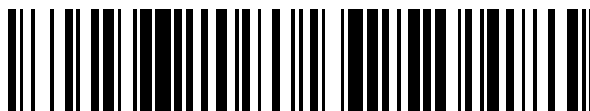


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 714**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/22** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 233/26** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 407/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2006 E 06819663 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 1960368**

54 Título: **Derivados de 2,4,5-trifenil-imidazolina como inhibidores de la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 para el uso en calidad de agentes anticancerosos**

30 Prioridad:

**01.12.2005 US 741223 P**

**19.10.2006 US 852747 P**

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

**23.06.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DING, QINGJIE;  
GRAVES, BRADFORD JAMES;  
KONG, NORMAN;  
LIU, JIN-JUN;  
LOVEY, ALLEN JOHN;  
PIZZOLATO, GIACOMO;  
ROBERTS, JOHN LAWSON;  
SO, SUNG-SAU;  
VU, BINH THANH y  
WOVKULICH, PETER MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 538 714 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 2,4,5-trifenil-imidazolina como inhibidores de la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 para el uso en calidad de agentes anticancerosos

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

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

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

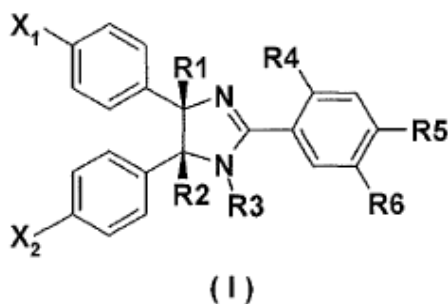
35 En la patente EP 363 061 de Matsumoto se describen derivados de imidazolina útiles como inmunomoduladores. Se indica que estos compuestos tienen una toxicidad baja. Se menciona el tratamiento y/o la prevención de la artritis reumatoide, de la esclerosis múltiple, del lupus eritematoso sistémico y la fiebre reumática. En la patente WO 00/78725 de Choueiry y col. Se describe un método de obtención de compuestos de amidina sustituida y se indica que los compuestos de tipo imidazolina pueden ser útiles para el tratamiento de la diabetes o de enfermedades afines, en la que interviene un trastorno en la eliminación de la glucosa.

La patente US 6,617,346 B1 (publicada el 9 de septiembre de 2003), US 6,734,302 B2 (publicada el 11 de mayo de 2004), US 20040259884 A1 (publicada el 23 de diciembre de 2004), US 20040259867 A1 (publicada el 23 de diciembre de 2004), US 20050282803 A1 (publicada el 22 de diciembre de 2005) y US 20050288287 A1 (publicada el 29 de diciembre de 2005) describen cis-imidazolininas afines.

La presente invención proporciona cis-imidazolininas quirales, que son inhibidores de molécula pequeña de la interacción MDM2-p53. En los ensayos realizados sin células y con células se pone de manifiesto que los compuestos de la presente invención inhiben la interacción de la proteína MDM2 con un péptido de tipo p53 con una potencia que es aproximadamente 100 veces mayor que la de un péptido derivado de p53. En los ensayos de base celular, estos compuestos presentan actividad mecanística. La incubación de células cancerosas del tipo salvaje de p53 conduce a la acumulación de la proteína p53, la inducción del gen p21 regulado por la p53 y el paro del ciclo celular en la fase G1 y G2, que se traduce en una potente actividad antiproliferante "in vitro" contra las células de p53 de tipo salvaje. En cambio, estas actividades no se observan en células cancerosas de p53 mutante para concentraciones similares de compuesto.

Por lo tanto, la actividad de los antagonistas de MDM2 es probable que esté asociada a su mecanismo de acción. Estos compuestos pueden ser agentes anticancerosos potentes y selectivos.

60 La presente invención proporciona por lo menos un compuesto de la fórmula I:



en la que:

- 5  $X_1$  y  $X_2$  son halógeno, acetileno, ciano, trifluormetilo o nitro;  
 $R^1$  y  $R^2$  se eligen entre el grupo formado por  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ;  
 $R^3$  es  $-H$  o  $-C(=O)-R^7$ ;

y si  $R^6$  es hidrógeno, entonces

- 10  $R^4$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_3$  o  $-OCH(CH_3)_2$ ;  
 $R^5$  es:

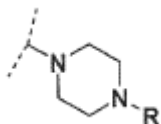
- H  
 -halógeno,  
 - $CH_3$ ,  
 15 - $CF_3$ ,  
 - $OCH_3$ ,  
 - $C(CH_3)_2$ ,  
 -ciclopropilo,  
 -ciano,  
 20 - $C(CH_3)_3$ ,  
 - $C(CH_3)_2OR$  (en el que R es  $-H$ ,  $-CH_3$  o  $-CH_2CH_3$ ),  
 - $C(CH_3)_2CN$ ,  
 - $C(CH_3)_2COR$  (en el que R es  $-CH_3$ ),  
 - $C(CH_3)_2COOR$  (en el que R es  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  o  $-CH(CH_3)_2$ ),  
 25 - $C(CH_3)_2CONR^aR^b$  (en el que  $R^a$  es  $-H$  o  $-CH_3$  y  $R^b = -H$  o  $-CH_3$ ),  
 -SR (en el que R es  $-CH_3$  o  $-CH_2CH_3$ ) o  
 - $SO_2R$  (en el que R es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 1-pirrolidina,  $-NH$ -tert-butilo o  $-N(CH_3)_2$ );

y si  $R^6$  no es hidrógeno, entonces

- 30  $R^4$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_3$  o  $-OCH(CH_3)_2$ ;  
 $R^5$  es hidrógeno,  $-Cl$ ,  $-OCH_3$ , tert-butilo o  $-N(CH_3)_2$ ;  
 $R^6$  es  $-Cl$ , ciclopropilo,  $-SO_2R$  (en el que R es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 1-pirrolidina,  $-NH$ -tert-butilo,  $-NH_2$  o  $-N(CH_3)_2$ );

y  $R^7$  se elige entre el grupo formado por:

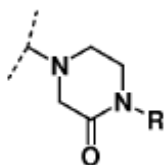
- 35 i)  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ , ciclopropilo, ciclobutilo,  $-CH_2CH_2Ph$ , 2-furanilo, fenilo o fenilo sustituido por cloro,  $-OCH_3$  o ciano,  
 ii) 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo o 1,1-dióxido de 4-tiomorfolinilo,  
 iii)  $-NR^c_2$  (en el que  $R^c$  es hidrógeno,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  o  $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ ),  
 40 iv) una piperazina sustituida de la fórmula:



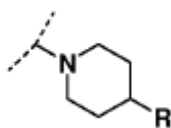
en la que R se elige entre el grupo formado por

- 45 a) hidrógeno,  
 b) alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 c)  $-CH(CH_3)_2$ ,  
 d)  $-CH(CH_2CH_3)_2$ ,  
 e) ciclopentilo,  
 50 f)  $-CH_2CH(OH)CH_3$ ,

- g)  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  
 h)  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ ,  
 i)  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  
 j)  $-\text{CH}_2$ -[4-N-metilpiperidinilo],  
 5 k)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$  (en el que  $\text{R}^d$  es  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1,1-dióxido de 2-isotiazolidinilo o 2-tetrahidrofuranilo),  
 l)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$  (en el que  $\text{R}^e$  es  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  
 10  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CO-R}^f$  (en el que  $\text{R}^f$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo),  $-\text{COCH}_2\text{-R}^g$  (en el que  $\text{R}^g$  es  $\text{H}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -(3-(1-metilpirrolidinilo)),  
 m)  $-\text{CH}_2\text{-CO-R}^h$  (en el que  $\text{R}^h$  es  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{NH}$ -ciclopropilo,  $-\text{NH}$ -tert-butilo,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 15  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de 4-tiomorfolinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo),  
 n)  $-\text{SO}_2\text{R}^i$  (en el que  $\text{R}^i$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo,  $-\text{CF}_3$ , 2-tienilo, 3-tienilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo)),  
 20 o)  $-\text{COR}^j$  (en el que  $\text{R}^j$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),  
 p) 1,1-dióxido de 4-tetrahidro-2H-tiopiranoilo,  
 q) 4-piperidinil-1-acetilo,  
 25 r) 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida y  
 s) 1,1-dióxido de 3-tetrahidro-tiofenilo;
- v) una oxopiperazina sustituida de la fórmula



- 30 en la que R es  $-\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;  
 y  
 vi) una piperidina sustituida de la fórmula



- 35 en la que R es  $-\text{H}$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2$ -(1-piperazinilo),  $-\text{CH}_2$ -(1-(3-oxopiperazinilo)),  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHCOCH}_2$ -(1-(4-acetilpiperazinilo)),  $-\text{NHCOCH}_2$ -(1-(3-oxopiperazinilo)),  $-\text{NHCOCH}_2$ -(1-piperidinacarboxamida),  $-\text{NHCOCH}_2$ -(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida),  $-\text{NHCOCH}_2$ -(1-(3-hidroxi-piperidinilo)),  $-\text{NHCOCH}_2$ -(1-(piperidinil-4-metanol)),  $-\text{NHCOCH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCSNHCH}_3$ ,  $-\text{NHCSNHPh}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo) o 4-morfolinilo;  
 40 y las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

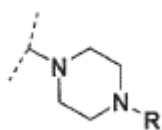
45 Los compuestos más preferidos son aquellos, en los que  $\text{X}_1$  y  $\text{X}_2$  son  $-\text{Cl}$ .

Los compuestos más preferidos son aquellos, en los que  $\text{R}^3$  es  $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^7$ .

