42,9 mmol) en 30 ml de diclorometano y se adicionó a la suspensión mediante una cánula. La reacción se agitó a -78°C durante 0,5 horas luego se adicionaron 30 ml detrietilamina mediante jeringa. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos luego se enfrió por adición de cloruro de amonio saturado. La mezcla se lavó en un embudo de separación con agua y diclorometano adicionados. El diclorometano se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage, 65 x 200 mm SiO₂, elución en gradiente desde el 100 % de hexanos hasta el 20 % de acetato de etilo a lo largo de 1 hora). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el producto como un sólido amarillo limón, rendimiento: 6,78 g (88 % basándose en el material de partida recuperado). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 10,19 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

En un matraz de 250 ml se pesaron 6,78 g (25,8 mmol) de aldehído y 60 ml de diclorometano. La reacción se enfrió a 0-3°C en un baño de hielo y 10 g de MCPBA (77 % max., Aldrich) se adicionó en porciones. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente donde permaneció durante 21 horas. La reacción entonces se concentró a vacío para remover el diclorometano y se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y NaOH 1 M. El acetato de etilo se separó, se lavó con NaOH 1,0 M, solución salina acuosa saturada, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage, 45 x 150 mm SiO₂, elución en gradiente desde el 100 % de hexanos hasta el 20 % de acetato de etilo a lo largo de 1 hora). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el producto como un sólido incoloro, rendimiento: 532 g (89 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 10,71 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 3,29 (s, 3H).

En un matraz de 250 ml se pesaron 5,32 g (20,2 mmol) de aldehído, 7,13 g de acetato de potasio, 7,85 g de bis(pinacolato)diboro, 1,88 g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano y 55 ml de DMSO. La suspensión resultante se calentó a 98-102°C durante 20 horas luego se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La suspensión resultante se filtró a través de celita para remover sólidos y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. El lavado de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con solución salina acuosa saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage, 65 x 200 mm SiO₂, elución en gradiente desde 100 % de hexanos a 40 % de acetato de etilo durante 0,5 horas). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron a vacío. El producto parcialmente purificado se disolvió en diclorometano y se precipitó con hexanos. El 1,1-dioxo-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1λ⁶-benzo[b]tiofen-3-ol se recuperó como un polvo de color marrón claro, rendimiento: 1,88 g (30 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,21 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 7, 13 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 5, 13 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,34 (s, 12H).

Ejemplo 26

Preparación de 2-(2-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol



a) MeMgBr, THF, -78°C; b) MCPBA, CH₂Cl₂, 50°C; c) bis(pinacolato)diboro, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 100°C.

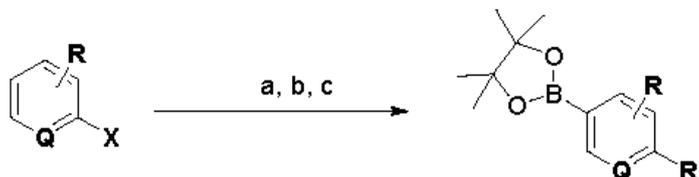
El éster etílico del ácido 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoico se preparó como se describe en el Ejemplo 25. En un matraz de 500 ml se pesaron 10,2 g (37,1 mmol) de éster y 100 ml de THF anhidro. La solución resultante se enfrió a -78°C y 80 ml de MeMgBr 1,4 M en THF (Aldrich) se adicionó en porciones. Se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente, donde permaneció durante 3 horas. Se detuvo entonces la reacción por adición de cloruro de amonio saturado y la mezcla se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. El acetato de etilo se separó, se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El intermediario 2-(4-bromo-2-metilsulfanilfenil)propan-2-ol se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

El alcohol bruto se disolvió en 100 ml de diclorometano, se adicionó a 0-3°C en un baño de hielo y 20 g of MCPBA (77 % max., Aldrich) se adicionó en porciones. La reacción se retiró entonces a un baño de aceite donde se calentó a aproximadamente 50°C durante 18 horas. La reacción was entonces se enfrió y se concentró a vacío para remover diclorometano. El residuo se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y NaOH 1,0 M. El acetato de etilo se separó, se lavó con 1,0 M NaOH, solución salina acuosa saturada, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage 45 x 150 mm SiO₂, elución en gradiente desde 100 % de hexanos a 40 % de acetato de etilo durante 1 hora). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el intermediario 2-(4-bromo-2-metanosulfonilfenil)propan-2-ol como un sólido incoloro; rendimiento: 10,02 g (92 % para ambos pasos). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,33 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,69 (s, 6H).

En un matraz de 500 ml se pesaron 9,88 g (33,7 mmol) de bromuro, 12 g de acetato de potasio, 13,1 g de bis(pinacolato)diboro, 3,0 g de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano y 90 ml de DMSO. La suspensión resultante se calentó a 98-102°C durante 20 horas luego se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. La suspensión resultante se filtró a través de celita para remover sólidos y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. Los lavados de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con solución salina acuosa saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage, 65 x 200 mm SiO₂, elución en gradiente desde 100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo durante 1 hora). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar el 2-[2-metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propan-2-ol como un sólido gris, rendimiento: 10,0 g (87 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,61 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,34 (s, 12H).

Se pueden sintetizar varios boronatos por los métodos generales resumidos en el Esquema 18 y ejemplificados en el Ejemplo 27. Un sustrato aromático adecuado, tal como 2-halopiridina, puede reaccionar para producir un intermediario con un grupo "de dirección" unido. Este sistema entonces se puede halogenar para dar el halógeno para-colocado. Este sistema entonces se puede convertir en un boronato usando métodos tales como los descritos más adelante. De manera alternativa, se pueden usar varios compuestos intermediarios comercialmente disponibles tal como 2,4-dibromo-3-metilpiridina, 4-bromo-2-clorpirimidina y varios anillos de benceno sustituidos.

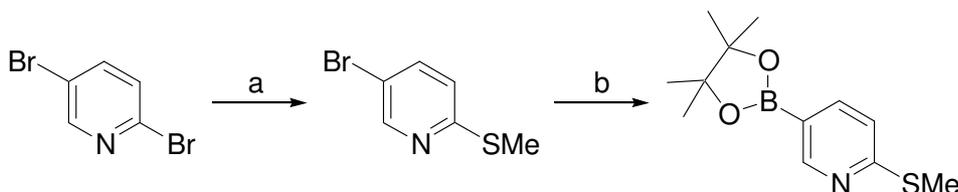
Esquema 18



Q = Usado para identificar cualquier sistema de anillo aromático que se pueda funcionalizar de manera adecuada como sería fácilmente evidente para un experto en la técnica.
 X = halógeno o grupo "direccionalizador" preexistente
 R' = grupo "direccionalizador"
 R = cualquier funcionalidad adecuada que no interferirá con el efecto direccionalizador del grupo R'.

Ejemplo 27

Preparación de 2-(metiltio)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Condición de reacción: a) NaSMe, DMF, 160°C; b) bis(pinacolato)diboro, Pd(dppf), KOAc, DMSO, 80°C.

Se disolvieron 2,5-dibromopiridina (3,0 g, 12,7 mmol) y tiometóxido de sodio (0,84 g, 12 mmol) en 18 ml anhidrous N, N-dimetilduranteamida anhidra. La mezcla se calentó a 160 °C bajo nitrógeno durante 6 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se adicionó agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo varias veces. El extracto combinado se lavó con solución salina acuosa saturada, se

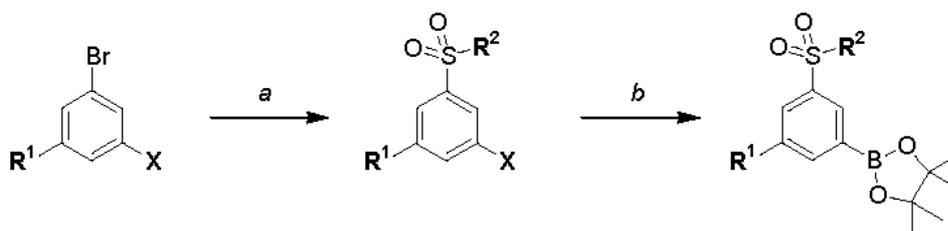
secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 0→6 %/Hexano) para dar 5-bromo-2-metilsulfanilpiridina como un sólido blanco (2,18 g, 84 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H), 7,09 (dd, 1H, J=0,7, J=8,6), 7,59 (dd, 1H, J=2,4, J=8,6), 8,50 (m, 1H).

5 El catalizador de paladio (complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1), 167 mg, 0,21 mmol), acetato de potasio (1,81 g, 18,5 mmol, Aldrich) y bis(pinacolato)diboro (1,56 g, 6,1 mmol) se pusieron en un vial y desgasificaron con corriente de nitrógeno durante 20 minutos. En un vial separado, se disolvió 5-bromo-2-metilsulfanilpiridina (2) (836 mg, 4,1 mmol) en 8 ml de DMSO anhidro y se desgasificó con corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Esta solución de DMSO de (2) se adicionó al vial "catalizador" y luego se calentó a 80 °C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se adicionaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 10→30 %/Hexano, 025 % de Et₃N en hexano) para dar la 2-metilsulfanil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina como un aceite incoloro (1,00g, 97 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 1,35 (s, 12H), 2,58 (s, 3H), 7,16 (dd, 1H, J=1,0, J=8,0), 7,83 (dd, 1H, J=1,8, J=8,0), 8,50 (dd, 1H, J=1,7, J=1,0).

20 De una manera similar a la que se señala, se prepararon los siguientes compuestos sustituyendo con un reactivo apropiado.

- 2-Metilsulfanil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 1,35 (s, 12H), 2,24 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 7,64 (d, J=0,8, 1H), 8,63 (d, J=1,0, 1H).
- 2-Etilsulfanil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 1,35 (s, 12H), 1,38 (t, J=7,4, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,23 (c, J=7,4, 2H), 7,64 (d, J=0,8, 1H), 8,61 (d, J=1,0, 1H). MS (ES): 280,2, 282,1 [M+H]⁺.

Esquema 19



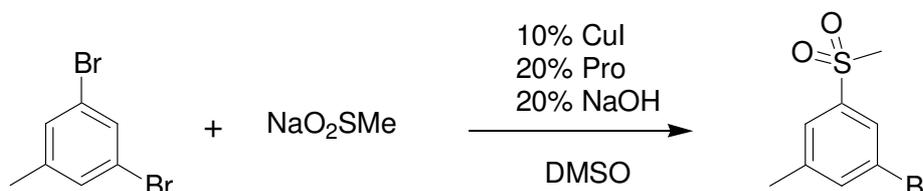
30 R¹ = cualquier funcionalidad que no impedirá que se produzca la química descrita.
R² = alquilo, arilo u otras uniones apropiadas
X = halógeno

35 a) NaO₂SR², 10 % en mol CuI, 20 % en mol prolina, 20 % en mol NaOH, DMSO, μW 210 °C; b) bis(pinacolato)diboro, KOAc, Cl₂Pd(dppf), DMSO, μW 130 °C.

40 En general, se pueden preparar compuestos de sistemas de arilo 1,3-(o 3,5-)disustituidos de la fórmula como se representa en el Esquema 19. Un dibromoareno puede reaccionar con una sal sódica de ácido sulfónico (NaO₂SR²) en presencia de yoduro de cobre catalítico y de la sal sódica de prolina a temperatura elevada para dar la sulfona correspondiente. Este intermediario entonces se puede convertir en el ácido borónico o arilboronato correspondiente bajo condiciones estándar evidentes para un experto en la técnica.

45 Ejemplo 28

Preparación de 1-bromo-3-metanosulfonil-5-metilbenceno

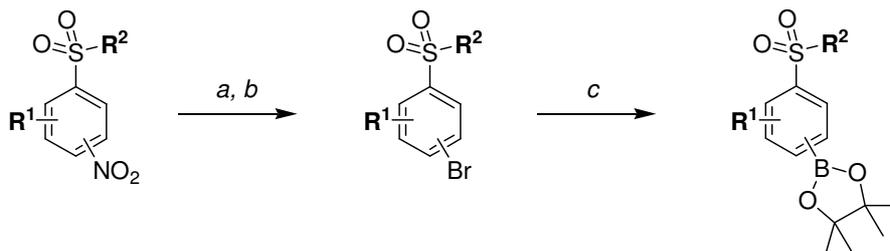


50 Una mezcla de 3,5-dibromotolueno (2,0 g, 8,0 mmol), metanosulfinato de sodio (0,92 g, 9,0 mmol) yoduro de cobre

(I) (152 mg, 0,8 mmol), prolina (0,18 g, 1,6 mmol) e hidróxido de sodio (64 mg, 1,6 mmol) en DMSO (15 ml, anhidro) se calentó en una unidad de microondas (Iniciador Biotage™) a 210 °C durante 20 minutos. La reacción se repitió dos veces más y las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con H₂O y se extrajeron con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H₂O y solución salina acuosa saturada, luego se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, de 0:100 a 40:60), para dar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento combinado del 20 %) como un sólido blanco. GC-MS(EI): 248, 250.

Se preparó 2-(3-metanosulfonyl-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano a partir de 1-bromo-3-metanosulfonyl-5-metil-benceno de una manera similar a otras síntesis de boronatos descritas anteriormente.

Esquema 20

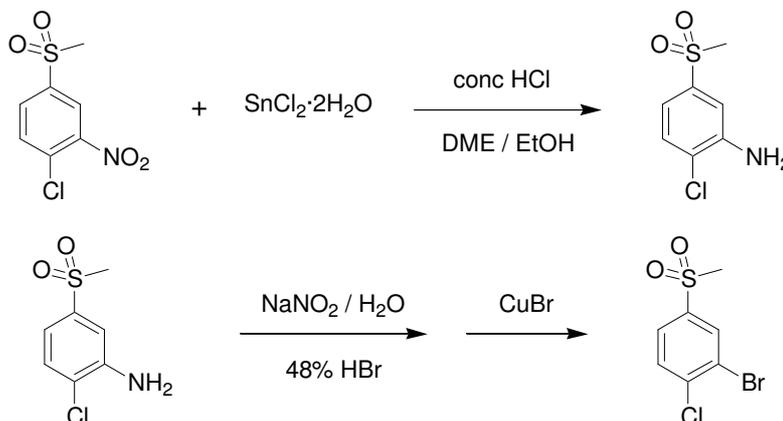


a) SnCl₂·2H₂O, HCl concentrado, DME/EtOH; b) NaNO₂, 48 % HBr, H₂O; luego CuBr; c) bis(pinacolato)diboro, KOAc, Cl₂Pd(dppf), DMSO, μW 130 °C.

En general, se pueden preparar varios boronatos diferentes como se representa en el Esquema 20. Se puede reducir un nitroareno bajo condiciones estándar, tales como con cloruro de estaño, para producir la arilamina correspondiente, que se puede convertir en el bromoareno correspondiente mediante la reacción de Sandmeyer. Los bromuros de arilo se pueden convertir fácilmente en boronatos usando condiciones evidentes para un experto en la técnica.

Ejemplo 29

Preparación de 2-bromo-1-cloro-4-metanosulfonylbenceno



A una mezcla agitada de 1-cloro-4-metanosulfonyl-2-nitrobenzénico (5,2 g, 22 mmol) y DME/EtOH 3:4 (77 ml) se adicionó gota a gota una solución de dihidrato de cloruro de estaño (II) (15,3 g, 68 mmol) en HCl 9N (36 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se trató con NaOH al 10 % hasta que se ha logrado pH 11. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 75 ml) y los extractos combinados se lavaron con solución salina acuosa saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el compuesto del título (4,5 g, cuantitativo) como un sólido blanco, que se usó sin purificación en el siguiente paso, GC-MS (EI): 205.