- 50 Los compuestos más preferidos son aquellos, en los que  $\text{R}^6$  es hidrógeno;  $\text{R}^4$  es  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  o  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ; y  $\text{R}^5$  es  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}$  (en el que R es  $-\text{H}$  o  $-\text{CH}_3$ ),  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COR}$  (en el que R es  $-\text{CH}_3$ ),  $-\text{SO}_2\text{R}$  (en el que R es  $-\text{CH}_3$ , 1-pirrolidina,  $-\text{NH}$ -tert-butilo o  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

- 55 Son también compuestos preferidos aquellos, en los que  $\text{R}^4$  es  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  o  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{R}^5$  es  $-\text{Cl}$ ; y  $\text{R}^6$  es  $-\text{SO}_2\text{R}$  (en el que R es  $-\text{CH}_3$ , 1-pirrolidina,  $-\text{NH}$ -tert-butilo,  $-\text{NH}_2$  o  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

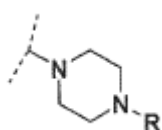
Los compuestos más preferidos son aquellos, en los que R<sup>7</sup> es



5 en el que R es -CH<sub>2</sub>COR<sup>h</sup>.

Los compuestos todavía más preferidos son aquellos, en los que R<sup>h</sup> es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, -NH<sub>2</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

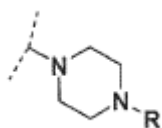
10 Los compuestos más preferidos son aquellos, en los que R<sup>7</sup> es



15 en el que R es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>e</sup>.

Los compuestos todavía más preferidos son aquellos, en los que R<sup>e</sup> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

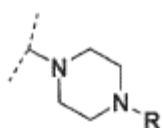
20 Los compuestos más preferidos son aquellos, en los que R<sup>7</sup> es



en el que R es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>d</sup>.

25 Los compuestos todavía más preferidos son aquellos, en los que R<sup>d</sup> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>,

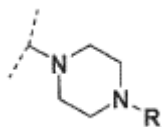
Los compuestos más preferidos son aquellos, en los que R<sup>7</sup> es



30 en el que R es 1,1-dióxido de 4-tetrahydro-2H-tiopirano.

Como otra forma de ejecución de la presente invención se proporcionan los compuestos de la fórmula I, en la que:

- 35 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son -Cl;  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen entre el grupo formado por -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>3</sup> es -C(O)-R<sup>7</sup>;  
 R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 R<sup>5</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR (en el que R es -H o -CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COR (en el que R es -CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>R  
 40 (en el que R es -CH<sub>3</sub>, 1-pirrolidina, -NH-tert-butilo o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>7</sup> es

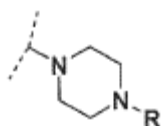


(en el que R es  $-\text{CHCOR}^h$ );  
 $R^h$  es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo,  $-\text{NH}_2$  o  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

5 las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

10  $X_1$  y  $X_2$  son  $-\text{Cl}$ ;  
 $R^1$  y  $R^2$  se eligen entre el grupo formado por  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  
 $R^3$  es  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ ;  
 $R^4$  es  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  o  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ;  
 $R^5$  es  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}$  (en el que R es  $-\text{H}$  o  $-\text{CH}_3$ ),  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COR}$  (en el que R es  $-\text{CH}_3$ ),  $-\text{SO}_2\text{R}$   
 15 (en el que R es  $-\text{CH}_3$ , 1-pirrolidina,  $-\text{NH}$ -tert-butilo o  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  
 $R^6$  es hidrógeno;  
 $R^7$  es

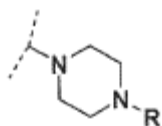


20 (en el que R es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$ );  
 $R^e$  es  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  o  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; y

25 las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

30  $X_1$  y  $X_2$  son  $-\text{Cl}$ ;  
 $R^1$  y  $R^2$  se eligen entre el grupo formado por  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  
 $R^3$  es  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ ;  
 $R^4$  es  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  o  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ;  
 $R^5$  es  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}$  (en el que R es  $-\text{H}$  o  $-\text{CH}_3$ ),  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COR}$  (en el que R es  $-\text{CH}_3$ ),  $-\text{SO}_2\text{R}$   
 35 (en el que R es  $-\text{CH}_3$ , 1-pirrolidina,  $-\text{NH}$ -tert-butilo o  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  
 $R^6$  es hidrógeno;  
 $R^7$  es



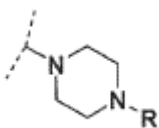
40 (en el que R es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ );  
 $R^d$  es  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$  o  $-\text{CF}_3$ ; y

las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

50  $X_1$  y  $X_2$  son  $-\text{Cl}$ ;  
 $R^1$  y  $R^2$  se eligen entre el grupo formado por  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  
 $R^3$  es  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ ;  
 $R^4$  es  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  o  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ;  
 $R^5$  es  $-\text{Cl}$ ;

R<sup>6</sup> es -SO<sub>2</sub>R (en el que R es -CH<sub>3</sub>, 1-pirrolidina, -NH-tert-butilo, -NH<sub>2</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  
R<sup>7</sup> es



5

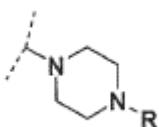
(en el que R es -CHCOR<sup>h</sup>);  
R<sup>h</sup> es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, -NH<sub>2</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

y

10 las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

15 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son -Cl;  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen entre el grupo formado por -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
R<sup>3</sup> es -C(O)-R<sup>7</sup>;  
R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
R<sup>5</sup> es -Cl;  
20 R<sup>6</sup> es -SO<sub>2</sub>R (en el que R es -CH<sub>3</sub>, 1-pirrolidina, -NH-tert-butilo, -NH<sub>2</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  
R<sup>7</sup> es

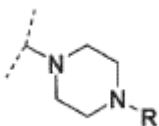


25 (en el que R es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>e</sup>);  
R<sup>e</sup> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

35 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son -Cl;  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen entre el grupo formado por -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
R<sup>3</sup> es -C(O)-R<sup>7</sup>;  
R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
R<sup>5</sup> es -Cl;  
R<sup>6</sup> es -SO<sub>2</sub>R (en el que R es -CH<sub>3</sub>, 1-pirrolidina, -NH-tert-butilo, -NH<sub>2</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  
40 R<sup>7</sup> es



(en el que R es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>d</sup>);  
R<sup>d</sup> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>; y

45

las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos especialmente preferidos se eligen a título individual entre el grupo formado por:

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

(4S, 5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]-carbonil]-1-piperidina,  
 (4S, 5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-  
 [3-(metilsulfonil)propil]-piperazina,  
 (4S, 5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-  
 [3,3,3-trifluorpropil]-piperazina,  
 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-  
 il}-acetamida,  
 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-  
 il}-1-pirrolidin-1-il-etanona y  
 N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-  
 piperazin-1-il}-etil)-acetamida.

Son también preferidos los compuestos elegidos entre:

N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-  
 piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-  
 piperazin-1-il]-metanona,  
 (S)-4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-1-metil-  
 piperazina-2-carboxilato de metilo,  
 5-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-  
 imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,  
 rac-2-[4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil]-2-metil-propionitrilo,  
 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-  
 imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,  
 N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-  
 carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-etil]-metanosulfonamida,  
 N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-  
 carbonil]-piperazin-1-il)-etil]-acetamida,  
 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-  
 3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,  
 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-  
 dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,  
 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-  
 piperazin-1-il)-acetamida,  
 2-[4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-{4-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-  
 dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil]-2-metil-propionitrilo,  
 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-  
 imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,  
 2-{4-[(4S,5R)-1-[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-  
 imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil]-2-metil-propionitrilo,  
 isopropilamida del ácido 4-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-  
 dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-piperidina-1-carboxílico,  
 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
 rac-(4S\*,5R\*)-4-[(4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-tert-butil-3-etoxi-benceno-  
 sulfonamida,  
 {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-  
 metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-  
 carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida,  
 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-  
 carbonil]-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona,  
 N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-  
 1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida,  
 N-[2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-  
 1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil]-acetamida,  
 {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(2-  
 hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-  
 imidazol-2-il]-N-tert-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida,  
 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-  
 piperazin-1-il}-acetamida,  
 rac-(4S\*,5R\*)-5-[4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibenceno-  
 sulfonamida,



- 5-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida,  
5-((4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-metanosulfonilaminoetil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,  
5 N-((4S,5R)-2-[4-[2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]etil)acetamida,  
5-((4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,  
5-((4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,  
10 2-[4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida,  
(S)-4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-1-metilpiperazina-2-carboxilato de metilo,  
15 rac-(4S\*,5R\*)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
5-((4S,5R)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il)-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,  
rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
20 {(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il)-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,  
rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonilfenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,  
25 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il)-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,  
rac-4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-benzonitrilo,  
4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etoxibenzonitrilo,  
30 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,  
1-[4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-etanona,  
35 N-tert-butil-2-[4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida,  
rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
40 rac-2-[4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil]-propan-2-ol,  
[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
2-[4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida,  
45 {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida,  
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
50 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona,  
N-[2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil]-acetamida,  
55 N-[2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida,  
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,  
rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
60 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
rac-2-[4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida,  
rac-2-[4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona,  
65

- rac-4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 5 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metiletil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol, 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida,  
 {rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metiletil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 10 {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,  
 rac-1-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-etanona,  
 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-2-metil-propan-1-ona,  
 15 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclopropil-metanona,  
 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-metil-butan-1-ona,  
 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-fenil-propan-1-ona,  
 4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-benzotrilo,  
 20 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-furan-2-il-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-fenilmetanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metoxi-fenil)-metanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-cloro-fenil)-metanona,  
 25 rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol, [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,  
 30 rac-(2-{4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il)-etanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-metanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona,  
 35 rac-[1,4]bipiperidinil-1'-il-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona,  
 rac-{1-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidin-4-il}-carbamato de tert-butilo,  
 40 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
 rac-4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona,  
 rac-1-{4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,  
 45 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 rac-2-{4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il)-etanona,  
 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etano-sulfonil-piperazin-1-il)-metanona,  
 50 (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,  
 55 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,  
 60 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,  
 amida del ácido rac-1-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,  
 65 bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,

(2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,  
 3-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-3-metil-butan-2-ona,  
 3-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona,  
 5 3-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona,  
 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida,  
 10 rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
 rac-1-{4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,  
 15 rac-4-{4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 20 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,  
 25 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,  
 bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 30 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-isopropil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 35 [(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 40 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 45 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-etanosulfonil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dietil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 50 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-etilsulfanil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-metoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,  
 55 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-etasulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-etasulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo.