A una suspensión espesa de 2-cloro-5-metanosulfonylanilina (4,50 g, 21,9 mmol) en HBr al 48 % (12 ml) a 0 °C se adicionó gota a gota a una solución de nitrito de sodio (2,28 g, 33 mmol) en H₂O (8 ml) a una velocidad tal que la temperatura nunca excede 5 °C. La mezcla amarilla resultante se dejó agitar 20 minutos a 0 °C y luego se cargó con bromuro de cobre (I) (3,3 g, 23 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron sucesivamente con NH₄Cl saturado, HCl 3N y solución salina acuosa saturada, luego se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, de 0:100 a 50:50), para dar el compuesto del título (4,92 g, 83 %) como un sólido

blanco. GC-MS (EI): 268, 270.

Se preparó 2-(2-cloro-5-metanosulfonilfenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,2,3]dioxaborolano a partir de 2-bromo-1-cloro-4-metanosulfonilbenzoceno de una manera similar a otras síntesis de boronatos anteriormente descritas.

5 Ejemplo 30

Los siguientes compuestos, en las Tablas 1 y 2, fueron preparados según uno de los ejemplos 1-29 anteriores.

Tabla 1

10

Comp. Nº	Estructura	Nombre
1		2-(2-(2-fluorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
2		2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)benzocil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
3		2-(2-(2-clorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
4		2-(2-(2-clorobencil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
5		2-(2-(2-clorobencil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
6		2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
7		2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
8		2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonil)-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
9		2-(2-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
10		2-(2-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
11		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
12		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
13		3-(2-(2-clorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
14		3-(2-(2-clorobencil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;

15		3-(2-(2-clorobencil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
16		2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzil)-1(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
17		2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
18		2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
19		2-(2-(2-(2-clorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
20		2-(2-(2-(2-clorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
21		2-(2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
22		2-(2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
23		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
24		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
25		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
26		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
27		2-(2-(2-clorofenil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
28		2-(2-(2-clorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
29		2-(2-(2-clorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
30		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(naphtalen-1-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
31		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(naphtalen-1-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

32		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(naphtalen-1-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
33		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(isoquinolin-1-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
34		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(isoquinolin-1-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
35		2-(2-(isoquinolin-5-il)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
36		2-(1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-2-(isoquinolin-5-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
37		2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
38		2-(1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
39		2-(1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
40		2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-morfolinoetil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
41		2-(1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
42		2-(2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
43		2-(2-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
44		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(5-(3-(metilsulfonil)fenil)tiofen-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
45		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)tiofen-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
46		1-(2,5-diclorofenil)-2-(5-[3-(metilsulfonil)fenil]-2-tienil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
47		1-(2-clorofenil)-2-(5-[3-(metilsulfonil)fenil]-2-tienil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
48		(4-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-3-metilfenil)acetato de metilo;

49		5-[5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]-2-(etil-tio)-3-metilpiridina;
50		5-[5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]-2-(etilsulfonil)-3-metilpiridina;
51		5-[5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]-3-metil-2-(metilsulfonil)piridina;
52		4-(5-[5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]piridin-2-il)morfolina;
53		4-(5-[5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
54		1-(5-[5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]piridin-2-il)piperazina;
55		5-[5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]-2-(etil-tio)-3-metilpiridina;
56		5-[5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]-3-metil-2-(metilsulfonil)piridina;
57		5-[5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil]-2-(etilsulfonil)-3-metilpiridina;
58		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
59		2-(1-(2-isopropil-6-metilfenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
60		2-(2-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1-(2-isopropil-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
61		2-(1-(2-isopropilfenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
62		2-(2-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
63		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
64		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

65		2-(2-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
66		2-(2-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
67		1,1,1-trifluoro-2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
68		etil 1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato;
69		1-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanona;
70		oxima de (E)-1-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanona;
71		oxima de (E)-1-(2-(2-etilfenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanona;
72		3-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
73		3-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
74		3-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
75		2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carbotioamida;
76		oxima de (E)-1-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)etanona;
77		2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazol;
78		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazol;
79		ácido 3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxílico;
80		N-bencil-3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamida;

81		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-etil-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamida;
82		2-(2,6-diclorofenil)-N-etil-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
83		(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
84		2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
85		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
86		2-(2,6-diclorofenil)-N,N-dietil-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
87		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
88		2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
89		2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
90		2-(2-(2-(dimetilamino)-6-fluorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
91		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
92		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
93		2-(2-(2-etilfenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
94		2-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
95		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

96		2-(1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
97		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
98		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
99		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
100		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
101		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
102		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
103		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

104		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
105		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(2-hidroxipropan-2-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
106		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
107		2-(1-(2'-cloro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
108		4'-(2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metilbifenil-3-sulfonamida;
109		2-(1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
110		2-(1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
111		2-(1-(2-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
112		2-(1-(3'-(etilsulfonil)-2-fluorobifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

113		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
114		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
115		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
116		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
117		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
118		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
119		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
120		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
121		2-(1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
122		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
123		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
124		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
125		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
126		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
127		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
128		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
129		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

130		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
131		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
132		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
133		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
134		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
135		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
136		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
137		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
138		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
139		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
140		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
141		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
142		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
143		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
144		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
145		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

146		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;	154		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
147		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;	155		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
148		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;	156		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
149		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;	157		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
150		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;	158		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
151		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;	159		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
152		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;	160		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
153		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-yl)propan-2-ol;	161		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

162		2-(3'-cloro-4'-(2-(2-clorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)propan-2-ol;
163		2-(1-(3-cloro-4'-(2-hidroxiopropan-2-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
164		2-(3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)propan-2-ol;
165		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxilato; de etilo
166		(3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)(morfolino)metanona;
167		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetil-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamida;
168		2-(1-(3-cloro-5-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
169		2-(1-(3-cloro-3'-(etil-sulfonil)-5-metilbifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
170		2-(2-(2-clorofenil)-1-(3-etil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
171		2-(1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
172		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
173		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
174		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
175		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
176		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

177		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
178		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
179		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
180		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
181		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
182		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
183		2-(1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
184		2-(1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
185		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
186		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
187		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
188		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
189		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
190		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
191		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
192		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
193		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
194		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
195		2-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

196		2-(1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
197		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
198		2-(1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
199		2-(1-(4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
200		2-(1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
201		2-(1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
202		2-(1-(2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
203		2-(1-(2',3'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
204		2-(1-(4'-(1-metiletil)oxi)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
205		2-(1-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
206		2-(1-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
207		2-(1-(2',4',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
208		2-(1-[5'-fluoro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
209		2-(1-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
210		2-(1-(4-pirimidin-5-ilfenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
211		2-(1-(4'-(hidroximetil)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
212		2-(1-(4'-(dimetilamino)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
213		2-(1-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
214		2-(1-(4'-(1-metiletil)oxi)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
215		2-(1-(4'-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

216		2-(1-(2',3',4'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
217		2-(1-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
218		2-(1-(2'-cloro-6'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
219		2-(1-(5'-cloro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
220		2-(1-[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
221		2-(1-[2'-(metilitio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
222		ácido 4'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)bifenil-4-carboxílico;
223		2-(1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
224		2-(1-[4-[6-(metiloxi)piridin-3-il]fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
225		2-(1-[4-[(1E)-3,3-dimetilbut-1-en-1-il]fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
226		2-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
227		2-(1-[2'-fluoro-5'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
228		4'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)bifenil-4-carboxilato de etilo;
229		2-(1-(4-[2-[(1-metiletil)oxi]piridin-3-il]fenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
230		2-(1-[3'-cloro-4'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
232		2-(1-[2'-fluoro-3'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
233		4'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)bifenil-3-carboxamida;
234		4'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)bifenil-4-carboxamida;
235		2-(1-[4'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
236		2-(1-[4'-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

237		2-(1-(4'-propilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
238		2-(1-[4'-(etiloxi)-3'-bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
239		2-(1-[2'-(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
240		2-(1-[3'-cloro-4'-(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
241		2-(1-[4-(1H-indol-4-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
242		2-(1-[4'-(metilitio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
243		2-(1-[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
244		2-(1-[3'-(etiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
245		2-(1-(4'-etilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
246		2-(1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
247		2-(1-(3',4'-diclorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
248		2-(1-[2'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
249		2-(1-(4-naphtalen-2-ilfenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
250		2-(1-[3'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
251		4'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)bifenil-3-ol;
252		2-(1-(3',4',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
253		1-[5-(4-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)fenil)-2-tienil]etanona;
254		2-(1-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
255		2-(1-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
256		2-(1-[5'-metil-2'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

257		2-{1-(2',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
258		2-{1-[3'-(butiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
259		2-{1-[5'-cloro-2'-(etiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
260		2-(1-{3'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
261		2-{1-(2',3',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
262		2-{1-[3'-(etiltio)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
263		2-(1-{3'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
264		2-{1-[4-(1-benzotien-3-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
265		2-{1-[4-(4-metilnaptalen-1-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
266		2-{1-(2',4'-diclorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
267		2-{1-[3',4'-bis(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
268		2-{2-[2-(trifluorometil)fenil]-1-(2',4',5'-trimetilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
269		4-fluoro-4'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)bifenil-2-ol;
270		2-{1-[2'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
271		2-{1-[3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
272		2-{1-(2'-cloro-6'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
273		2-(1-{3',5'-difluoro-2'-(metiloxi)bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
274		2-(1-[4-[2-(metiloxi)piridin-3-il]fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
275		2-{1-[2'-(metil-5'-(metiloxi)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
276		2-{1-(2'-etilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

277		2-(1-{2'-metil-4'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	286		2-(1-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
278		2-{1-[4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	287		2-(1-{3-[6-(metiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
279		2-{1-(5'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	288		3'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)-N-(1-metiletil)bifenil-3-sulfonamida;
280		2-{1-[3'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	289		3'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxamida;
281		2-{1-(5'-cloro-2'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	290		2-(1-{3-[2-(ciclopentiloxi)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
282		2-{1-[2'-(etiloxi)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	291		2-(1-{3'-(clorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
283		2-{1-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	292		2-{1-[2'-fluoro-5'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
284		(2E)-3-(4'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-il)prop-2-enoato de metilo;	293		3'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
285		N-etil-4'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;	294		2-(1-{3',4'-bis(metiloxi)bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

295		N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-2-il)metanesulfonamida;
296		2-{1-[3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
297		ácido 3-fluoro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxílico;
298		4-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
299		2-{1-(3-{2-[(1-metiletil)oxi]piridin-3-il}fenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
300		N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-il)acetamida;
301		2-{1-[2'-metil-5'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
302		N-(3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-il)acetamida;
303		2-{1-(4'-clorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
304		2-{1-[4'-(feniloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
305		2-{1-[5'-fluoro-2'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
306		2-{1-(2',3'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
307		2-(1-[3'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
308		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamida;
309		2-{1-[3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
310		2-{1-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
311		3-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-4-carboxamida;
312		N,N-dietil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;

313		4-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-3-carboxamida;
314		2-{1-[3'-(metiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
315		ácido 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxílico;
316		N-etil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
317		4-cloro-N-etil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
318		2-{1-(2',5'-difluorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
319		2-(1-[3'-[(1-metiletil)oxi]bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
320		2-{1-[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
321		2-{1-(3',4'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
322		2-{1-[3'-(etiloxi)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
323		2-(1-{2'-(1-metiletil)oxi}bifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
324		2-{1-[3-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
325		2-{1-[4'-(etiloxi)-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
326		2-{1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
327		2-{1-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
328		2-{1-[3'-(hidroximetil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
329		2-{1-[3-(1H-indol-4-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
330		ácido 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxílico;
331		1-[5-(3-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il)fenil)-2-tienil]etanon;

332		2-{1-(5'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
333		2-(1-{4'-[(trifluorometil)oxi]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol);
334		2-{1-[2'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
335		2-{1-(2',5'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
336		2-{1-[2'-(etiloxi)-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
337		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}N-(1-metiletil)bifenil-4-carboxamida;
338		2-{1-(2',4'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
339		2-{1-[4'-(etilsulfonyl)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
340		2-{1-[4'-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
341		2-{1-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
342		N-butil-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamida;
343		N-(1,1-dimetiletil)-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-6-metilbifenil-3-sulfonamida;
344		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-metilbifenil-3-sulfonamida;
345		N-etil-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamida;
346		N-(1,1-dimetiletil)-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamida;
347		2-{1-[2'-amino-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
348		2-{1-[3'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
349		2-{1-[4'-cloro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
350		ácido 3-cloro-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxílico;

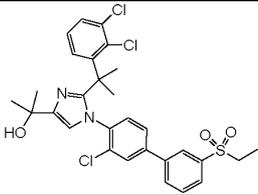
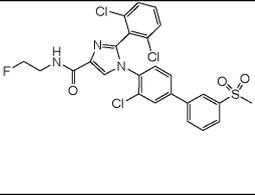
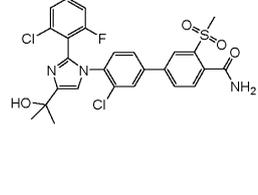
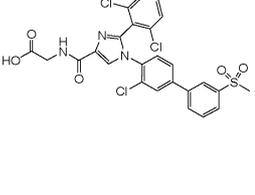
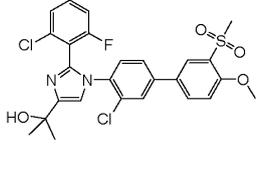
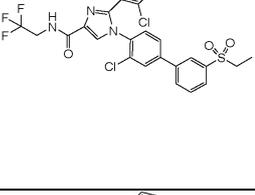
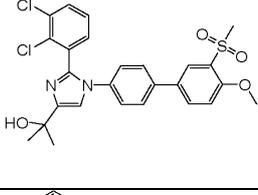
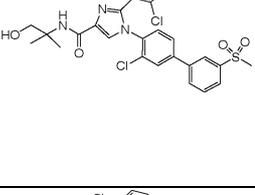
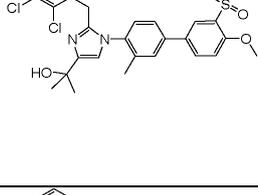
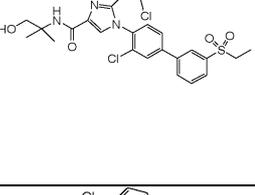
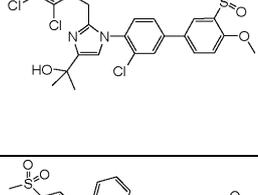
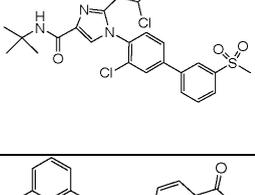
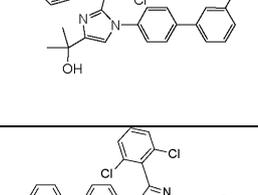
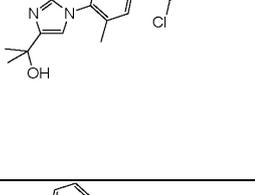
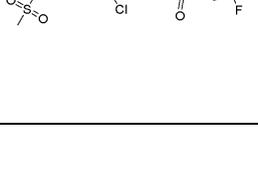
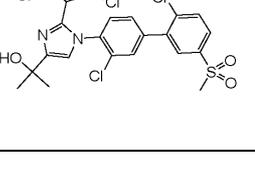
351		2-(2-[2-(trifluorometil)fenil]-1-[3'-[(trifluorometil)ti]o]bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
352		2-{1-[3'-(morfolin-4-ilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
353		2-(1-[4-[5-(hidroximetil)-1,3-thiazol-2-il]fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
354		2-{1-[2'-metil-5'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
355		1-[4-(4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]fenil)-2-tienil]etanona;
356		2-(1-[4-[5-(hidroximetil)-3-tienil]fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
357		4-(2-clorofenil)-5-[5-[3-(metilsulfonil)fenil]-2-tienil]-2-(trifluorometil)-1H-imidazol;
358		2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
359		4-(2-clorofenil)-5-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(trifluorometil)-1H-imidazol;
360		4'-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida;
361		4'-[4-(2-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]bifenil-3-sulfonamida;
362		3-[5-[4-(2-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]-2-tienil]bencenosulfonamida;
364		1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol;
365		4'-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida;
366		1-(4-bromofenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;
367		1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;
369		5-[3-(metilsulfonil)fenil]-2-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]piridina;
370		2-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-5-[3-(metilsulfonil)fenil]piridina;
371		2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