El término "alquilo" indica grupos hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 12, con mayor preferencia de 1 a aprox. 7 átomos de carbono. En ciertas formas de ejecución, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> indica grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los

65

ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

5 Tal como se emplea aquí, "cicloalquilo" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que esté formado solamente por átomos de carbono, todos los anillos del sistema son saturados. Tales cicloalquilos tienen con preferencia de 3 a 14 eslabones, con mayor preferencia de 3 a 10 eslabones, y son sistemas mono- o bicíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilos, incluidos los biciclooctanos tales como el [2.2.2]biciclooctano o el [3.3.0]-biciclooctano, los biciclononanos tales como el [4.3.0]biciclononano y los biciclodecanos tales como el [4.4.0]biciclodecano (decalina) o los compuestos espiro.

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

15 "Alcoxi", "alcoxilo" o "alcoxi inferior" indica cualquiera de los grupos alquilo inferior anteriores que están unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior típicos incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Se incluyen también dentro de la definición de alcoxi las cadenas laterales de alcoxi múltiple, p. ej. etoxi-etoxi, metoxi-etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares y las cadenas laterales de alcoxi sustituido, p. ej. dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y similares.

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

25 Los compuestos aquí descritos y que se ajustan a la anterior fórmula I pueden presentar tautomería o isomería estructural. Se pretende que la invención abarque todas las formas tautómeras o isómeras estructurales de estos compuestos o mezclas de tales formas y no se limita a las formas tautómeras o isómeras estructurales representadas por la anterior fórmula I.

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

35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la competencia técnica del facultativo.

40 La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención puede variar dentro de amplios límites y podrá determinarse por métodos ya conocidos de la técnica. Tales dosis pueden ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular, incluidos el compuesto o compuestos específicos que se administran, la vía de administración, el estado patológico que se trata así como el paciente sometido al tratamiento. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a adultos humanos que pesan aproximadamente 70 kg, podría ser apropiada una dosis diaria aprox. de 10 mg a 10.000 mg, con preferencia de 200 mg a 1.000 mg, aunque el límite superior podrá rebasarse si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o de dosis divididas o, en el caso de la administración parenteral, puede administrarse en forma de infusión continua.

45 Las formulaciones de la presente invención incluyen a las que son apropiadas para la administración oral, nasal, tópica (incluidas las bucal y la sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en forma de dosis unitaria y pueden fabricarse por cualquier método ya conocido de la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo, que puede combinarse con el material de vehículo para producir una dosis unitaria, puede variar en función del paciente a tratar así como del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo, que puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma de dosificación unitaria, será en general aquella cantidad de compuesto de la fórmula I, que produce el efecto terapéutico. En general, aparte del uno por ciento, esta cantidad podrá situarse entre aprox. el 1 por ciento y el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, con preferencia entre aprox. el 5 por ciento y el 70 por ciento, con preferencia especial entre aprox. el 10 por ciento y el 30 por ciento.

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

65 Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse en forma de cápsulas, sellos, bolsitas, píldoras, tabletas, pastillas (empleando una base aromatizada, por lo general sucrosa y acacia o

tragacanto), polvos, gránulos o en forma de solución o de suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o en forma de emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite o en forma de elixir o jarabe o en forma de pastillas (empleando una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia) y/o colutorios y similares, cada uno de ellos contendrá como ingrediente activo una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención. Un compuesto de la presente invención puede administrarse también en forma de bolo, electuario o pasta.

Un “éster farmacéuticamente aceptable” indica un compuesto de la fórmula I esterificado de modo conveniente, que tiene un grupo carboxilo, dichos ésteres conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la fórmula I y se descomponen “in vivo” (en el organismo), regenerando el ácido carboxílico activo original.

Se encontrará información relativa a los ésteres y al uso de los ésteres para la entrega de compuestos farmacéuticos en Design of Prodrugs, Bundgaard, H. (coord.) (Elsevier, 1985). Véase también, H. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª ed. 1995) en las pp. 108-109; Krogsgaard-Larsen y col., Textbook of Drug Design and Development (2ª ed. 1996) en las pp. 152-191.

Una “sal farmacéuticamente aceptable” indica las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos o de bases orgánica o inorgánicas no tóxicas. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, por ejemplo de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo del ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen a las derivadas de amonio, potasio, sodio y de hidróxidos de amonio cuaternario, por ejemplo el hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, de un fármaco) para convertirlo en una sal es una técnica que los químicos farmacéuticos conocen bien para obtener una mejor estabilidad física y química, carácter higroscópico, fluidez y solubilidad de los compuestos. Véase, p. ej., H. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª ed. 1995) en las pp. 196 y 1456-1457.

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

“Sustituido” significa que la sustitución puede tener lugar en una o más posiciones, a menos que se indique otra cosa, y los sustituyentes de cada lugar de sustitución se eligen con independencia entre sí a partir de las opciones especificadas.

La “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad de por lo menos un compuesto designado, que inhibe de modo significativo la proliferación y/o impide la diferenciación de una célula tumoral humana, incluidas las líneas de células tumorales humanas.

Los compuestos de la presente invención incluidos en los ejemplos presentan de modo ventajoso valores de la IC50 comprendidos aprox. entre 1 nM y 1000 nM.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula I o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los métodos generales de obtención de los compuestos de la fórmula (I) son facilitan en los esquemas 1, 2, 3 y 4, en los que, a menos que se indique explícitamente lo contrario, todos los sustituyentes ( $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ ) tienen los significados definidos previamente.

Resumiendo, el proceso incluye la formación de la imidazolina (V) por condensación de una 1,2-diamina tetrasustituída (II) con un ácido aromático (III) para formar un derivado monoamida (IV) y posterior ciclodeshidratación (método 1, esquema 1) o por reacción de una 1,2-diamina tetrasustituída (II) con un éster aromático (VI) en presencia de un trialkil-aluminio (método 2, esquema 2).

Se hace reaccionar la imidazolina (V) con fosgeno para formar un cloruro de carbamoilo (VII), que después reacciona con aminas de la fórmula general  $R^aR^bNH$  para formar los correspondientes derivados de urea de la fórmula (I), es decir, aquellos derivados en los que  $R^3$  es un grupo  $-C(O)-R^7$  y  $R^7$  tiene el significado definido en los párrafos de ii) a vi) que se han descrito previamente (método (A) del esquema 3).

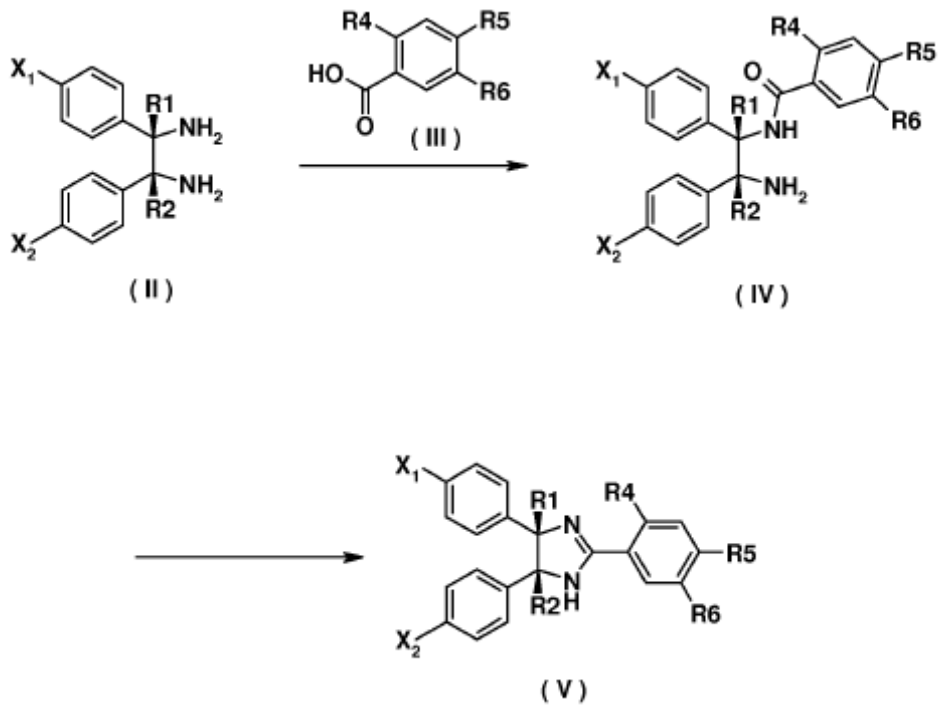
La imidazolina (V) puede hacerse reaccionar también con cloruros de ácido de la fórmula (VIII) en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, para formar los correspondientes derivados amida de la fórmula (I), es decir, aquellos derivados en los que  $R^3$  es un grupo  $-C(O)-R^7$  y  $R^7$  tiene el significado definido en el párrafo i) ya descrito previamente (método (B) del esquema 3).