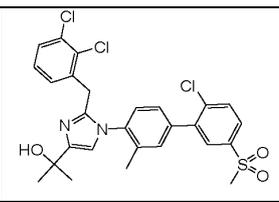
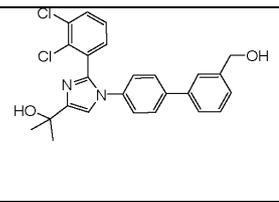
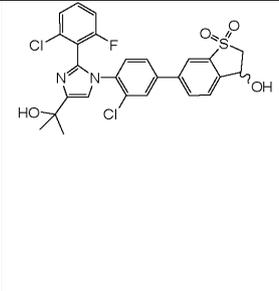
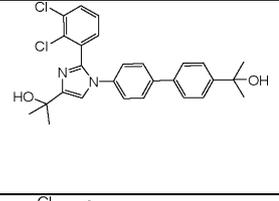
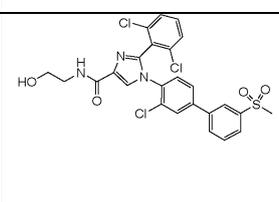
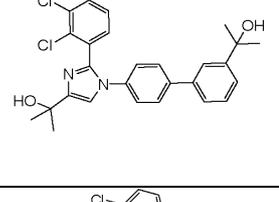
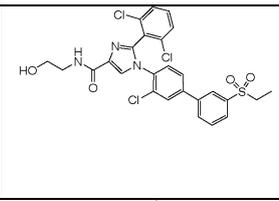
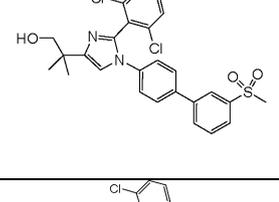
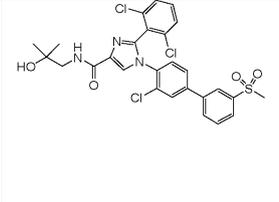
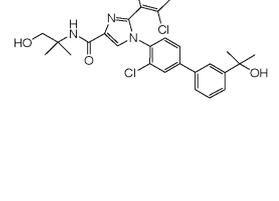
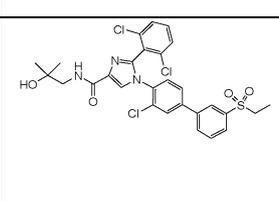
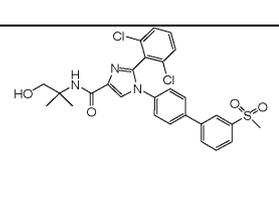
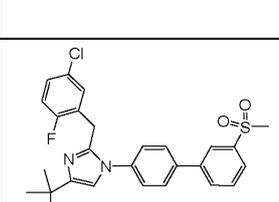
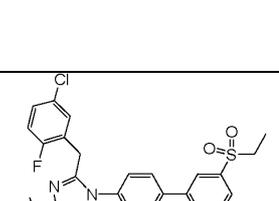
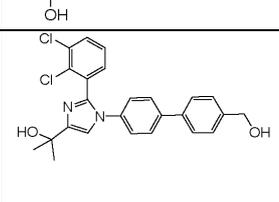
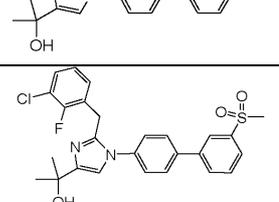
372		5-{3-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-2-{4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}piridina;
373		1-{3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-il}-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol;
375		N-(4'-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-il)metanesulfonamida;
376		1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;
378		2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-fenil-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
379		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
380		2-{2-(2-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
381		1-{2-(2-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanona;
382		2-{2-(2,3-diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
383		2-{2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
384		4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida;
385		2-{2-(4-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
386		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
387		2-{2-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
388		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
389		2-{2-(2-clorofenil)-1-[4'-(1,1-dimetiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
390		4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-carboxilato de metilo;
391		N-(4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida;
392		2-{1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

393		2-{2-(3-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	403		2-{5-cloro-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
394		2-{2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	404		2-{1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
395		ácido 4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-carboxílico;	405		2-[1-(3'-aminobifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
397		2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;	406		2-{5-fluoro-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
398		2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carbotioamida;	407		2-{1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
399		2-{1-[4'-(metiloxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	408		oxima de 1-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]etanona;
400		2-{1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	409		2-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
401		4'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]-5-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxilato de etilo;	410		2-[2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
402		2-{5-bromo-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	411		1-[1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]etanona;
			412		oxima de 1-[1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]etanona;

413		2-(1-{3'-[(1-metiletil)sulfonyl]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
414		2-(1-{3'-[(1-metiletil)sulfonyl]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
415		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
416		2-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
417		2-[1-[3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
418		2-[2-(2-clorofenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
419		2-[2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
420		2-(1-{5-[3-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
421		2-(1-{6-[3-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
422		2-[2-(2,6-diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
424		oxima de 1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanona;
425		oxima de 1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanona;
426		oxima de 1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanona;
427		2-{2-(2,3-diclorofenil)-1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
428		2-{5-metil-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
429		2-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
430		2-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
431		2-[2-(2-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
432		2-(1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

433		oxima de 1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanona;	444		2-(1-(2,3-diclorobencil)-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
434		oxima de 1-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanona;	445		2-(5-cloro-2-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
435		oxima de 1-{2-(2-clorofenil)-1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}etanona;	446		2-(5-cloro-1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
436		2-(1-(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-2-(2-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;	447		ácido 3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxílico
437		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-2-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	448		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metoxi-N-metil-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamida
438		2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	449		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
439		2-{2-(2-clorofenil)-1-[2-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	450		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
440		2-{2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;	451		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
443		2-(1-(2-clorobencil)-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol			

452		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol	460		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida
453		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamida	461		ácido 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamido)acético
454		2-(1-(3-cloro-4'-metoxi-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol	462		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida
455		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-metoxi-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol	463		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
456		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(4'-metoxi-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol	464		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
457		2-(1-(3-cloro-4'-metoxi-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol	465		N-terc-butil-1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida
458		2-(2-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-2-il)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol	466		ácido 2-cloro-4'-(2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3'-metilbifenil-4-carboxílico
459		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida	467		2-(1-(2',3-dicloro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

468		2-(1-(2'-cloro-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol	476		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(hidroximetil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
469		1,1-dióxido de 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-2,3-dihidro-1-benzotiofeno-3-ol	477		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(2-hidroxi)propan-2-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
470		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida	478		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(2-hidroxi)propan-2-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
471		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida	479		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-metilpropan-1-ol
472		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-carboxamida	480		1-(3-cloro-3'-(2-hidroxi)propan-2-il)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
473		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-carboxamida	481		2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
474		2-(2-(5-cloro-2-fluorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol	482		2-(2-(5-cloro-2-fluorobencil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
475		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol	483		2-(2-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

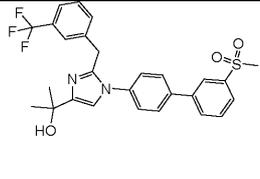
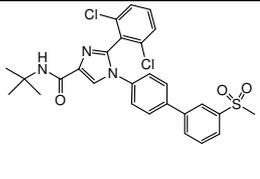
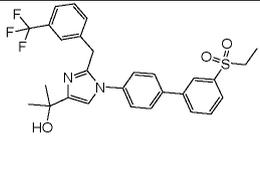
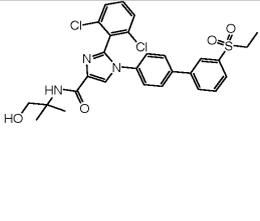
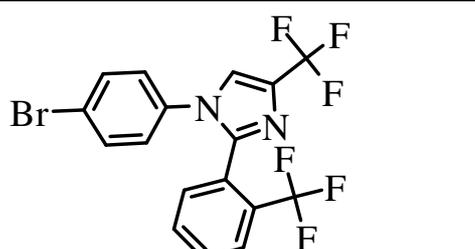
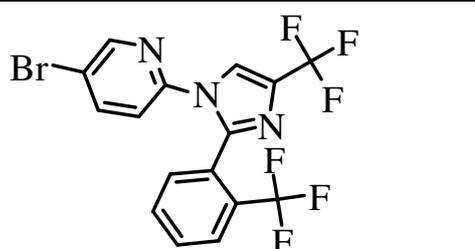
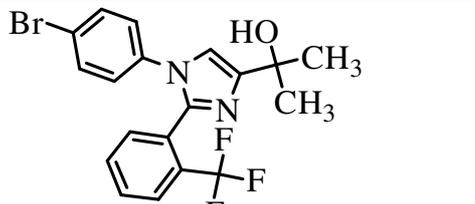
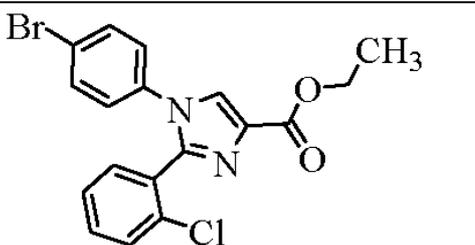
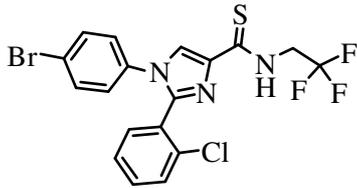
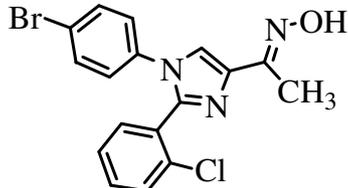
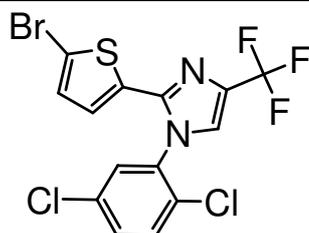
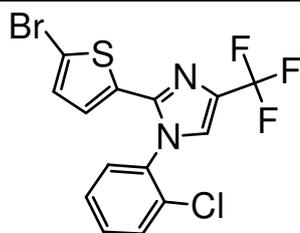
484		2-(1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(3-(trifluorometil)benzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol	487		N-terc-butil-2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
485		2-(1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(3-(trifluorometil)benzil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol			
486		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida			

Tabla 2

363		1-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol;
368		5-bromo-2-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]pyridina;
374		2-(1-(4-bromofenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
377		1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;

396		1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carbothioamida;
423		1-[1-(4-bromofenil)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]etanona-oxima;
441		2-(5-bromo-2-tienil)-1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
442		2-(5-bromo-2-tienil)-1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;

Ejemplo 31*Ensayo de coactivadores de FRET*

5

El ensayo de coactivadores de FRET mide la capacidad de los ligandos de LXR para promover las interacciones proteína-proteína entre el dominio de unión a ligando (LBD) de LXR y las proteínas coactivadoras transcripcionales. El ensayo comprende el uso de una proteína de fusión de glutatona-S-transferasa (GST)-dominio de unión a ligando de receptor nuclear (LBD), recombinante de una secuencia peptídica biotinilada sintética derivada del dominio de interacción con el receptor de un péptido coactivador tal como el coactivador 1 de receptor esteroideo (SRC-1). Normalmente, se marca GST-LBD con un quelato de europio (donador) mediante un anticuerpo anti-GST marcado con europio y el péptido coactivador se marca con alofocianina mediante una unión estraptavidina-biotina.

10

15

20

En la presencia de un agonista para el receptor nuclear, el péptido se recluta al GST-LBD que une a europio y alofocianina en proximidad cercana para permitir la transferencia de energía desde el quelato de europio a la alofocianina. En la excitación del complejo con luz a 340 nm, la energía de excitación absorbida por el quelato de europio se transmite al resto de alofocianina que da por resultado en emisión a 665 nm. Si el quelato de europio no se pone en proximidad cercana al resto de alofocianina hay poca o ninguna transferencia de energía y la excitación del quelato de europio da por resultado emisión a 615 nm. De esta manera, la intensidad de la luz emitida a 665 nm da una indicación de la fuerza de la interacción proteína-proteína.

Materiales requeridos:

25

30

La proteína recombinante parcialmente purificada que comprende glutatona-S-transferasa fusionada en marco al dominio de unión al ligando-LXR (que comprende los aminoácidos 188-447 de LXR α humano o aminoácidos 198-461 de LXR β humano). El péptido biotinilado que contiene una porción de interacción al receptor LXXLL de SRC-1 (B-SRC-1). Un anticuerpo anti-GST conjugado a quelato de europio (α GST-K) (de Wallace/PE Life Sciences CAT# AD0064). Alofocianina enlazada a estreptavidina (SA-APC) (de Wallace/PE Life Sciences CAT# AD0059A). Amortiguador FRET 1x: (KH₂PO₄/K₂HPO₄ 20 mM, pH 7,3, NaCl 150 mM, CHAPS 2,5 mM, EDTA 2 mM, DTT 1 mM (adición fresca)). Placas de múltiples pocillos negras de 96 pocillos o 384 pocillos (de LJJL).

Soluciones stock:

$\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ 0,5 M; pH 7,3; NaCl 5 M; CHAPS 80 mM (5 %); EDTA 0,5 M, pH 8,0; DTT 1 M (mantener a -20°C).

5 Preparación de los reactivos de cribado:

Preparar la mezcla de reacción para el número apropiado de pocillos combinando los siguientes reactivos: 5 nM/pocillo de GST-hLXR α LBD, 5 nM/pocillo de GST-hLXR β LBD, 5 nM/pocillo de anticuerpo Anti-GST (Eu), 12 nM/pocillo de biotina-péptido SRC-1, 12 nM/pocillo de APC-SA, ajustar el volumen a 10 μl /pocillo con tampón FRET 1x.

Procedimiento:

15 Adicionar 0,5 μl de un compuesto stock 1 mM (para una concentración final aproximadamente 10 μM) o solvente a cada pocillo en una placa negra de 96 pocillos o 384 pocillos (LJL) Adicionar 10 μl de mezcla de reacción (preparada anteriormente) a cada pocillo de la placa de múltiples pocillos. Incubar cubierto o en oscuridad (el APC es sensible a la luz) a temperatura ambiente durante 1-4 horas. Después de este tiempo, si las reacciones no se leen, se pueden almacenar a 4°C durante varias horas más sin demasiada pérdida de señal.

20 Leer la placa usando un analizador LJL o instrumento similar, usando las siguientes condiciones: Canal 1: excitación es 330 nm y emisión es 615. Esto es para quelato de Eu; Canal 2: excitación es 330 nm y emisión es 665. Esto es para APC; para canal 1: destellos por pocillo = 100; tiempo de integración = 1000 μs ; intervalo entre destellos = 1 x 10 ms; retraso después del destello = 200 μs ; para canal 2: destellos por pocillo = 100; tiempo de integración = 100 μs ; intervalo entre destellos = 1 x 10 ms; retraso después de destellos = 65 μs .