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

Obtención de imidazolinas

5

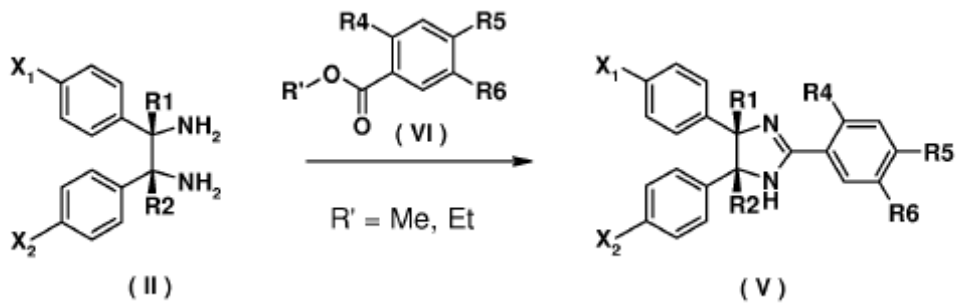
Método 1: diaminas con ácidos



10

Esquema 1

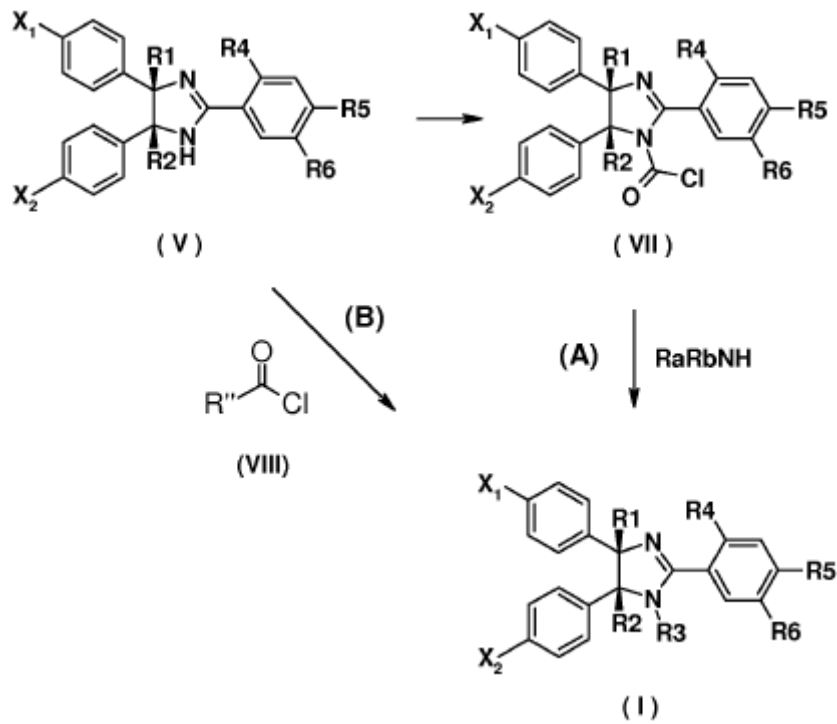
Método 2: diaminas con ésteres



15

Esquema 2

Derivatización de las imidazolininas



5

Esquema 3

El grupo RaRbNH del esquema 3 indica una amina primaria o secundaria (también cíclica) según las definiciones de R<sup>7</sup>, de los párrafos de ii) a vi), respectivamente.

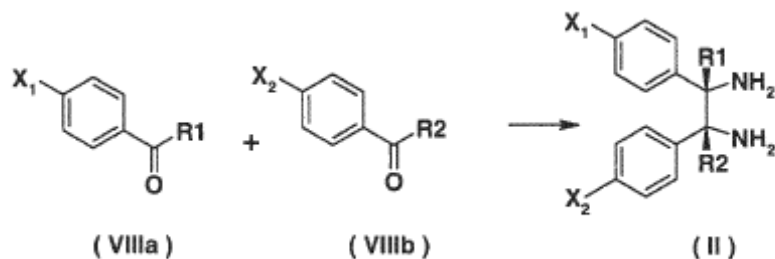
10 El grupo R'' de la fórmula (VIII) del esquema 3 es un grupo del párrafo i) de la anterior definición de R<sup>7</sup>.

Obtención de los compuestos intermedios diamina

15 Se obtienen los compuestos intermedios diamina por condensación reductora de iminas mediante el proceso descrito por Volckaerts [B. Bracke, E. Volckaerts, A.T.H. Lenstra, H.J. Geise, Bulletin des Sociétés Chimiques Belges 99, 797-801, 1990] (método 3) o por reacción de 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol con reactivos de Grignard mediante el proceso descrito por Pansare [S.V. Pansare, A.N. Rai, S.N. Kate, Synlett 623-624, 1998] (método 4).

Método 3

20



Esquema 4





## Método 1

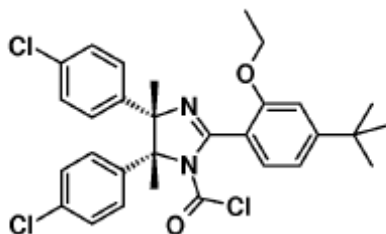
Se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (70 mg, 0,226 mmoles, ejemplo 1) y la trietilamina (62  $\mu$ l, 0,226 mmoles) en 2 ml de diclorometano con 0,225 mmoles del cloruro de 4-(tert-butil)-2-etoxi-benzoilo (obtenido por reacción de 0,225 mmoles de ácido 4-(tert-butil)-2-etoxi-benzoico y 0,34 mmoles de cloruro de oxalilo). Se reparte la mezcla entre una solución de bicarbonato sódico al 10 % y diclorometano. Se lava el extracto de diclorometano con agua, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose la mezcla de la amida en bruto. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con hexano - acetato de etilo (3:1) se obtienen 20 mg de la N-[2-amino-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-1-metil-propil]4-(tert-butil)-2-etoxi-benzamida. En atmósfera de argón se calienta a reflujo durante 3,5 h el compuesto intermedio con 0,5 mg de ácido toluenosulfónico monohidratado y 7 ml de tolueno, después se enfría, se recoge en acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. Se seca la fase de acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y después con acetato de etilo - metanol (95:5) se obtienen 9,5 mg del rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxifenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol. EM-LR: 495,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Método 2

Se añade a 0 °C una solución de la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (2,5 g, 8,08 mmoles, ejemplo 1) en 100 ml de tolueno a una solución de trimetilaluminio (4 ml, solución 2M en tolueno, Aldrich) en 24 ml de tolueno. Se agita la mezcla a 0 °C durante 10 min, a temperatura ambiente durante 20 min y después se añade el 4-(tert-butil)-2-etoxi-benzoato de metilo (2,1 g, 8,9 mmoles) en 10 ml de tolueno. Se calienta la mezcla a reflujo durante 2,5 h, se enfría a 0 °C y se trata por adición de goteo de una solución saturada de tartrato sódico-potásico. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se lava la fase de acetato de etilo sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico al 10 % y salmuera, después se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con hexano - acetato de etilo (1:1) se obtienen 710 mg del rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol. EM-LR: 495,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 3

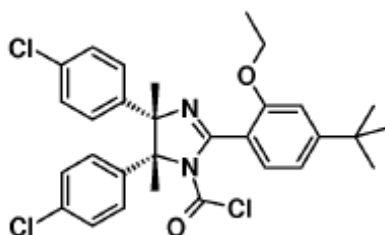
cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo



A una solución del rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol (710 mg, 1,43 mmoles, ejemplo 2) y la trietilamina (400  $\mu$ l, 2,86 mmoles) en 12 ml de diclorometano se le añaden a 0 °C 1,13 ml de una solución 1,9 M de fosgeno en tolueno (Fluka). Se agita la mezcla durante 30 min, se recoge en diclorometano, se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con hexano - acetato de etilo (4:1) se obtienen 689 mg del cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo en forma de sólido blanco.

Ejemplo 4

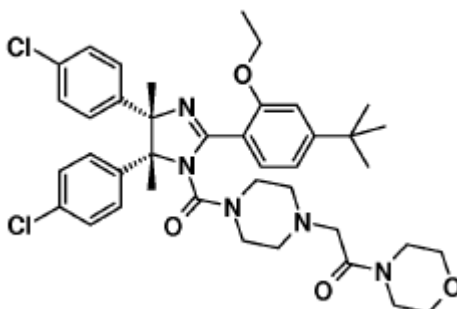
cloruro de (4S, 5R)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo



- 5 Por separación quiral del cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con acetonitrilo al 15 % en dióxido de carbono) se obtiene el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 5

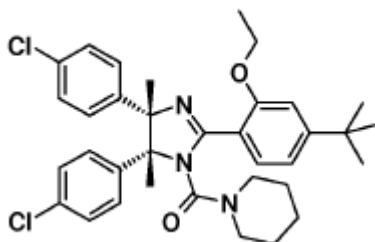
- 10 (4S, 5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperazinil]acetil]-morfolina



- 15 A una solución del cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo (50 mg, 0,09 mmoles, ejemplo 4) en 5 ml de diclorometano se le añaden a 0 °C la trietilamina (165 µl, 1,186 mmoles) y la 4-(1-piperazinilacetil)-morfolina (20 mg (0,097 mmoles, Oakwood Products). Se deja que la mezcla reaccione durante 20 h, se recoge en diclorometano y se lava sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico al 10 % y agua. Se seca la fase diclorometano con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo - metanol (95:5) se obtienen 55,4 mg de la rac-(4S\*,5R\*)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperazinil]acetil]-morfolina. Por separación de los enantiómeros mediante HPLC quiral se obtienen 24 mg de la (4S, 5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperazinil]acetil]-morfolina. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 734,3235, hallado = 734,3237.
- 20
- 25

#### Ejemplo 6

- 30 (4S, 5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperidinil]acetil]-piperidina

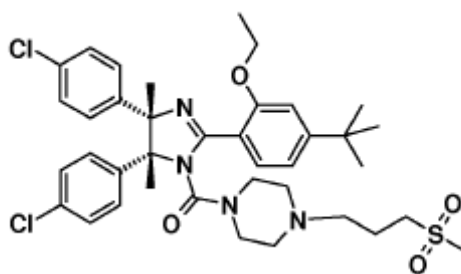


- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo (50 mg, 0,09 mmoles) con la

piperidina (Aldrich), obteniéndose 24 mg del compuesto epigrafiado después de la separación quiral. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{35}H_{42}N_3O_2Cl_2 [(M+H)^+]$  606,2649, hallado = 606,2650.

#### Ejemplo 7

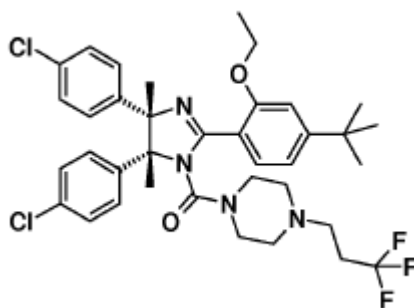
5 (4S, 5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo (50 mg, 0,09 mmoles) con la 4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina (0,09 mmoles, obtenida del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose 24 mg del compuesto epigrafiado después de la separación quiral. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{49}N_4O_4SCl_2 [(M+H)^+]$  727,2846, hallado = 727,2846.

#### Ejemplo 8

20 (4S, 5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3,3,3-trifluorpropil]-piperazina

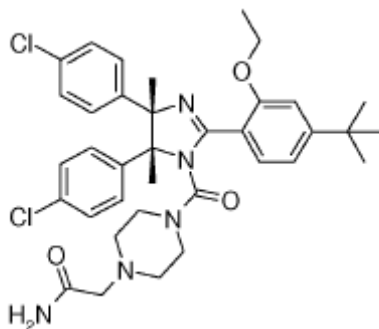


25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonilo (50 mg, 0,09 mmoles) con la 4-[3-(metilsulfonil)-propil]-piperazina (0,09 mmoles, obtenida del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose 38 mg del compuesto epigrafiado después de la separación quiral. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{37}H_{47}N_4O_2F_3Cl_2 [(M+H)^+]$  727,2846, hallado = 727,2846.

#### Ejemplo 9

30 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida

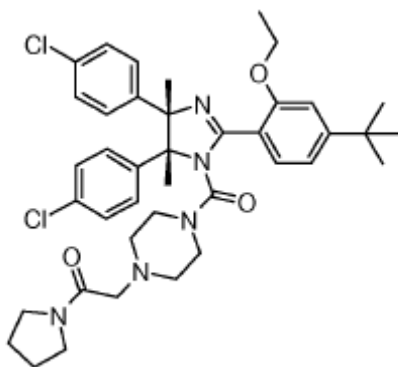
35



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{36}H_{44}N_5O_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 664,2816, hallado = 664,2810.

#### 10 Ejemplo 10

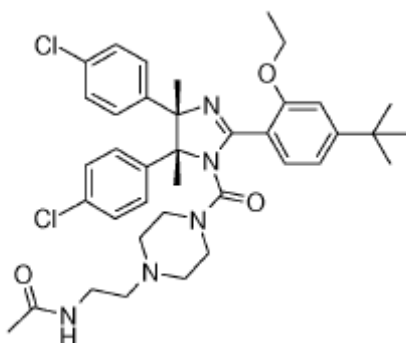
2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con la 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{40}H_{50}N_5O_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 718,3285, hallado = 718,3286.

#### 20 Ejemplo 11

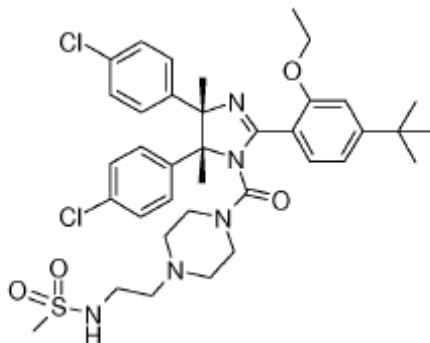
25 N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con el diclorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{48}N_5O_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 692,3129, hallado = 692,3125.

#### Ejemplo 12

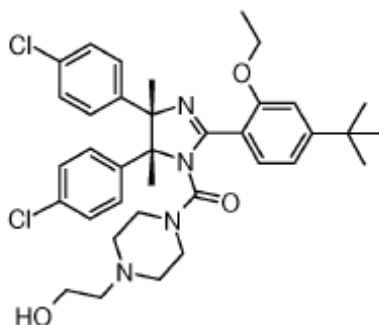
N-(2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con el diclorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-metanosulfonamida (obtenida del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{37}H_{48}N_5O_4SCl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 782,2799, hallado = 782,2787.

#### Ejemplo 13

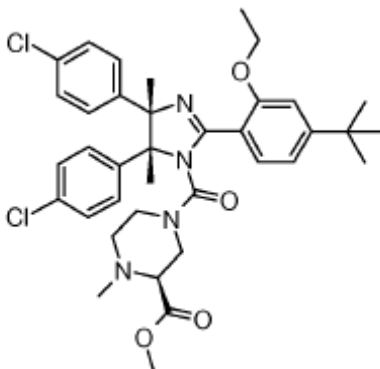
[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con el 2-piperazin-1-il-etanol (Chemical Dynamics), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{36}H_{45}N_4O_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 651,2863, hallado = 651,2863.

#### Ejemplo 14

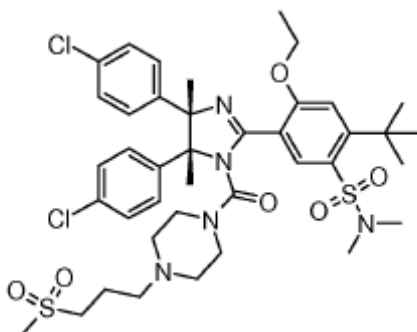
(S)-4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-1-metil-piperazina-2-carboxilato de metilo



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con el (S)-1-metilpiperazina-2-carboxilato de metilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{37}H_{45}N_4O_4Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 679,2813, hallado = 679,2805.

#### 10 Ejemplo 15

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

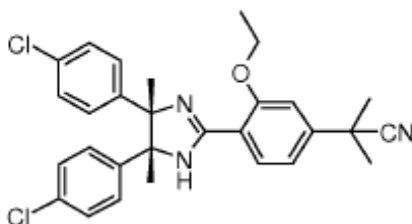


15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) con el 4-tert-butil-5-dimetilsulfamoil-2-etoxi-benzoato de metilo (sintetizado de manera similar a la descrita en el ejemplo 43) en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose la rac-5-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida.

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar la rac-5-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-dimetilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo. Después se hace reaccionar el cloruro de carbamoilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996) en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{40}H_{53}N_5O_6S_2Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 834,2887, hallado = 834,2878.

#### 30 Ejemplo 16

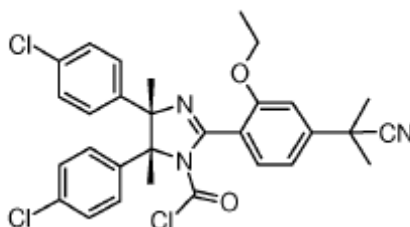
rac-2-[4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil]-2-metilpropionitrilo



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con el 4-(cianodimetilmetil)-2-etoxibenzoato de metilo (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996) en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-LR: 506,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 17

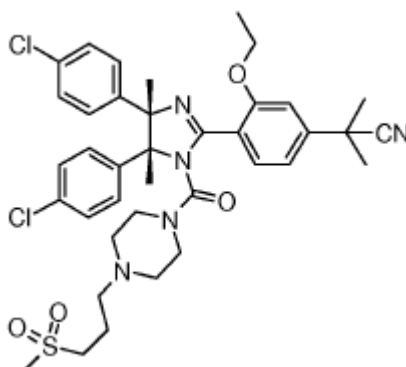
- 10 cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el 2-{4-[rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-2-metil-propionitrilo (ejemplo 17) con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 18

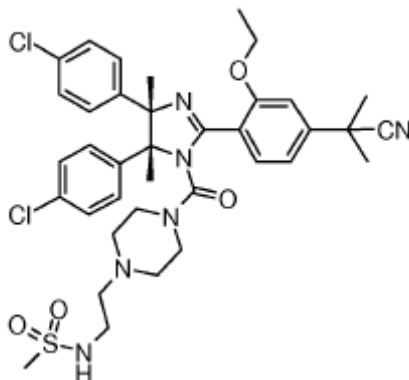
- 20 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etoxifenil)-2-metil-propionitrilo



- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-LR: 738,0 [(M+H)<sup>+</sup>].
- 30

#### Ejemplo 19

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



5

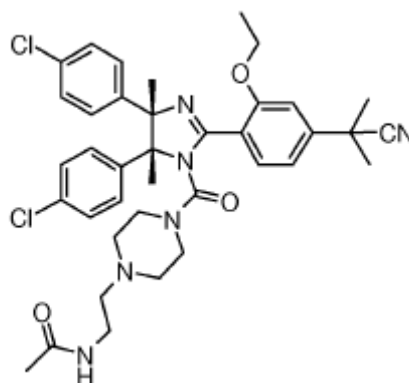
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-metanosulfonamida (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-LR: 739,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

10

#### Ejemplo 20

15

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



20

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-LR: 703,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

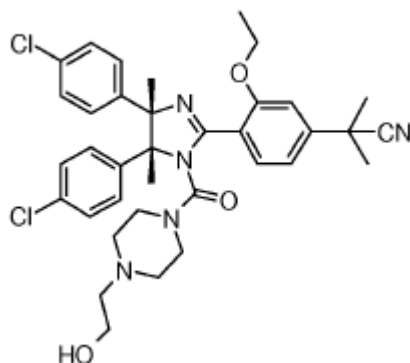
25

#### Ejemplo 21

30

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

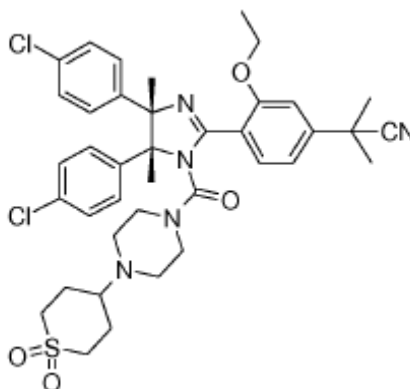




De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el 2-piperazin-1-il-etanol (Chemical Dynamics), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-LR: 662,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### 10 Ejemplo 22

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



A una solución agitada de la tetrahidrotiopiran-4-ona (5,30 g, 43,1 mmoles, Aldrich) en 50 ml de acetato de etilo se le añade por goteo el ácido peracético del 32% (24 g, 110 mmoles) a una velocidad tal que se evite el reflujo. Después de la adición se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra el sólido, obteniéndose la 1,1-dioxo-tetrahidro-tiopiran-4-ona en forma de sólido blanco (5,69 g, 89%).