25 Ejemplo 32*Ensayo de proximidad de centelleo (SPA)*

30 El ensayo SPA mide la señal radiactiva generada por la unión de ^3H -24,25-epoxicolesterol a LXR α o LXR β . La base del ensayo es el uso de cuentas de SPA que contienen un agente de centelleo, tal que cuando se une al receptor que tiene el ligando marcado en proximidad con la cuenta, la energía del marcaje estimula al agente de centelleo para medir luz. La luz se mide usando un lector de centelleo de micro placa, normal. La capacidad de un ligando para unirse a un receptor se puede medir valorando el grado al cual el compuesto puede competir con un ligando radiomarcado con afinidad conocida por el receptor.

Materiales requeridos:

40 Marcaje: ^3H -24,25-epoxicolesterol (Amersham)
 Lisado de LXR α : heterodímero LXR α /RXR expresado en baculovirus, teniendo RXR un marcaje 6-HIS, producido como un lisado bruto.
 Lisado de LXR β : heterodímero de LXR β /RXR expresado en baculovirus, teniendo RXR un marcaje 6-HIS, producido como un lisado bruto.
 Cuentas de SPA: cuentas de SPA con marcaje de His Ysi-cobre (Amersham).
 45 Placa: placa de 96 pocillos de superficie no de unión (Corning)
 Tampón de dilución de lisado de proteínas: (Tris-HCl 20 mM, pH 7,9, NaCl 500 mM, imidazol 5 mM). Tampón SPA 2x: ($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 40 mM, pH 7,3, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05 %, glicerol al 20 %, EDTA 4 mM), tampón SPA 2x sin EDTA: ($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 40 mM, pH 7,3, NaCl 100mM, Tween 20 al 0,05 %, glicerol al 20 %).

50 Soluciones stock

$\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0,5 mM, pH 7,3; EDTA 0,5 M, pH 8,0; NaCl 5 M; Tween-20 al 10 %; Glicerol.

Preparación de lisados de proteína

55 Se prepararon plasmidos de expresión en baculovirus para RXR α humano (número de acceso NM_002957), LXR α (número de acceso U22662) y LXR β (número de acceso U07132) clonando ADNc de longitud completa apropiados en el vector pBacPakhis1 (Clontech, CA) siguiendo procedimientos estándar. La inserción de los ADNc en el policonector de vector pBacPakhis1 creó una fusión en marco al ADNc en un marcaje poli-His N-terminal presente en pBacPakhis1. Se confirmó que la clonación era correcta por mapeo de restricción y/o secuenciación.

65 Los lisados celulares se prepararon infectando células de insecto Sf9, saludables, a una densidad de aproximadamente $1,25 \times 10^6/\text{ml}$ a 27°C , en un volumen total de 500 ml por matraz giratorio de 1 l de tamaño, cultivadas bajo condiciones estándar. Para preparar el lisado de LXR α , se cotransfectaron células de insecto con el casete de expresión de LXR α a una M.O.I. de 0,5 a 0,8 con el casete de expresión de RXR a una M.O.I. de aproximadamente 1,6. Para preparar el lisado de LXR β , las células de insecto se transfectaron con el casete de

expresión de LXR β a una M.O.I de aproximadamente 1,6 y con el casete de expresión de RXR a una M.O.I. de aproximadamente 1,6. En ambos casos, las células se incubaron durante 48 horas a 27 °C con agitación constante antes de la recolección.

5 Después de la incubación, las células se recogieron por centrifugación y se sedimentaron. Los sedimentos celulares se redispersaron en dos volúmenes de tampón de extracción recién preparado enfriado con hielo (Tris 20 mM, pH 8,0, Imidazol 10 mM, NaCl 400 mM, que contiene tableta inhibidora de proteasa libre de EDTA (Catálogo Roche número 1836170) por 10 ml de tampón de extracción). Las células se homogenizaron lentamente en hielo usando Douncer para lograr 80-90 % de lisis celular. El homogenizado se centrifugo en un rotor pre-enfriado (Ti50 o Ti70 o equivalente) a 45,000 rpm durante 30 minutos a 4 °C. Las alícuotas del sobrenadante se congelaron en hielo seco y se almacenaron congelados a -80 °C hasta la cuantificación y control de calidad. Las alícuotas de los lisados se probaron en el ensayo de SPA para medir la consistencia lote por lote y mediante el análisis de SDS-PAGE después de la purificación usando resina de Ni-NTA (Qiagen) y se ajustó para la concentración de proteína y nivel de expresión antes del uso en ensayos de cribado.

15 Preparación de los reactivos de cribado

Solución de [3 H] 24,25 epoxicolesterol (EC): para una placa individual de 384 pocillos (o 400 pocillos), se adicionaron 21 μ l de [3 H] EC (actividad específica 76,5 Ci/mmol, concentración 3,2 mCi/ ml) a 4,4 ml de tampón SPA 2x para proporcionar una concentración final de 200 nM. Para cada placa adicional de 384 pocillos, se adicionaron 19,1 μ l adicionales de [3 H] EC a 4,0 ml de tampón SPA 2x adicionales. La concentración final de [3 H] EC en el pocillo fue 50 nM. El lisado de LXR α (preparado como antes) se diluyó con tampón de dilución del lisado de proteína. Se prepararon 1400 μ l de lisado diluido de LXR α por placa de 384 pocillos (o 200 pocillos) y se prepararon 1120 μ l de lisado diluido de LXR α para cada placa adicional de 384 pocillos. El lisado de LXR α (preparado como antes) se diluyó con tampón de dilución de lisado de proteína. Se prepararon 1400 μ l del lisado diluido de LXR β por placa de 384 pocillos (o 200 pocillos) y se prepararon 1120 μ l del lisado de LXR β diluido para cada placa adicional de 384 pocillos. Solución de cuentas de SPA: para una placa de 384 pocillos (o 400 pocillos), se mezclaron conjuntamente 3,75 ml de tampón SPA 2x sin EDTA, 2,25 ml de H $_2$ O y 1,5 ml de cuentas SPA con marcaje de Ysi His (sometidas a vórtice antes de tomarse). Para cada placa adicional de 384 pocillos, se mezclaron conjuntamente 3,5 ml adicionales de tampón SPA 2x sin EDTA, 2,1 ml de H $_2$ O y 1,4 ml de cuentas SPA con marcaje Ysi His.

20 Procedimiento:

Las diluciones apropiadas de cada compuesto se prepararon y pipetearon en los pocillos apropiadas de una placa de múltiples pocillos. Se adicionaron 9,1 μ l de [3 H] EC a cada pocillo de la columna 2-23 de la placa de múltiples pocillos. Se adicionaron 5 μ l del lisado diluido de LXR α a cada pocillo de la columna 2-23 en filas impares de la placa de múltiples pocillos. Se adicionaron 5 μ l del lisado diluido de LXR β a cada pocillo de la columna 2-23 en filas pares de la placa de múltiples pocillos. Se adicionaron 17,5 μ l de solución de cuentas de SPA a cada pocillo de la columna 2-23 de la placa de múltiples pocillos.

40 Las placas se cubrieron con sellador transparente y se pusieron en una incubadora a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la incubación, se analizaron las placas usando un lector de placas luminiscente (MicroBeta, Wallac) usando el programa n ABASE 3H_384DPM. El ajuste para n ABASE 3H_384DPM fue: modo de recuento: DPM; tipo de muestra: SPA; modo ParaLux: fondo bajo; tiempo de recuento: 30 segundos.

45 Se realizaron los ensayos para LXR α y LXR β de manera idéntica. El Ki determinado representa el promedio de al menos dos experimentos independientes de dosis-respuesta. La afinidad de unión para cada compuesto se puede determinar por análisis de regresión no lineal usando la fórmula de competición de un sitio para determinar la CI $_{50}$, donde:

$$Y = \text{Fondo} + \frac{(\text{Parte superior} - \text{Fondo})}{(1 + 10^{X - \log CI_{50}})}$$

55 El Ki entonces se calcula usando la ecuación de Cheng y Prusoff, donde:

$$Ki = CI_{50} / (1 + [\text{concentración de ligando}] / Kd \text{ de ligando})$$

60 Para este ensayo, normalmente la concentración de ligando = 50 nM y el Kd de EC para el receptor es de 200 nM, según se determina por unión de saturación.

Los compuestos de la invención demostraron la capacidad de unirse a LXR α y/o LXR β cuando se probaron en este ensayo.

65 **Ejemplo 33**

Ensayo de cotransfección

Para medir la capacidad de los compuestos para activar o inhibir la actividad transcripcional de LXR en un ensayo basado en células, se usó el ensayo de cotransfección. Se ha mostrado que LXR funciona como un heterodímero con RXR. Para el ensayo de cotransfección, los plásmidos de expresión para LXR y RXR se introducen mediante infección transitoria en células de mamífero junto con un plásmido indicador de luciferasa que contiene una copia de una secuencia de ADN que se une por los heterodímeros de LXRRXR (LXRE; Willy, P. et.al. 1995). El tratamiento de células transfectadas con un agonista de LXR incrementa la actividad transcripcional de LXR, que se mide por un incremento en la actividad de luciferasa. De manera similar, la actividad antagonista de LXR se puede medir determinando la capacidad de un compuesto para inhibir competitivamente la actividad de un agonista de LXR.

Materiales Requeridos

Plásmidos de expresión de cotransfección en células de riñón de mono verde africano CV-1, que comprenden LXR α de longitud completa (pCMX-h LXR α , LXR β (pCMX-hLXR β) o RXR α (pCMX-RXR), plásmido indicador (LXREx1-Tk-Luciferasa) y control (vector de expresión de pCMX-Galactosidasa) (Willy *et al.* Genes & Development 9 1033-1045 (1995)). Reactivo de transfección tal como FuGENE6 (Roche). Amortiguador de lisis celular 1x (1 % Triton X100 (JT Baker X200-07), glicerol al 10 % (JT Baker M778-07), ditrioreitol 5 mM (Quantum Bioprobe DTT03; adicionar reciente antes de la lisis), EGTA 1 mM (ácido etilenglicolbis(B-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetracético), (Sigma E-4378), Tricina 25 mM (ICN 807420) pH 7,8) tampón de ensayo de luciferasa 1x (pH a 7,8) (ATP 0,73 mM, tricina 22,3 mM, EDTA 0,11 mM, DTT 33,3 mM), luciferina 1x/CoA (luciferina 11 mM, coenzima A 3,05 mM, HEPES 10 mM).

Preparación de los reactivos de cribado

Se prepararon células CV-1 24 horas antes del experimento plaquándolas en matraces T-175 o placas de 500 cm² a fin de lograr un 70-80 % de confluencia en el día de la transfección. El número de células que se va a transfectar se determina por el número de placas que se va a detectar. Cada placa de 384 pocillos requiere 1,92 x 10⁶ células o 5.000 células por pocillo. El reactivo de transfección de ADN se preparó mezclando los ADN de plásmido requeridos con un reactivo de transfección lipídico catiónico, FuGENE6 (Roche), siguiendo las instrucciones proporcionadas con los reactivos. Se determinaron las cantidades óptimas de ADN de forma empírica por línea celular y por tamaño del recipiente que se iba a transfectar. Se adicionaron 10-12 ml de medio al reactivo de transfección de ADN y esta mezcla se adicionó a las células después de aspirar el medio del matraz de T175 cm². Las células entonces se incubaron al menos 5 horas a 37°C para preparar células de cribado.

Se preparó el reactivo de ensayo de luciferasa combinando antes de su uso (por 10 ml): 10 ml de tampón de ensayo de luciferasa 1x; 0,54 ml de luciferina 1x/CoA; 0,54 ml de sulfato de magnesio 0,2 M.

Procedimiento

Las placas de ensayo se prepararon dispensando 5 μ l de compuesto por pocillo de una placa de 384 pocillos para lograr una concentración final de compuesto de 10 μ M y no más de un 1 % de DMSO. Se eliminó el medio de las células de cribado, las células se tripnizaron, las células se recogieron por centrifugación, se contaron y se pusieron en placa a una densidad de aproximadamente 5000 células por pocillo en la placa de ensayo de 384 pocillos preparada anteriormente en un volumen de aproximadamente 45 μ l. Las placas de ensayo que contenían ambos compuestos y las células de cribado (50 μ l en el volumen total) se incubaron durante 20 horas a 37°C.

Después de la incubación con los compuestos, los medios se removieron de las células y se adicionó tampón de lisis (30 μ l/pocillo). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se adicionó el tampón de ensayo de luciferasa (30 μ l/pocillo) y las placas de ensayo se leyeron en el luminómetro (lector PE Biosystems Northstar con inyectores integrados o equivalente). Las placas se leyeron inmediatamente después de la adición del tampón de ensayo de luciferasa.

El ensayo de cotransfección de LXR/LXRE se puede usar para establecer los valores de CE₅₀/CI₅₀ para la potencia y el porcentaje de actividad o de inhibición para la eficacia. La eficacia define la actividad de un compuesto en relación a un control elevado ((N-(3-((4-fluorofenil)-(naftalen-2-sulfonil)amino)propil)-2,2-metilpropionamida)) o a un control bajo (DMSO/vehículo). Las curvas de dosis-respuesta se generan a partir de una curva de 8 puntos con concentraciones que difieren en 1/2 unidades LOG. Cada punto representa el promedio de 4 pocillos de datos de una placa de 384 pocillos.

Los datos de este ensayo se ajustan a la siguiente ecuación, a partir de la cual se puede resolver el valor de la CE₅₀:

$$Y = \text{Fondo} + (\text{Parte superior-Fondo}) / (1 + 10^{((\log CE_{50} - X) * \text{Pendiente})})$$

Por lo tanto, la CE₅₀/CI₅₀ se define como la concentración a la cual un agonista o antagonista produce una respuesta que está a medio camino entre los valores de la parte superior (máximos) y de fondo (basales). Los valores de CE₅₀/CI₅₀ representados son las medias de al menos 3 experimentos independientes. La determinación de la eficacia relativa o % de control para un agonista es realizada por comparación con la respuesta máxima alcanzada

por la ((N-(3-((4-fluorofenil)-(naftaleno-2-sulfonyl)amino)propil)-2,2-dimetilpropionamida) que se mide individualmente en cada experimento de dosis-respuesta.

5 Para el ensayo del antagonista, se puede adicionar un agonista de LXR a cada pocillo de una placa de 384 pocillos para producir una respuesta. El % de inhibición para cada antagonista por lo tanto es una medición de la inhibición de la actividad del antagonista. En este ejemplo, un 100 % de inhibición indicaría que la actividad de una concentración específica de agonista de LXR se ha reducido a niveles basales, definidos como la actividad del ensayo en presencia solo de DMSO.

10 Los compuestos de la invención, cuando se estudiaron en este ensayo, demostraron la capacidad de modular la actividad de LXR α y/o LXR β . De manera preferente, los compuestos activos modulan la actividad de LXR con una CE₅₀ o CI₅₀ de aproximadamente 10 μ M o menos. Más preferentemente, la CE₅₀ o la CI₅₀ de los compuestos activos preferidos es de aproximadamente 1 μ M o menos.

15 **Ejemplo 34**

Estudios in vivo

20 A fin de evaluar la regulación directa de genes diana clave por los compuestos, se administra a los animales una sola dosis oral del compuesto de ensayo y se recogen los tejidos en diversos puntos de tiempo. Se dosifica a ratones C57BL/6 machos (n=8) por sonda oral con vehículo o compuesto. A diversos puntos de tiempo después de la dosis, se sangra a los animales a través del seno retroorbitario para la recogida de plasma. Se sacrifica luego a los animales y se recogen tejidos, tales como el hígado y la mucosa intestinal, y se congelan bruscamente para posterior análisis. Se analiza el plasma en cuanto a parámetros de lípidos, tales como los niveles de colesterol total, de HDL colesterol y de triglicéridos. Se extrae el ARN para los tejidos congelados y se puede analizar por PCR en tiempo real cuantitativa para la regulación de los genes diana clave. Para identificar la especificidad de la regulación de los genes diana por los subtipos de LXR, se usan ratones deficientes en LXR (LXR α -/- o LXR β -/-) y controles de tipo salvaje de C57BL/6 en este mismo protocolo.