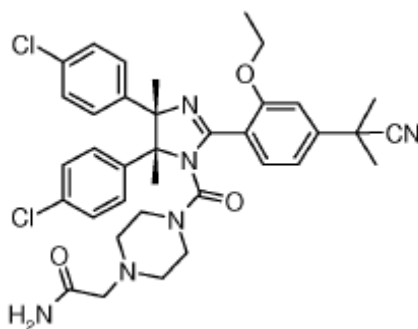
Se disuelve la tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (6 g, 40,5 mmoles) en 1,2-dicloroetano (250 ml) calentando para facilitar un poco la disolución. Una vez la temperatura a vuelto a la temperatura ambiente se añaden la 1-Boc-piperazina (7,62 g, 41 mmoles), el triacetoxiborhidruro sódico (17,01 g, 56,7 mmoles) y después el ácido acético glacial (2,4 g, 41 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se trata con agua y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 1,2-dicloroetano (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, formándose un sólido blanco. Se purifica el sólido blanco por cromatografía flash (aparato ISCO, gel de sílice, eluyendo con metanol del 2 al 7 % en acetato de etilo durante un período de 30 min), obteniéndose 4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (9,3 g, 69%). EM-LR: 334 [(M+H)<sup>+</sup>].

A una solución agitada del 4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (8,02 g, 25 mmoles) en metanol se le añaden a 45 °C 150 ml de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (100 mmoles, 25 ml, Aldrich). Se agita la mezcla a 45 °C durante 7 h hasta que la cromatografía de capa fina (5% metanol en acetato de etilo) indica que la reacción ha finalizado. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el diclorhidrato de la 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina en forma de sólido blanco (7,24 g, 99,5%). EM-LR: 218 [(M+H)<sup>+</sup>].

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-LR: 749,63 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 23

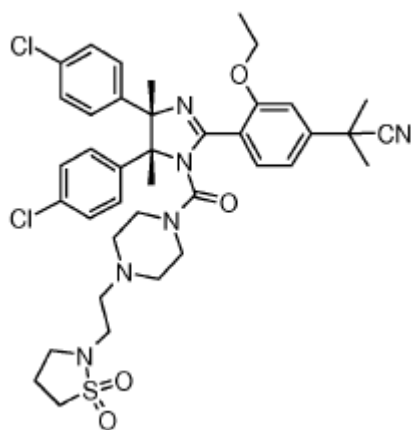
2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-LR: 675,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 24

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



A una solución agitada de la 1-Boc-4-(2-aminoetil)-piperazina (1,26 g, 6,8 mmoles, Aldrich) y la trietilamina (1 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente el cloruro de 3-cloropropilsulfonilo (0,68 ml, 6,94 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min a temperatura ambiente y se trata con agua. Se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos y se secan con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 4-[2-(3-cloropropano-1-sulfonilamino)-etil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. Se recoge en tetrahidrofurano (20 ml), se le añaden el carbonato de cesio (500 mg) y el yoduro sódico (80 mg) y se agita la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte sobre agua. Se extrae con acetato de etilo (3 x 15 ml), se reúnen los extractos y se

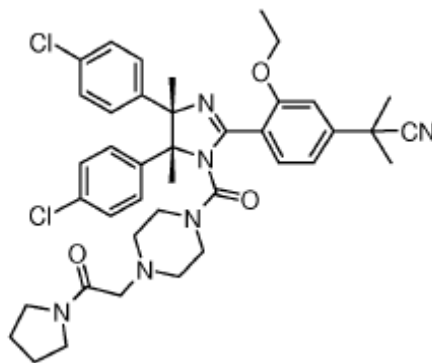
secan con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 2,01 g del 4-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido. EM-LR: 334 [(M+H)<sup>+</sup>].

5 Se trata el 4-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (2,01 g) con ácido trifluoracético al 30 % en diclorometano (10 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose 2,46 g del trifluoracetato de la 1-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina en forma de sólido. EM-LR: 234 [(M+H)<sup>+</sup>].

10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el trifluoracetato de la 1-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-LR: 765,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 25

20 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo

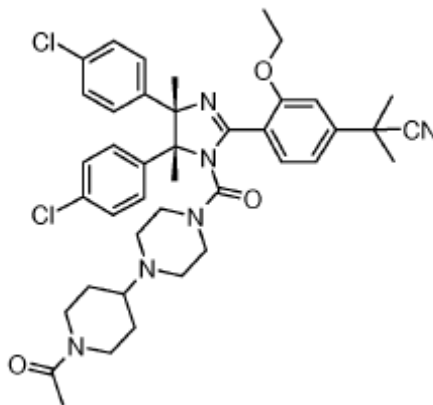


25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 20 % en dióxido de carbono). EM-LR: 729,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

30

#### Ejemplo 26

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



35

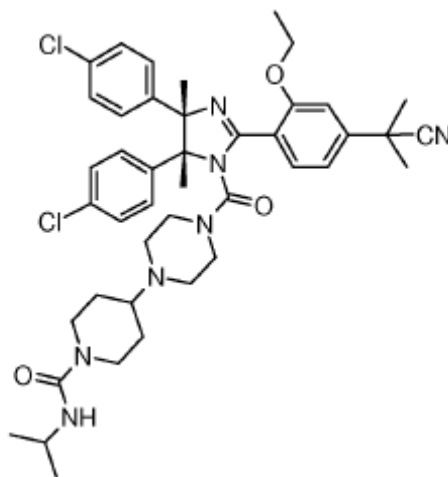
Se mezclan la N-tert-butoxicarbonil-piperazina (1,86 g, 10 mmoles, Lancaster), la N-Fmoc-4-oxo-piperidina (3,21 g, 10 mmoles, Aldrich) y el isopropóxido de titanio (IV) (3,72 ml, Aldrich) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade alcohol etílico (10 ml) y después el cianoborhidruro sódico (0,47 g, 7,48 mmoles, Aldrich) y se agita la mezcla durante una noche. Se añade agua (2 ml) y se filtra la mezcla. Se lava el sólido con alcohol etílico y se reúnen los líquidos filtrados. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía flash (aparato ISCO, gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano durante un período de 30 min), obteniéndose el 4-(1-Fmoc-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,02 g).

Se agita el 4-(1-Fmoc-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,3 g, 0,61 mmoles) con piperidina al 20 % en cloruro de metileno durante 40 min. Se concentra la mezcla a sequedad, obteniéndose el 4-piperidin-4-il-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. Después se disuelve en tetrahidrofurano (5 ml) y se le añaden la trietilamina (308 mg, 3,05 mmoles) y el anhídrido acético (86 mg, 0,9 mmoles), sucesivamente. Después se agita la mezcla reaccionante durante 2 h y se le añaden agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. Se disuelve en cloruro de metileno (7 ml), se enfría con un baño de hielo y se le añade el ácido trifluoroacético. Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min y se elimina el disolvente. Se tritura el residuo con éter de dietilo y se elimina el disolvente, obteniéndose el trifluoroacetato de la 1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etanona en forma de espuma ligeramente amarilla (151 mg, 76%). EM-LR: 212 [(M+H)<sup>+</sup>].

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el trifluoroacetato de la 1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etanona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-LR: 743,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 27

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



A una solución de 4-piperidin-4-il-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (108 mg, 0,4 mmoles, ejemplo 27) en diclorometano (2 ml) se le añade el isocianato de isopropilo. Se agita la mezcla durante 1 h y se trata con agua. Después de la separación acuosa con agua y diclorometano se secan las fases orgánicas con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 4-(1-isopropilcarbamoil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite viscoso.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 27 se trata el 4-(1-isopropilcarbamoil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo con ácido trifluoroacético, obteniéndose el trifluoroacetato de la isopropilamida del ácido 4-piperazin-1-il-piperidina-1-carboxílico en forma de sólido amarillo. EM-LR: 255 [(M+H)<sup>+</sup>].

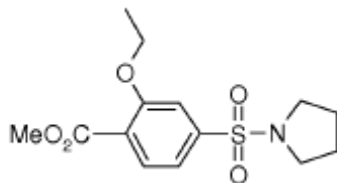
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxifenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el trifluoroacetato de la isopropilamida del ácido 4-piperazin-1-il-piperidina-1-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos

(Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-LR: 786,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

### Ejemplo 28

5

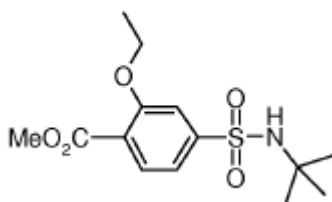
2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzoato de metilo



10 Se recoge el ácido 2-etoxi-4-tiol-benzoico (1,6 g, 8,08 mmoles, sintetizado con arreglo a Robertson, D. y col., J. Med. Chem. **28**, 717-727, 1985) en metanol (80 ml) y se enfría a 0 °C. Se añade lentamente el cloruro de tionilo (1,2 ml, 16,2 mmoles). Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Por evaporación de los disolventes se obtiene una mezcla de ésteres sulfuro y disulfuro de metilo (1,9 g, 100%) en forma de aceite amarillo, que se emplea sin más purificación. Se recoge esta mezcla de ésteres sulfuro y disulfuro en bruto en ácido acético y se enfría a 0 °C. Se añade una pequeña cantidad de tolueno a la mezcla reaccionante para impedir que se congele. Se hace burbujear gas cloro (Cl<sub>2</sub>) a través de la mezcla reaccionante hasta que la cromatografía de capa fina (acetato de etilo al 50 % en hexanos) indica que el material de partida se ha consumido. Se hace burbujear gas argón (Ar) a través de la mezcla reaccionante para eliminar el exceso de cloro. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad con vacío, obteniéndose el 4-clorosulfonil-2-etoxi-benzoato de metilo en un rendimiento cuantitativo. Se recoge en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y se enfría a 0 °C. Se añaden la trietilamina (8,5 ml, 62 mmoles) y la pirrolidina (2,7 ml, 32,3 mmoles). Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se lava la mezcla reaccionante con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 15 al 30 % en hexanos) se obtiene el 2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzoato de metilo. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]. 314,1057, hallado = 314,1056.

### Ejemplo 29

30 4-tert-butilsulfamoil-2-etoxi-benzoato de metilo

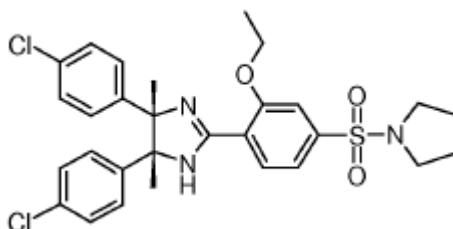


35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 29 se hace reaccionar el 4-clorosulfonil-2-etoxi-benzoato de metilo con la tert-butilamina, obteniéndose el 4-tert-butilsulfamoil-2-etoxi-benzoato de metilo.

### Ejemplo 30

40

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

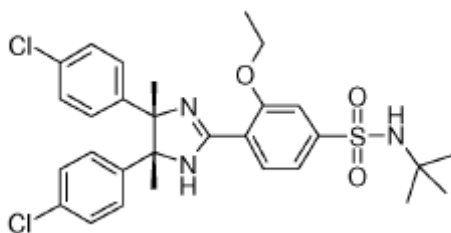


De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con el 2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{29}H_{32}N_3O_3SCl_2$   $[(M+H)^+]$  572,1536, hallado = 572,1534.

5

Ejemplo 31

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



10

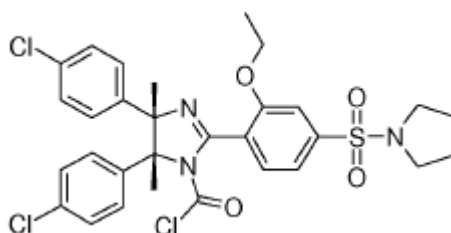
De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con el 4-tert-butilsulfamoil-2-etoxi-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{29}H_{34}N_3O_3SCl_2$   $[(M+H)^+]$  574,1693, hallado = 574,1589.

15

Ejemplo 32

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

20



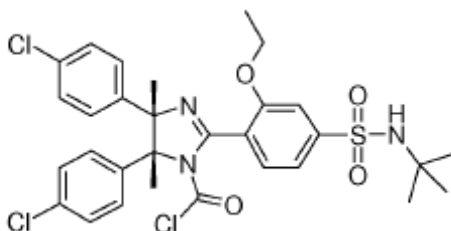
25

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 31) con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

Ejemplo 33

cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo

30

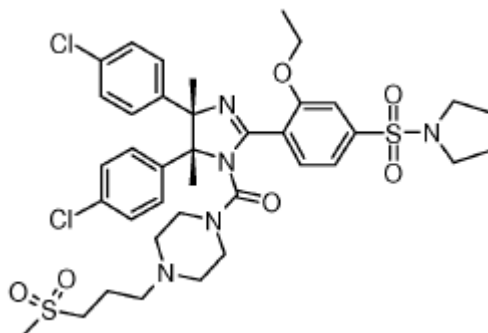


35

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar la rac-(4S\*,5R\*)-4-[(4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-tert-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida (ejemplo 32) con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

Ejemplo 34

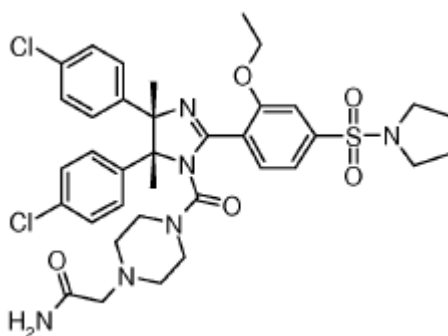
5  $\{(4S,5R)\text{-}4,5\text{-bis}\text{-}(4\text{-cloro-fenil})\text{-}2\text{-}[2\text{-etoxi-}4\text{-}(\text{pirrolidina-}1\text{-sulfonil})\text{-fenil}]\text{-}4,5\text{-dimetil-}4,5\text{-dihidro-imidazol-}1\text{-il}\}\text{-}[4\text{-}(3\text{-metanosulfonil-propil})\text{-piperazin-}1\text{-il}]\text{-metanona}$



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de  $\text{rac}\text{-}(4S^*,5R^*)\text{-}4,5\text{-bis}\text{-}(4\text{-cloro-fenil})\text{-}2\text{-}[2\text{-etoxi-}4\text{-}(\text{pirrolidina-}1\text{-sulfonil})\text{-fenil}]\text{-}4,5\text{-dimetil-}4,5\text{-dihidro-imidazol-}1\text{-carbonilo}$  con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}_2$   $[(M+H)^+]$  804,2418, hallado = 804,2413.

Ejemplo 35

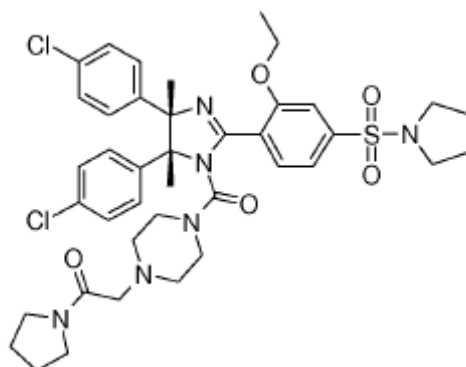
20  $2\text{-}(4\text{-}\{(4S,5R)\text{-}4,5\text{-bis}\text{-}(4\text{-cloro-fenil})\text{-}2\text{-}[2\text{-etoxi-}4\text{-}(\text{pirrolidina-}1\text{-sulfonil})\text{-fenil}]\text{-}4,5\text{-dimetil-}4,5\text{-dihidro-imidazol-}1\text{-carbonil}\}\text{-piperazin-}1\text{-il})\text{-acetamida}$



25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de  $\text{rac}\text{-}(4S^*,5R^*)\text{-}4,5\text{-bis}\text{-}(4\text{-cloro-fenil})\text{-}2\text{-}[2\text{-etoxi-}4\text{-}(\text{pirrolidina-}1\text{-sulfonil})\text{-fenil}]\text{-}4,5\text{-dimetil-}4,5\text{-dihidro-imidazol-}1\text{-carbonilo}$  con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 25 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_5\text{SCl}_2$   $[(M+H)^+]$  741,2387, hallado = 741,2379.

Ejemplo 36

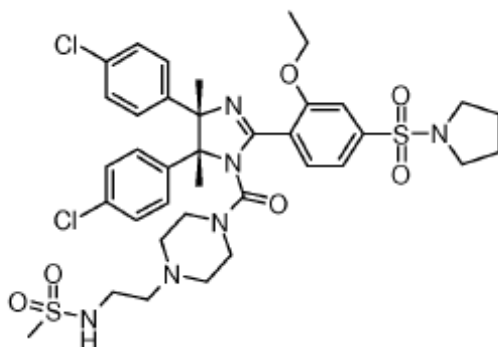
35  $2\text{-}(4\text{-}\{(4S,5R)\text{-}4,5\text{-bis}\text{-}(4\text{-cloro-fenil})\text{-}2\text{-}[2\text{-etoxi-}4\text{-}(\text{pirrolidina-}1\text{-sulfonil})\text{-fenil}]\text{-}4,5\text{-dimetil-}4,5\text{-dihidro-imidazol-}1\text{-carbonil}\}\text{-piperazin-}1\text{-il})\text{-}1\text{-pirrolidin-}1\text{-il-etanona}$



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 30% en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 795,2857, hallado = 795,2851.

#### 10 Ejemplo 37

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

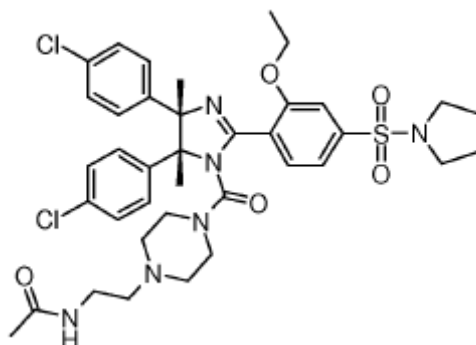


De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-metanosulfonamida (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 805,2370, hallado = 805,2372.