30 Evaluación de lípidos en plasma

35 Para comparar los efectos de los compuestos sobre el colesterol y los triglicéridos en plasma, los animales se dosifican con el compuesto durante una semana y se monitorizan los niveles de lípidos en plasma a todo lo largo del estudio. Se dosifica a ratones C57BL/6 machos (n = 8) diariamente por sonda oral con vehículo o compuesto. Se toman muestras de plasma el día -1 (con el fin de agrupar a los animales) y los días 1, 3 y 7. Las muestras se recolectan tres horas después de la dosis diaria. El día 7 del estudio, después de la recolección de plasma, se sacrifica a los animales y se recogen tejidos, tales como el hígado y la mucosa intestinal, y se congelan bruscamente para su posterior análisis. Se analiza el plasma en cuanto a los parámetros de lípidos, tales como los niveles de colesterol total, de HDL colesterol y de triglicéridos. Se extrae ARN para los tejidos congelados y se puede analizar por PCR en tiempo real cuantitativa en cuanto a la regulación de los genes diana clave. Para identificar la especificidad de la regulación de los genes diana por los subtipos de LXR, se usan ratones deficientes en LXR (LXR α -/- o LXR β -/-) y controles de tipo salvaje de C57BL/6 en este mismo protocolo.

45 **Ejemplo 35**

CE₅₀ o CI₅₀ medida para LXR para los compuestos

50 Los compuestos, cuando se estudiaron como se describe en el Ejemplo 33, demostraron la capacidad de modular la actividad de LXR α y/o LXR β . Las actividades de LXR para diversos compuestos se presentan en la siguiente tabla; aquellos compuestos con valores de CE₅₀ o CI₅₀ < 10 μ M para al menos uno de LXR α y LXR β se consideran activos. En la siguiente tabla, los datos de CI₅₀ o CE₅₀ se representan como sigue: A = < 1 μ M, B = 1 - 10 μ M y C = > 10 μ M.

ES 2 525 217 T3

Comp. N°	Actividad	44	B	100	B	142	A	186	A	379	A	443	A
		45	B	101	A	143	A	187	A	380	B	444	A
1	A	58	A	102	A	144	A	188	A	381	B	445	A
2	A	59	A	103	B	145	A	189	A	382	A	448	C
3	A	60	A	104	A	146	A	190	A	383	A	449	A
4	A	61	A	105	A	147	A	191	A	384	B	450	A
5	A	62	A	106	B	148	A	192	A	385	B	451	A
6	A	63	A	107	A	149	A	193	A	386	A	452	A
7	A	64	A	108	A	150	A	194	A	387	B	453	B
8	A	65	A	109	A	151	A	195	A	388	B	454	B
9	A	66	A	110	A	152	A	196	A	389	B	455	A
10	A	67	A	111	A	153	A	197	A	390	B	456	A
11	A	68	A	112	A	154	A	198	A	391	B	457	A
12	A	69	A	113	A	155	A	199	B	392	A	458	B
13	A	70	A	114	A	156	A	200	A	393	A	459	A
14	A	71	A	115	A	157	A	201	A	394	A	460	A

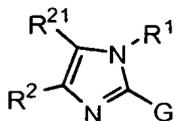
15	A	72	A	116	A	158	A	220	A	395	B	461	C
16	A	73	A	117	A	159	A	274	B	396	B	462	A
17	A	74	A	118	A	160	A	281	A	397	A	463	A
18	A	75	A	119	A	161	A	344	A	398	A	464	A
19	A	76	A	120	A	162	A	357	A	399	B	465	A
20	A	77	A	121	A	163	A	358	A	400	A	466	C
21	A	78	A	122	A	164	B	359	A	401	B	467	A
22	A	80	B	123	A	165	B	360	A	402	A	468	A
23	A	82	A	124	A	168	B	361	B	403	A	469	B
24	A	83	B	125	A	169	A	362	A	404	B	470	A
25	A	84	A	126	A	170	A	363	B	405	B	471	A
26	A	85	A	127	B	171	A	364	A	406	A	472	A
27	A	86	A	128	A	172	A	365	A	407	A	473	A
28	A	87	A	129	A	173	A	366	B	408	A	474	A
29	A	88	A	130	B	174	A	367	A	409	B	475	B
30	A	89	A	131	B	175	A	368	B	410	B	476	B
31	A	90	A	132	B	176	A	369	A	411	A	477	B
32	A	91	B	133	A	177	A	370	A	412	A	479	A
33	A	92	B	134	A	178	A	371	A	413	A	480	A
34	A	93	A	135	A	179	A	372	A	415	B	481	A
35	B	94	A	136	A	180	A	373	A	416	B	482	A
36	B	95	A	137	A	181	A	374	B	417	A		
37	c	96	A	138	A	182	A	375	A	418	A		
38	C	97	B	139	A	183	A	376	A	419	B		
41	B	98	A	140	A	184	A	377	B	420	B		
42	A	99	A	141	A	185	A	378	B	421	B		

De lo anterior se apreciará que, aunque se han descrito en el presente documento realizaciones específicas de la invención con fines de ilustración, se pueden hacer diversas modificaciones que, no obstante, entren dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

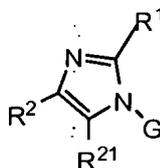
5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según una de las siguientes fórmulas:



I Ia



I Ib

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R¹ es -L¹-R⁵, donde

L¹ es un enlace, -[C(R¹⁵)₂]_m- o -C₃-C₈cicloalquil-, donde cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo o (C₁-C₆)haloalquilo, y

R⁵ es fenilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos R^{5a}, donde

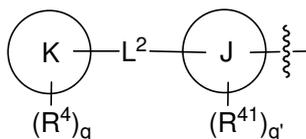
cada R^{5a} es independientemente -halógeno, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquilo o -C₁-C₆haloalquilo;

R² y R²¹ son cada uno independientemente -H, -[C(R¹⁵)₂]_m-OH, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, halógeno, -C(O)N(R¹¹)₂ o -COOR¹¹;

con la condición de que R² y R²¹ no sean simultáneamente hidrógeno;

15

G es un grupo de fórmula



20

donde

J es fenilo, piridilo o tienilo;

K es fenilo o piridilo;

L² es un enlace;

cada R⁴¹ es -halógeno, -C₁-C₆alquilo o C₁-C₆haloalquilo, y

cada R⁴ es -halógeno, -[C(R¹⁵)₂]_m-OH, -SO₂R¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -C(O)N(R¹¹)₂, -COOR¹¹, -C₁-C₆alquilo o -C₁-C₆haloalquilo;

cada m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, con la condición de que q sea 0 si, y solo si, K no es fenilo; y

q' es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R¹¹ es independientemente -hidrógeno, -C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, C₂-C₆alquino, C₃-C₈cicloalquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₁-C₆alquilo-, (C₃-C₈cicloalqueno)-C₁-C₆alquilo-, (C₃-C₈cicloalquilo)-C₂-C₆alqueno-, -C₁-C₆haloalquilo, -N(R¹²)₂, arilo, -(C₁-C₆)alquilarilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilheteroarilo, heterociclilo o -(C₁-C₆)alquilheterociclilo, donde cualquiera de los R¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o más radicales R¹²;

cada R¹² es independientemente halógeno, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, (C₀-C₆alquil)C=O(OR¹³), C₀-C₆alquilOR¹³, C₀-C₆alquilCOR¹³, C₀-C₆alquilSO₂R¹³, C₀-C₆alquilCON(R¹³)₂, C₀-C₆alquilCONR¹³OR¹³, C₀-C₆alquilSO₂N(R¹³)₂, C₀-C₆alquilSR¹³, C₀-C₆haloalquilOR¹³, ariloxi, aralquilo, ariloxialquilo, C₀-alcoxiarilo, arilC₀-alquilcarboxi, -C₀-C₆alquilN(R¹³)₂, -NR¹³SO₂R¹³ u -OC₀-alquilCOOR¹³; y

cada R¹³ es independientemente hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, C₂-C₆alquino, C₃-C₈cicloalquilo, (C₃-C₈cicloalquil)-C₁-C₆alquilo-, (C₃-C₈cicloalqueno)-C₁-C₆alquilo- o (C₃-C₈cicloalquil)-C₂-C₆alqueno-.

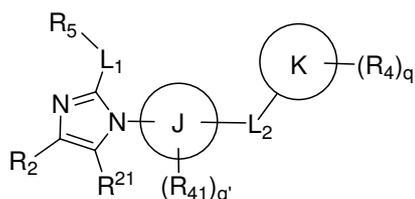
40

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es según la fórmula IIa.

3. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es según la fórmula IIb.

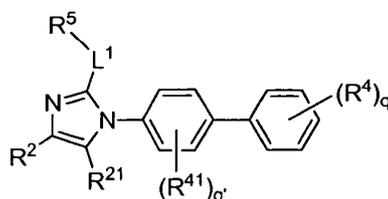
45

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, donde dicho compuesto es de fórmula



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde
 5 L₁ es $-\text{C}(\text{R}^{15})_{2m'}$ o cicloalquilo_{C₃-C₈}; donde m' es cualquiera de 1 a 3; cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo_{C₁-C₆} o haloalquilo_{C₁-C₆}; y
 R²¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo_{C₁-C₆} o haloalquilo_{C₁-C₆};
 R² es -H, $-\text{C}(\text{R}^{15})_{2m'}$ -OH, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, halógeno, -C(O)N(R¹¹)₂ o -COOR₁₁, con la condición de
 10 que R² y R²¹ no sean simultáneamente hidrógeno, y
 J y K son ambos fenilo;
 y q es 1, 2, 3, 4 o 5.

5. El compuesto según la reivindicación 4, de fórmula



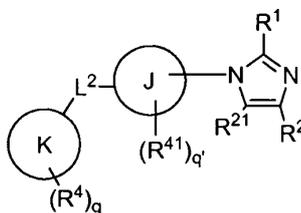
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según la reivindicación 5, donde
 20 cada R¹⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo;
 m' es 1 o 2; y
 R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{5a}.

7. El compuesto según la reivindicación 5, donde
 25 R¹⁵ es -H y
 m es 1, 2 o 3.

8. El compuesto según la reivindicación 5, donde
 30 cada R¹⁵ es independientemente -H o -(C₁-C₂)alquilo y
 m' es 1 o 2.

9. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 3, donde dicho compuesto es de fórmula

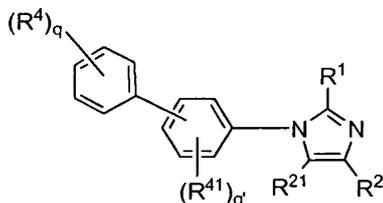


- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde
 R¹ es -L¹-R⁵, donde
 L¹ es un enlace y
 R²¹ es hidrógeno, halógeno, -C₁-C₆alquilo o -C₁-C₆haloalquilo;
 40 R² es -H, $-\text{C}(\text{R}^{15})_{2m'}$ -OH, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, halógeno, -C(O)N(R¹¹)₂ o -COOR¹¹;
 con la condición de que R² y R²¹ no sean simultáneamente hidrógeno;
 J es fenilo, piridilo o tienilo;
 K es fenilo o piridilo.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos uno de J y K es fenilo.

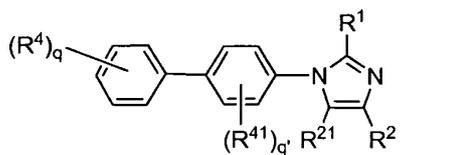
45 11. El compuesto según la reivindicación 10, donde J y K son ambos fenilo.

12. El compuesto según las reivindicaciones 1, 3-4 y 9-11, de fórmula



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

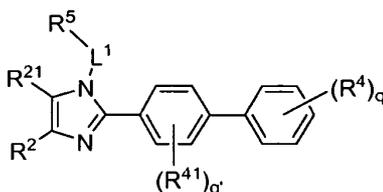
13. El compuesto según la reivindicación 12, de fórmula



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R²¹ es -H, -halógeno, -C₁-C₆alquilo o -C₁-C₆haloalquilo.

14. El compuesto según la reivindicación 13, donde R² es -halógeno, -CF₃, -CH₂OH o -C(CH₃)₂OH.

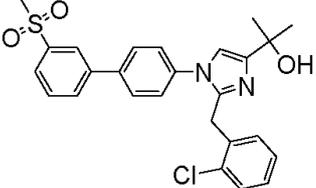
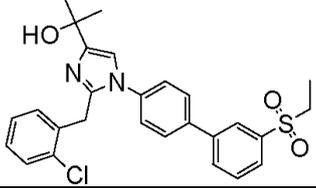
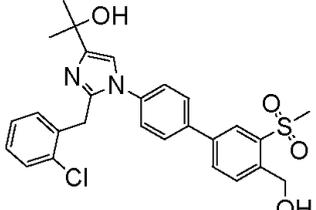
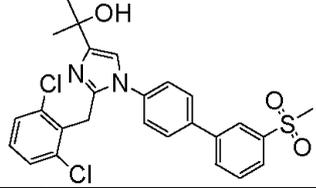
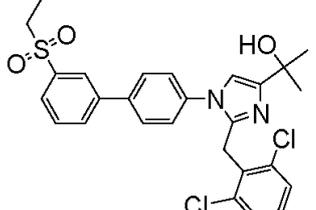
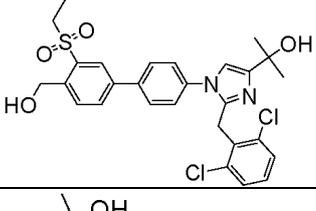
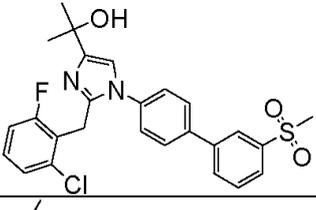
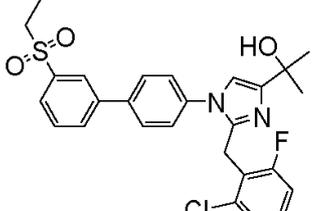
15. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, donde dicho compuesto es de fórmula

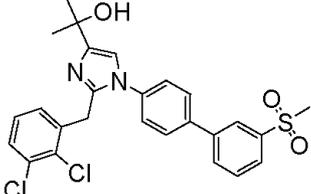
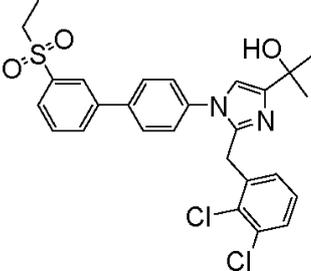
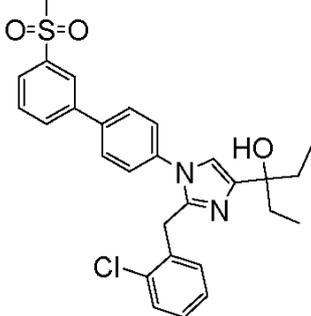
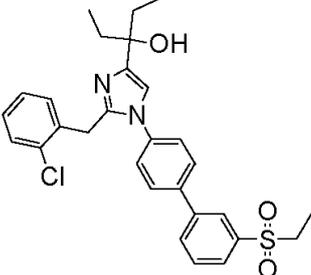
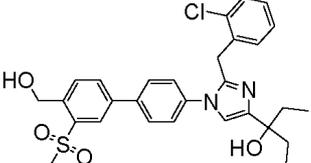
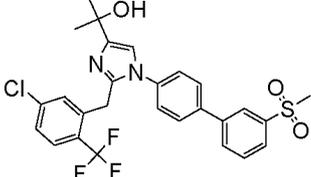
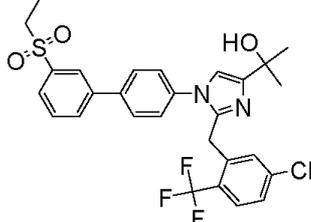


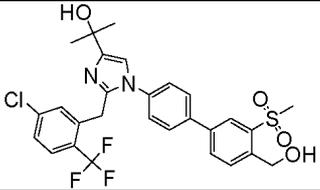
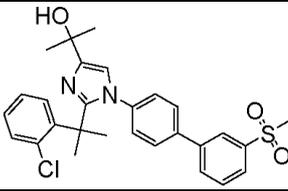
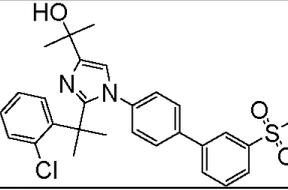
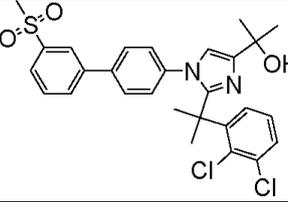
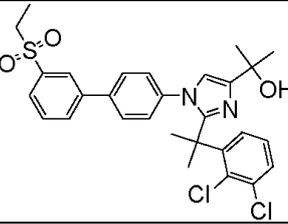
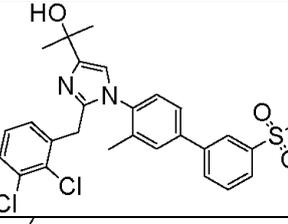
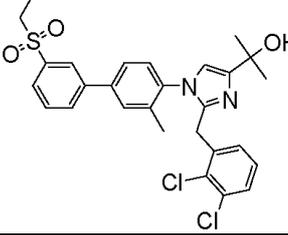
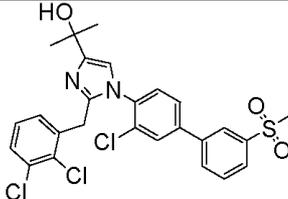
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde
 L₁ es -(C(R¹⁵)₂)_m- o -C₃-C₈cicloalquilo, donde m' es 1 o 2;
 R²¹ es hidrógeno, halógeno, -C₁-C₆alquilo o -C₁-C₆haloalquilo;
 R² es -H, -[C(R¹⁵)₂]_m-OH, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆haloalquilo, halógeno, -C(O)N(R¹¹)₂ o -COOR¹¹, con la condición de que R² y R²¹ no sean simultáneamente hidrógeno;
 q es 1, 2, 3, 4 o 5.

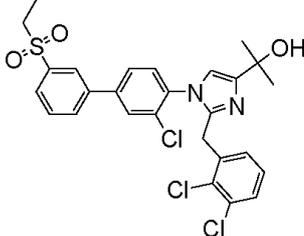
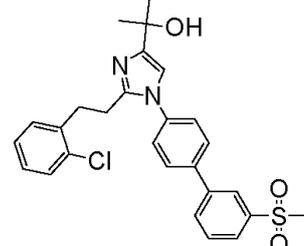
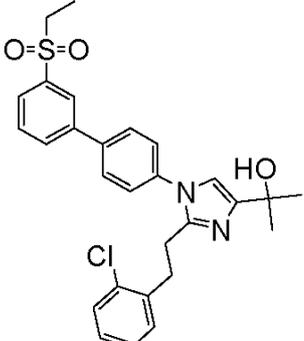
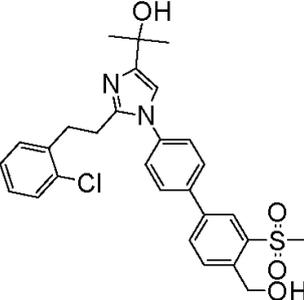
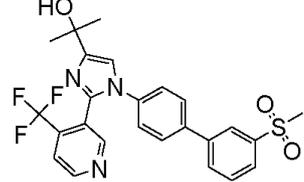
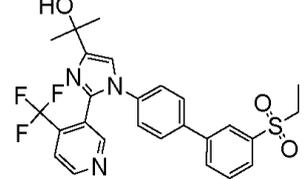
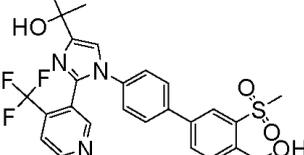
25 16. Un compuesto que es una de las especies seleccionadas del grupo que consiste en:

Comp. N°	Estructura	Nombre
1		2-(2-(2-fluorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
2		2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

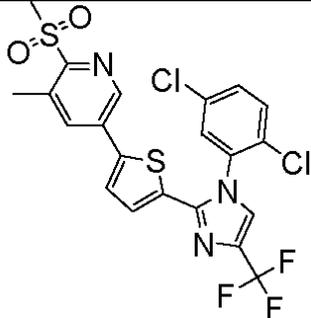
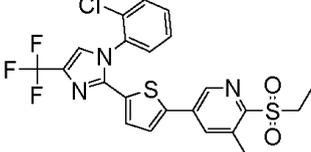
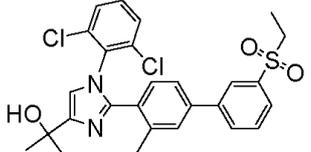
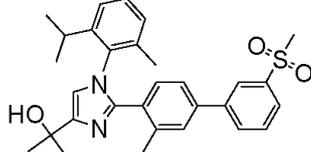
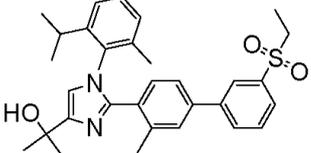
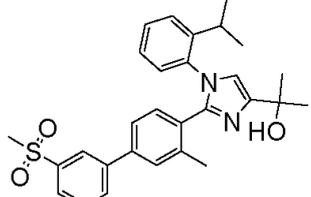
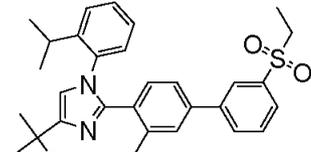
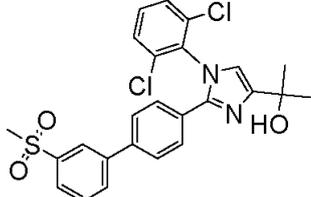
3		2-(2-(2-(2-clorobencil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
4		2-(2-(2-(2-clorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
5		2-(2-(2-(2-clorobencil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
6		2-(2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
7		2-(2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
8		2-(2-(2-(2,6-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
9		2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
10		2-(2-(2-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

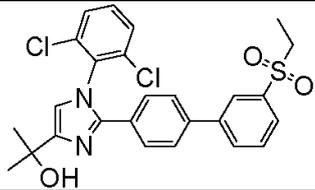
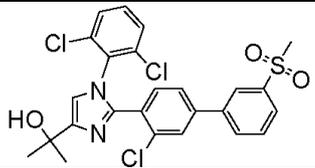
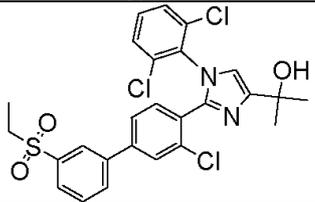
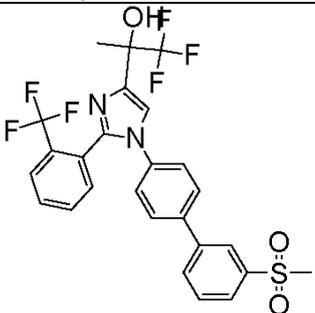
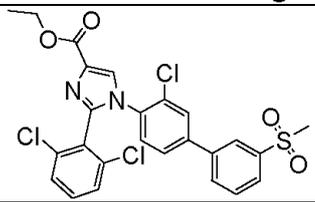
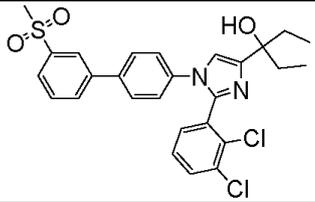
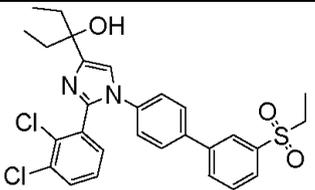
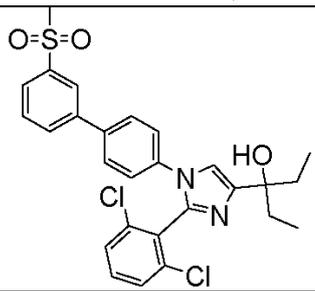
11		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
12		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
13		3-(2-(2-clorobencil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
14		3-(2-(2-clorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
15		3-(2-(2-clorobencil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
16		2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
17		2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

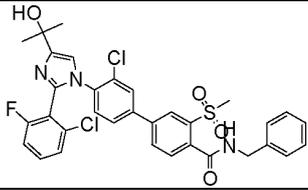
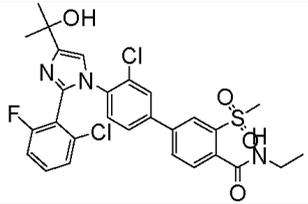
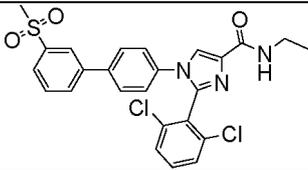
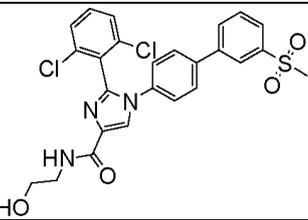
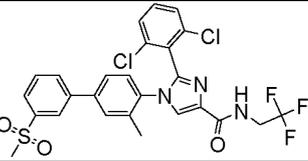
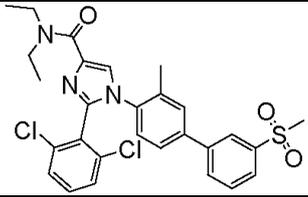
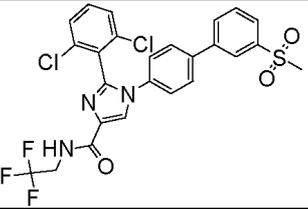
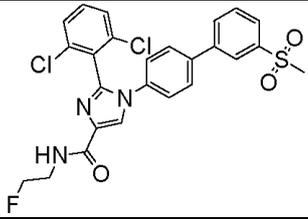
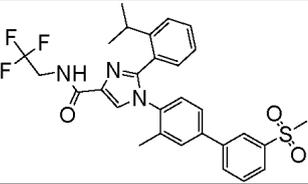
18		2-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)-propan-2-ol;
19		2-(2-(2-(2-clorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
20		2-(2-(2-(2-clorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
21		2-(2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
22		2-(2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
23		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
24		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
25		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

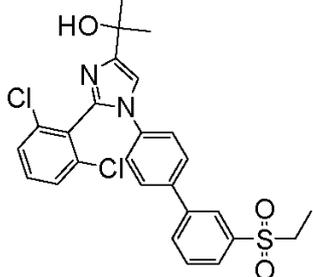
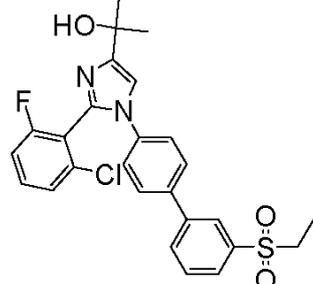
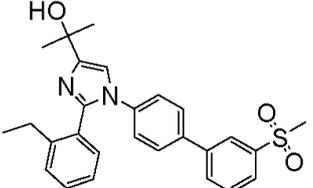
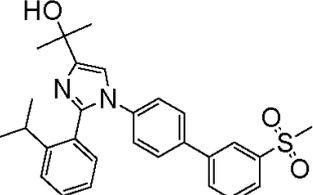
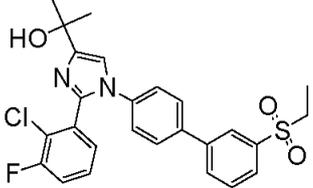
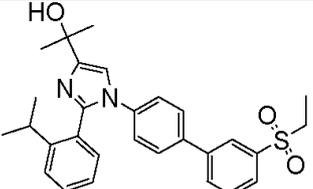
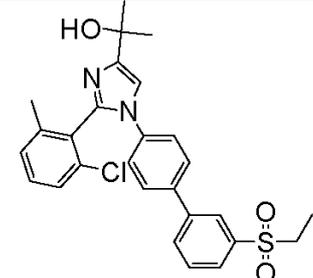
26		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
27		2-(2-(2-clorofenetil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
28		2-(2-(2-clorofenetil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
29		2-(2-(2-clorofenetil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
37		2-(1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
38		2-(1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
39		2-(1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

44		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(5-(3-(metilsulfonyl)fenil)tiofen-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
45		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)tiofen-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
46		1-(2,5-diclorofenil)-2-{5-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2-tienil}-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
47		1-(2-clorofenil)-2-{5-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2-tienil}-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
50		5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-2-(etilsulfonyl)-3-metilpiridina;

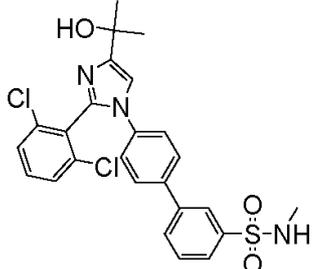
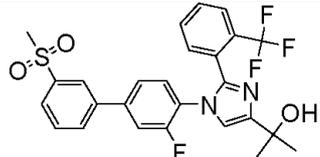
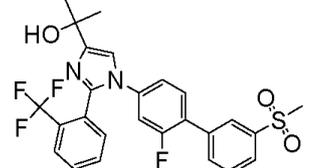
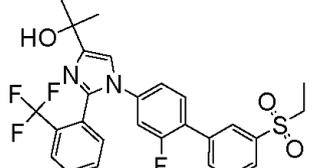
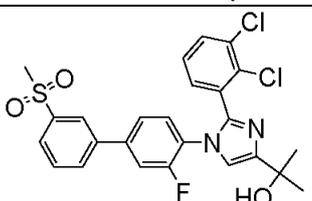
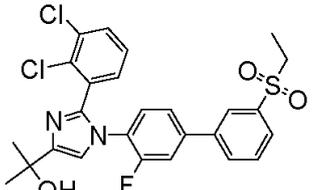
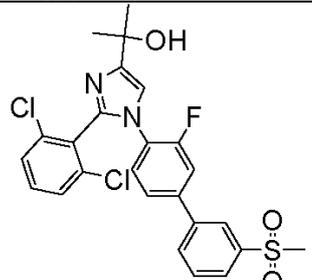
<p>51</p>		<p>5-{5-[1-(2,5-diclorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-3-metil-2-(metilsulfonyl)piridina;</p>
<p>56</p>		<p>5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-3-metil-2-(metilsulfonyl)piridina;</p>
<p>57</p>		<p>5-{5-[1-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-tienil}-2-(etilsulfonyl)-3-metilpiridina;</p>
<p>58</p>		<p>2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>59</p>		<p>2-(1-(2-isopropil-6-metilfenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>60</p>		<p>2-(2-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1-(2-isopropil-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>61</p>		<p>2-(1-(2-isopropilfenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>62</p>		<p>2-(2-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>63</p>		<p>2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>

64		2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
65		2-(2-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
66		2-(2-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
67		1,1,1-trifluoro-2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
68		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;
72		3-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
73		3-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;
74		3-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol;

80		N-bencil-3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-idroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamida;
81		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-idroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-etil-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamida;
82		2-(2,6-diclorofenil)-N-etil-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
84		2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-idroxi-etil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
85		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
86		2-(2,6-diclorofenil)-N,N-dietil-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
87		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
88		2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
89		2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;

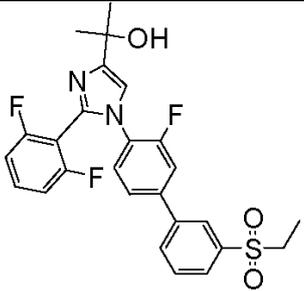
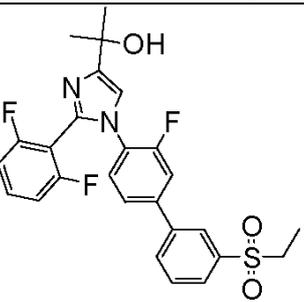
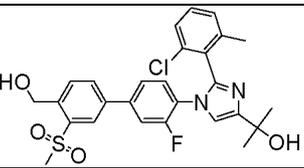
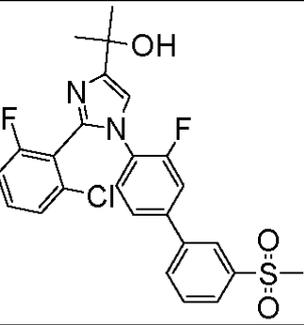
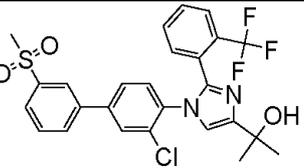
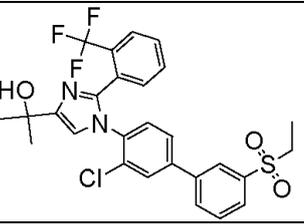
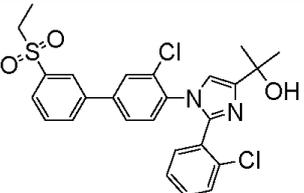
91		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
92		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
93		2-(2-(2-etilfenil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
94		2-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
95		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
96		2-(1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
97		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

98		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
99		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
100		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
101		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
102		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
103		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
104		2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
105		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(2-hidroxiopropan-2-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
106		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-metil-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
107		2-(1-(2'-cloro-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

<p>108</p>		<p>4'-(2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metilbifenil-3-sulfonamida;</p>
<p>109</p>		<p>2-(1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>110</p>		<p>2-(1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>111</p>		<p>2-(1-(2-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>112</p>		<p>2-(1-(3'-(etilsulfonil)-2-fluorobifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>113</p>		<p>2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>114</p>		<p>2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>115</p>		<p>2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>

116		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
117		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
118		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
119		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
120		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
121		2-(1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
122		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
123		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

124		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
125		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
126		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
127		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
128		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
129		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
130		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

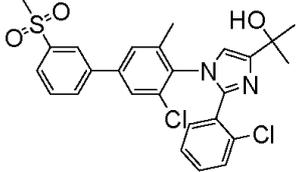
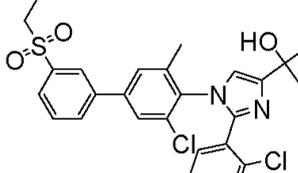
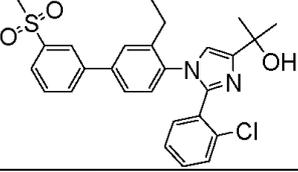
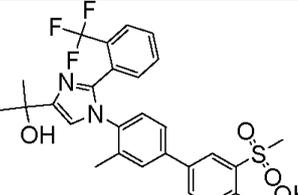
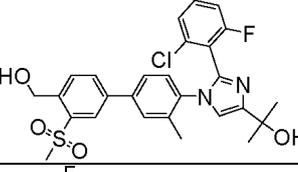
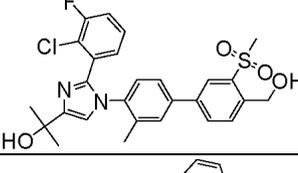
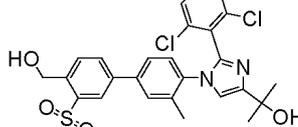
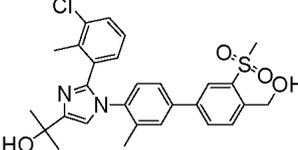
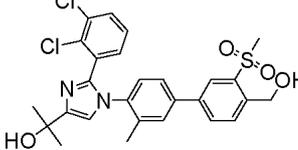
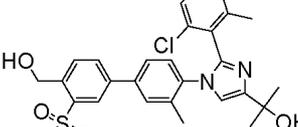
131		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
132		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
133		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
134		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
135		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
136		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
137		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

138		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
139		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
140		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
141		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
142		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
143		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
144		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

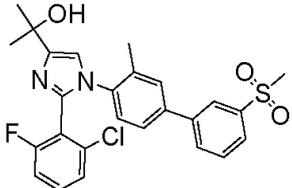
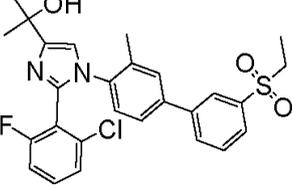
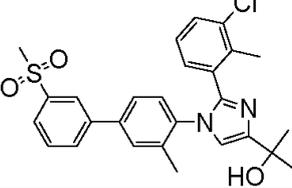
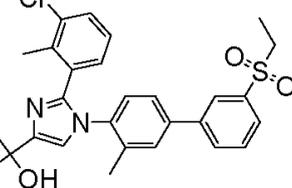
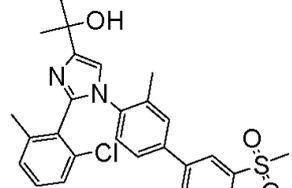
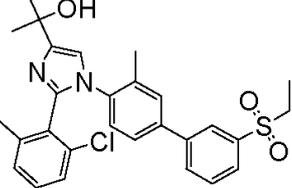
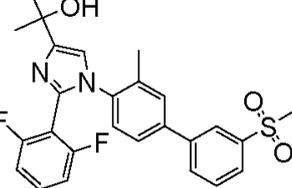
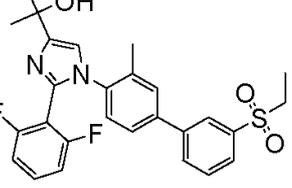
145		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
146		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
147		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
148		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
149		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
150		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

151		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
152		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
153		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
154		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
155		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
156		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
157		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

158		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
159		2-(1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
160		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-cloro-4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
161		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
162		2-(3'-cloro-4'-(2-(2-clorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)propan-2-ol;
163		2-(1-(3-cloro-4'-(2-hidroxiopropan-2-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
164		2-(3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)propan-2-ol;
165		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxilato de etilo
167		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetil-3-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxamida;

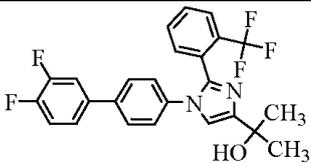
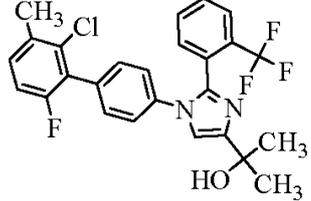
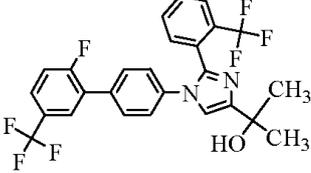
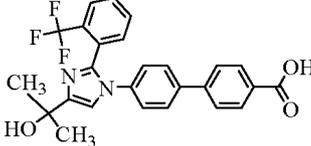
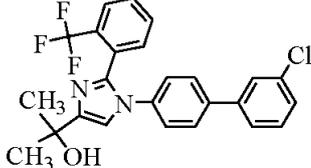
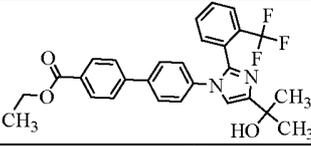
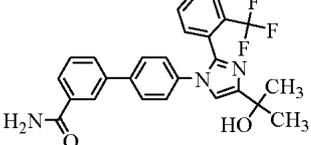
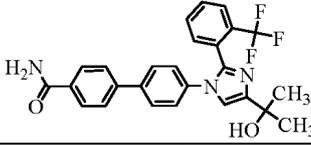
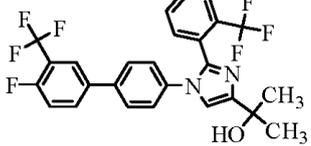
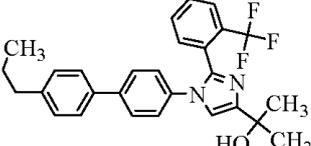
168		2-(1-(3-cloro-5-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
169		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)-5-metilbifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
170		2-(2-(2-clorofenil)-1-(3-etil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
171		2-(1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
172		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
173		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
174		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
175		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
176		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
177		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

178		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)-3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
179		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
180		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
181		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
182		2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
183		2-(1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
184		2-(1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
185		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
186		2-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

187		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
188		2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
189		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
190		2-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
191		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
192		2-(2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
193		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
194		2-(2-(2,6-difluorofenil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;

<p>195</p>		<p>2-(2-(2-isopropilfenil)-1-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>196</p>		<p>2-(1-(3'-(etilsulfonyl)-3-metilbifenil-4-il)-2-(2-isopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>197</p>		<p>2-(1-(2,6-diclorofenil)-2-(3-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;</p>
<p>198</p>		<p>2-{1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;</p>
<p>199</p>		<p>2-{1-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;</p>
<p>200</p>		<p>2-{1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;</p>
<p>201</p>		<p>2-{1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;</p>
<p>202</p>		<p>2-{1-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;</p>
<p>203</p>		<p>2-{1-[2',3'-difluorobifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;</p>

205		2-{1-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
206		2-{1-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
207		2-{1-(2',4',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
209		2-{1-(4'-clorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
211		2-{1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
213		2-{1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
214		2-{1-[4'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
215		2-{1-[4'-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
216		2-{1-(2',3',4'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

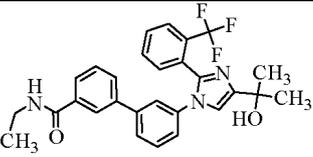
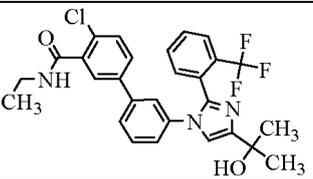
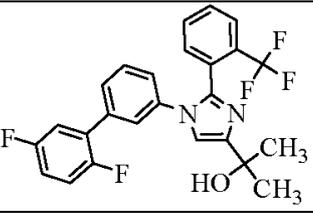
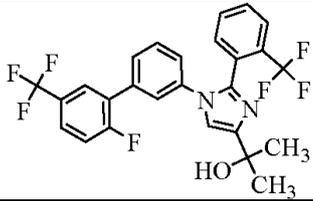
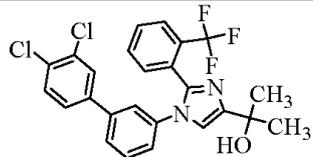
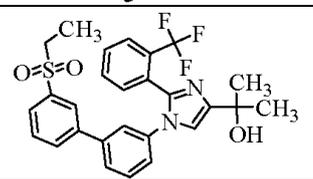
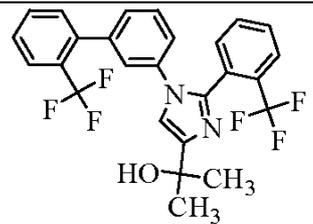
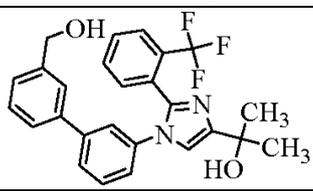
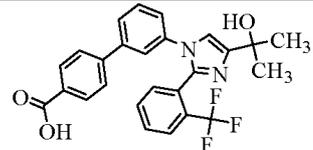
217		2-{1-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
218		2-{1-(2'-cloro-6'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
220		2-{1-[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
222		ácido 4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxílico;
226		2-{1-(3'-clorobifenil-4-il)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
228		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxilato de etilo;
233		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
234		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxamida;
236		2-{1-[4'-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
237		2-{1-(4'-propilbifenil-4-il)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

243		2-{1-[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
245		2-{1-(4'-etilbifenil-4-il)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
246		2-{1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
247		2-{1-(3',4'-diclorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
248		2-{1-[2'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
251		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1il}bifenil-3-ol;
252		2-{1-(3',4',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
254		2-{1-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
255		2-{1-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
257		2-{1-(2',5'-difluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;

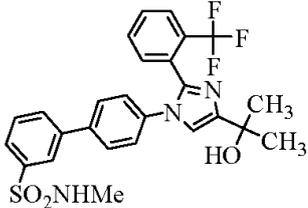
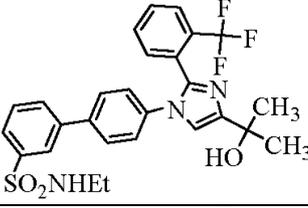
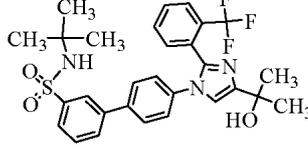
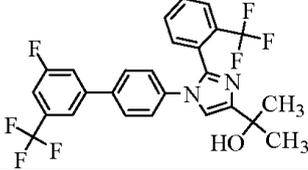
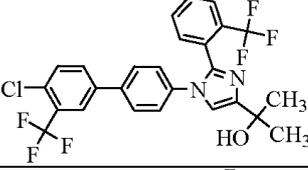
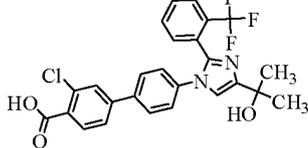
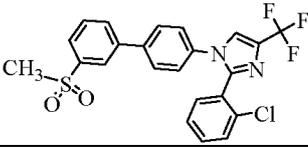
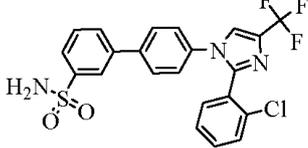
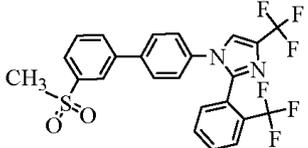
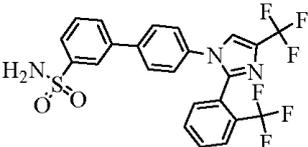
261		2-{1-(2',3',5'-trifluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
266		2-{1-(2',4'-diclorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
268		2-{2-[2-(trifluorometil)fenil]-1-(2',4',5'-trimetilbifenil-4-il)-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
269		4-fluoro-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1il}bifenil-2-ol;
270		2-{1-[2'-(hidroximetil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
271		2-{1-[3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
272		2-{1-(2'-cloro-6'-fluorobifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
276		2-{1-(2'-etilbifenil-4-il)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
278		2-{1-[4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;
279		2-{1-(5'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4il}propan-2-ol;

280		2-{1-[3'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
281		2-{1-(5'-cloro-2'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
283		2-{1-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
285		N-etil-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
288		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-3-sulfonamida;
289		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxamida;
291		2-{1-(3'-clorobifenil-3-il)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
293		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
296		2-{1-[3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
297		ácido 3-fluoro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxílico;

298		4-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
303		2-{1-(4'-clorobifenil-3-il)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
306		2-{1-(2',3'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
308		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamida;
309		2-{1-[3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
310		2-{1-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
311		3-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-4-carboxamida;
312		N,N-dietil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
313		4-cloro-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(1-metiletil)bifenil-3-carboxamida;
315		ácido 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxílico;

316		N-etil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
317		4-cloro-N-etil-3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-carboxamida;
318		2-{1-(2',5'-difluorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
320		2-{1-[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
321		2-{1-(3',4'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
326		2-{1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
327		2-{1-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
328		2-{1-[3'-(hidroximetil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
330		ácido 3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxílico;

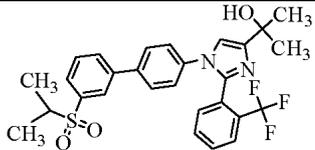
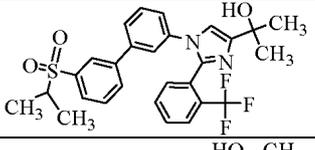
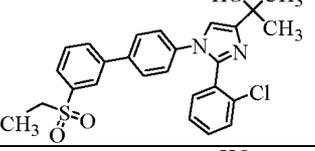
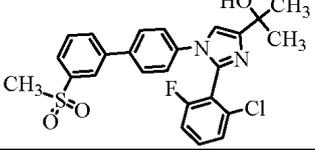
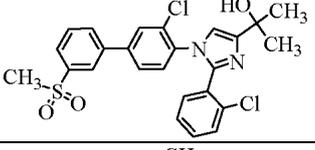
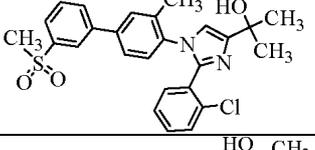
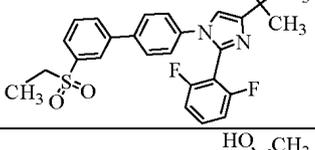
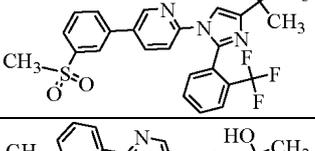
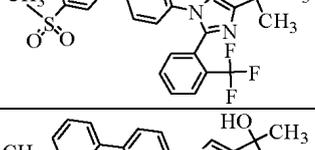
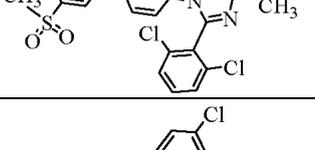
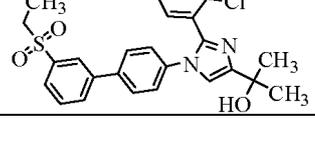
332		2-{1-(5'-cloro-2'-metilbifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
334		2-{1-[2'-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
335		2-{1-(2',5'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
337		3'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}N-(1-metiletil)bifenil-4-carboxamida;
338		2-{1-(2',4'-diclorobifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
339		2-{1-[4'-(etilsulfonil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
340		2-{1-[4'-fluoro-3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
341		2-{1-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-3-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
342		N-butil-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamida;
343		N-(1,1-dimetiletil)-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-6-metilbifenil-3-sulfonamida;

344		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-metilbifenil-3-sulfonamida;
345		N-etil-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamida;
346		N-(1,1-dimetiletil)-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamida;
348		2-{1-[3'-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
349		2-{1-[4'-cloro-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
350		ácido 3-cloro-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-4-carboxílico;
358		2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
360		4'-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida;
364		1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol;
365		4'-{4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}bifenil-3-sulfonamida;

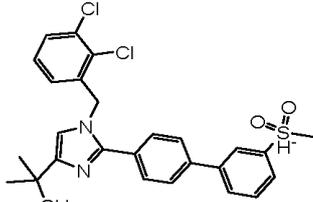
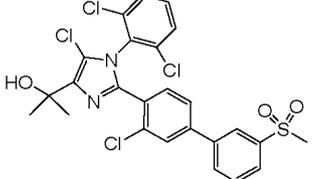
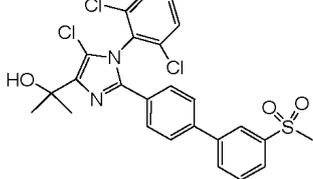
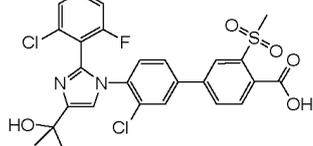
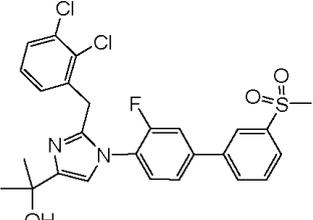
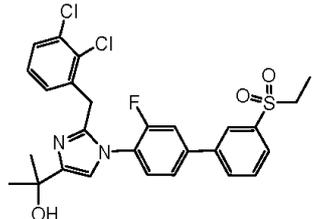
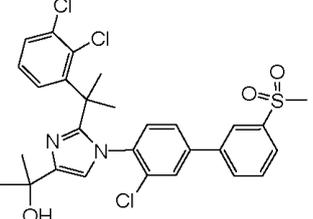
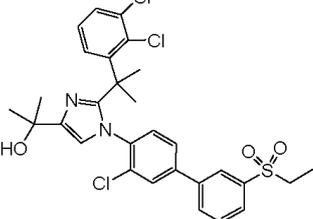
367		1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;
369		5-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2-[4-(trifluorometil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il]piridina;
370		2-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-5-[3-(metilsulfonyl)fenil]piridina;
371		2-{1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
372		5-{3-[(1-metiletil)sulfonyl]fenil}-2-[4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]piridina;
373		1-[3'-[(1-metiletil)sulfonyl]bifenil-4-il]-4-(trifluorometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol;
376		1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;
378		2-{1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-fenil-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
379		2-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
380		2-[2-(2-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
382		2-[2-(2,3-diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;

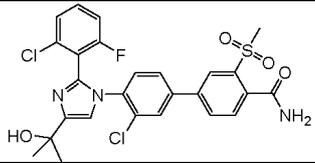
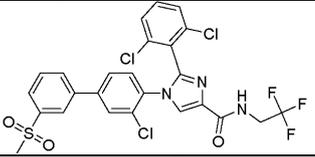
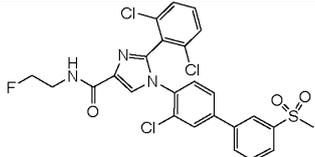
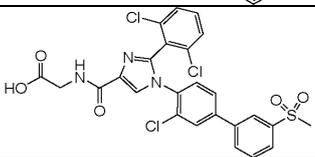
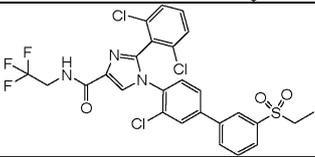
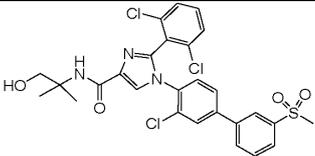
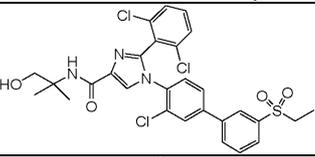
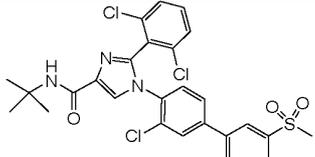
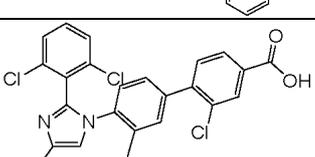
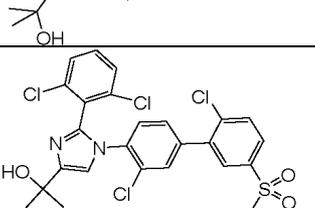
383		2-[2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
384		4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-sulfonamida;
385		2-[2-(4-fluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
386		2-[2-(2-clorofenil)-1-[3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
387		2-[2-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
388		2-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
389		2-[2-(2-clorofenil)-1-[4'-(1,1-dimetiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
390		4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-carboxilato de metilo;
392		2-[1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
393		2-[2-(3-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
394		2-[2-(2-cloro-6-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;

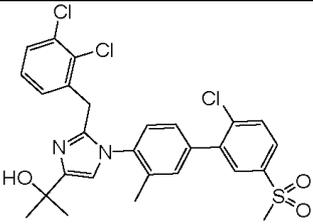
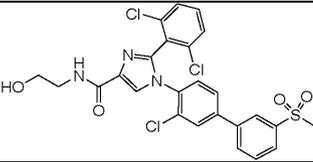
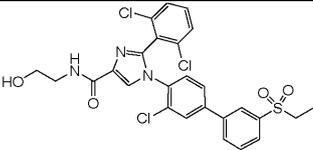
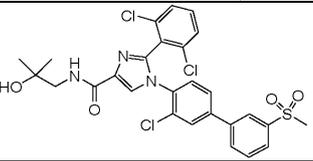
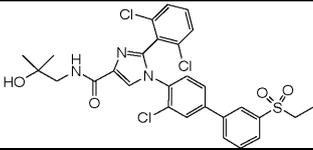
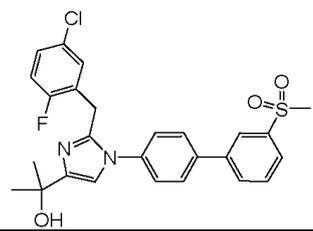
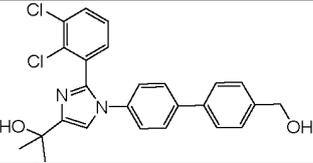
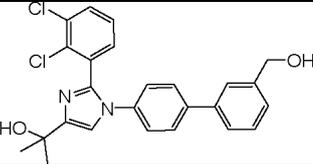
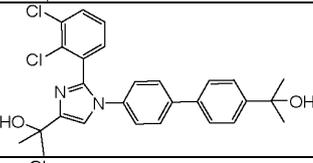
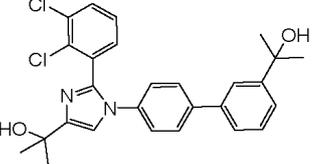
395		ácido 4'-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]bifenil-3-carboxílico;
397		2-(2-clorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
400		2-{1-[4'-(hidroximetil)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
401		4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-5-(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxilato de etilo;
402		2-{5-bromo-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
403		2-{5-cloro-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
404		2-{1-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
406		2-{5-fluoro-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
407		2-{1-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
409		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
410		2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

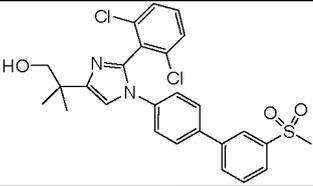
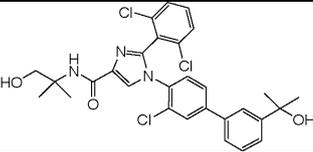
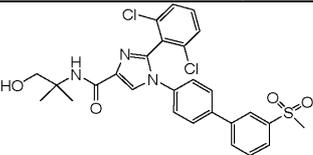
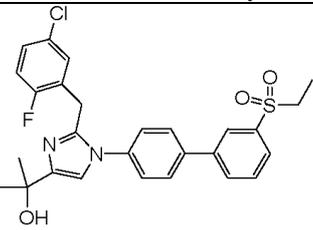
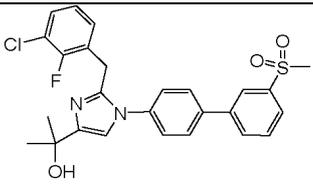
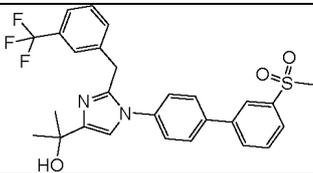
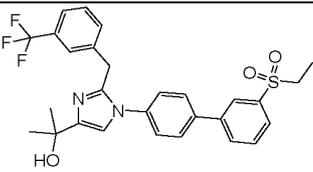
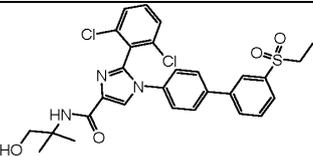
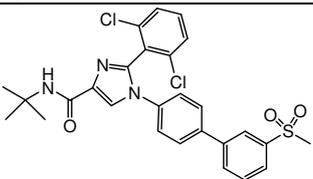
413		2-(1-{3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-4-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
414		2-(1-{3'-[(1-metiletil)sulfonil]bifenil-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
415		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3'(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
416		2-{2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[3'(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
417		2-{1-[3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
418		2-{2-(2-clorofenil)-1-[3-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
419		2-{2-(2,6-difluorofenil)-1-[3'(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
420		2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
421		2-(1-{6-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol;
422		2-{2-(2,6-diclorofenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;
427		2-{2-(2,3-diclorofenil)-1-[3'(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il}propan-2-ol;

428		2-[5-metil-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
429		2-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-3-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
430		2-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
431		2-[2-(2-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
436		2-(1-(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-2-(2-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
437		2-[2-(2-clorofenil)-1-[3'-(etilsulfonil)-2-fluorobifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
438		2-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
439		2-[2-(2-clorofenil)-1-[2-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
440		2-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-[3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol;
443		2-(1-(2-clorobencil)-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il]propan-2-ol

444		2-(1-(2,3-diclorobencil)-2-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
445		2-(5-cloro-2-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
446		2-(5-cloro-1-(2,6-diclorofenil)-2-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
447		ácido 3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonyl)biphenil-4-carboxílico
449		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3-fluoro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
450		2-(2-(2,3-diclorobencil)-1-(3'-(etilsulfonyl)-3-fluorobifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
451		2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
452		2-(1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2-(2,3-diclorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

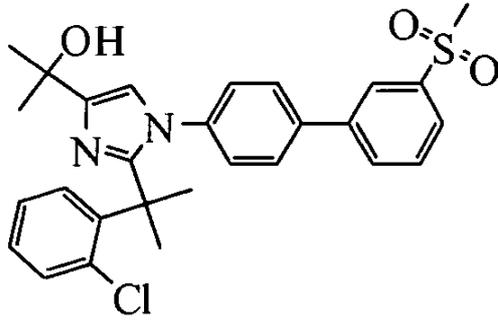
453		3'-cloro-4'-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxamida
459		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida
460		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-fluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida
461		ácido 2-(1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamido) acético
462		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida
463		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
464		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
465		N-terc-butil-1-(3-cloro-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-carboxamida
466		ácido 2-cloro-4'-(2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3'-metilbifenil-4-carboxílico
467		2-(1-(2',3-dicloro-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

468		2-(1-(2'-cloro-3-metil-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,3-diclorobencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
470		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-carboxamida
471		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-carboxamida
472		1-(3-cloro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-carboxamida
473		1-(3-cloro-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-carboxamida
474		2-(2-(5-cloro-2-fluorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
475		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(hidroximetil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
476		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(hidroximetil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
477		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(4'-(2-hidroxi-propan-2-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol
478		2-(2-(2,3-diclorofenil)-1-(3'-(2-hidroxi-propan-2-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol

<p>479</p>		<p>2-(2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-metilpropan-1-ol)-1H-imidazol-4-il</p>
<p>480</p>		<p>1-(3-cloro-3'-(2-hidroxiopropan-2-il)bifenil-4-il)-2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida</p>
<p>481</p>		<p>2-(2,6-diclorofenil)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida</p>
<p>482</p>		<p>2-(2-(5-cloro-2-fluorobencil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol</p>
<p>483</p>		<p>2-(2-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol</p>
<p>484</p>		<p>2-(1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol</p>
<p>485</p>		<p>2-(1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-4-il)propan-2-ol</p>
<p>486</p>		<p>2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida, y</p>
<p>487</p>		<p>N-terc-butil-2-(2,6-diclorofenil)-1-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida</p>

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, que es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un soporte farmacéuticamente aceptable.

10 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una composición de la reivindicación 18 para su uso en una cantidad terapéuticamente efectiva en el tratamiento, la prevención, la inhibición o la mejora de los síntomas de una enfermedad o un trastorno que resultan modulados o de algún otro modo afectados por la actividad de los receptores nucleares o en donde está implicada la actividad de los receptores nucleares, donde la enfermedad o el trastorno son hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipemia, aterosclerosis, enfermedad de los cálculos biliares, acné vulgar, una
 15 afección cutánea acneiforme, diabetes, enfermedad de Parkinson, cáncer, enfermedad de Alzheimer, inflamación, un trastorno inmunológico, un trastorno de los lípidos, obesidad, una afección **caracterizada por** una función alterada de la barrera epidérmica, una afección de diferenciación alterada o proliferación excesiva de la epidermis o de las membranas mucosas o un trastorno cardiovascular.