#### 25 Ejemplo 38

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

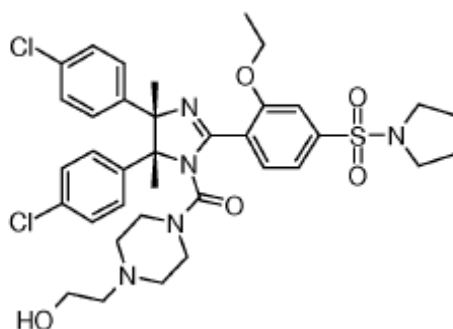




De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{46}N_6O_5SCl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 769,2700, hallado = 769,2697.

#### Ejemplo 39

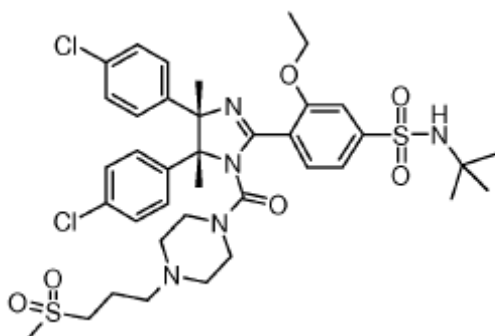
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el 2-piperazin-1-il-etanol (Chemical Dynamics), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{36}H_{43}N_5O_5SCl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 728,2435, hallado = 728,2431.

#### Ejemplo 40

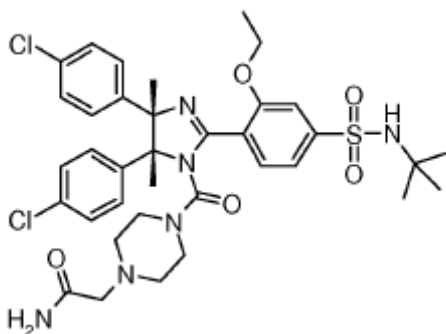
4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-y)-N-tert-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butilsulfamoil-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{49}N_5O_6S_2Cl_2 [(M+H)^+]$  806,2574, hallado = 806,2579.

#### Ejemplo 41

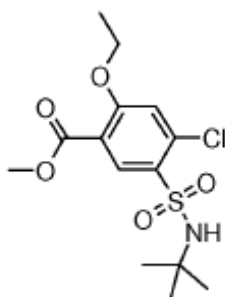
2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butilsulfamoil-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{36}H_{44}N_6O_5S_2Cl_2 [(M+H)^+]$  743,2544, hallado = 743,2538.

#### Ejemplo 42

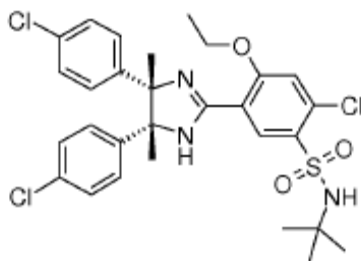
5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxibenzoato de metilo



Se disuelven el ácido 4-clorosalicílico (15 g, Aldrich, 87,5 mmoles) y el yoduro de etilo (35,7 g, 230 mmoles) en dimetilformamida (400 ml) y se enfría la solución a 0 °C (baño de hielo y acetona) con una buena agitación de paletas. Se añade en dos porciones el hidruro sódico (10,5 g, Aldrich, al 50% en aceite, 220 mmoles). Pasados 10 min se retira el baño de enfriamiento y se calienta lentamente la mezcla reaccionante a 30 °C, a continuación se incrementa el calentamiento hasta 50-60 °C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre agua-hielo y se extrae con diclorometano (3 x 500 ml). Se lava la fase orgánica con agua (2 x 500 ml), se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra a sequedad, obteniéndose el 4-cloro-2-etoxibenzoato de etilo. Se suspende el 4-cloro-2-etoxibenzoato de etilo (~18 g) en etanol (500 ml). Se trata este con hidróxido potásico (200 ml, solución 2 M) y se calienta a reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre ácido clorhídrico acuoso frío (300 ml, solución 3 M) y se extrae con diclorometano (3 x 500 ml). Se lava la fase de diclorometano con agua (500 ml), se seca con sulfato magnésico y se concentra a sequedad, obteniéndose el ácido 4-cloro-2-etoxi-benzoico en forma de sólido. Se añade en varias porciones a 0-10 °C y con agitación el ácido 4-cloro-2-etoxibenzoico (9,4 g, 47 mmoles) al ácido clorosulfónico frío (55 ml, Aldrich) y se calienta la solución resultante a ~60 °C durante 2 h. Se vierte la solución oscura resultante sobre hielo (800 g) y se le añaden 500 ml de diclorometano. Después de agitar durante 15 min, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 200 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas a su vez con salmuera, se reúnen, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran a temperatura ambiente. Por cristalización en éter/hexano se obtienen 3,4 g del ácido 4-cloro-5-clorosulfonil-2-etoxibenzoico. Se mantiene en ebullición a reflujo durante 4 h una solución del ácido 4-cloro-6-clorosulfonil-2-etoxibenzoico (1,0 g, 3,34 mmoles) y la tert-butil-amina (2,0 ml) en 20 ml de tetrahidrofurano y se concentra. Se acidifica el residuo acuoso, se extrae con éter, se lava el extracto con agua, salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por precipitación en éter y hexano se obtienen 0,8 g del ácido 5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxibenzoico en bruto. Se trata a temperatura ambiente el ácido 5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxibenzoico (0,8 g, 24 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano con diazometano (15 ml, ~2-3 M en éter, sintetizado a partir de la N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida, Aldrich) y se agita durante 0,5 h. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano), obteniéndose 0,45 g del 5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxibenzoato de metilo en forma de sólido.

#### Ejemplo 43

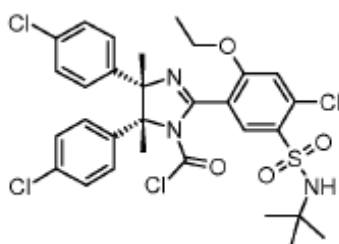
rac-(4S\*,5R\*)-5-[4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibenceno-sulfonamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) con el 5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxibenzoato de metilo (ejemplo 43) en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{29}H_{33}N_3O_3S_2Cl_3$  [(M+H)<sup>+</sup>] 608,1303, hallado = 608,1300.

#### Ejemplo 44

cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil--4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo

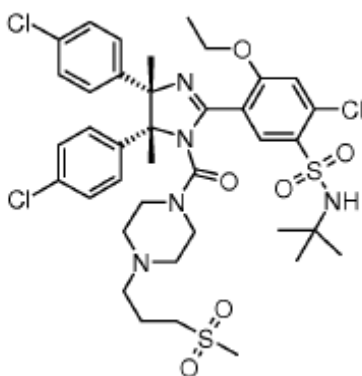


45

De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar la *rac*-(4*S*\*,5*R*\*)-5-[4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il]-*N*-*tert*-butil-2-cloro-4-etoxibenceno-sulfonamida (ejemplo 44) con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### 5 Ejemplo 45

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



10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se trata el cloruro de *rac*-(4*S*\*,5*R*\*)-2-(5-*tert*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (260 mg, 0,39 mmoles, ejemplo 45) y la trietilamina (350 mg, 3,34 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (110 mg, 0,39 mmoles, sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, *m/z*) calculado para el  $C_{38}H_{49}N_5O_6S_2Cl_3$  [(*M*+*H*)<sup>+</sup>] 840,2185, hallado = 840,2179

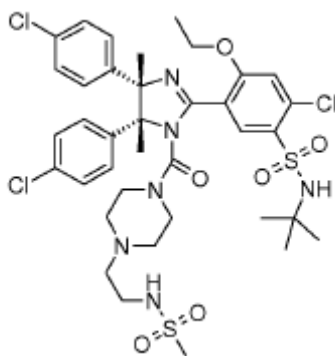
15

20

#### Ejemplo 46

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

25



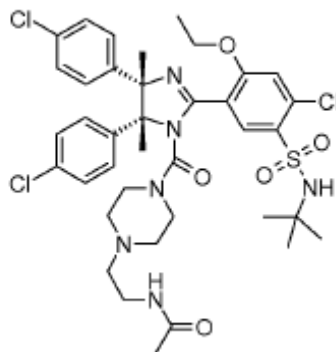
30

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de *rac*-(4*S*\*,5*R*\*)-2-(5-*tert*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con el diclorhidrato de la *N*-(2-piperazin-1-il-etil)-metanosulfonamida (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, *m/z*) calculado para el  $C_{37}H_{48}N_6O_6S_2Cl_3$  [(*M*+*H*)<sup>+</sup>] 841,2137, hallado = 841,2129.

35

#### Ejemplo 47

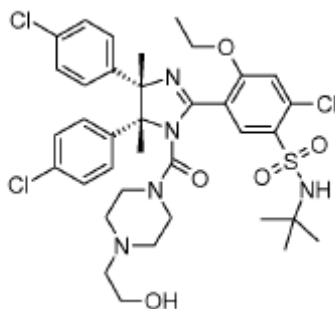
*N*-((4*S*,5*R*)-2-[4-[2-(5-*tert*-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]etil)acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con el diclorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 805,2460, hallado = 805,2467.

#### Ejemplo 48

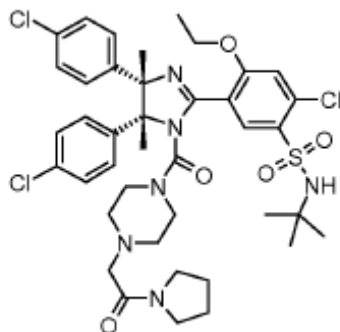
5-((4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con el 2-piperazin-1-il-etanol (Chemical Dynamics), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 764,2202, hallado = 764,2198.

#### Ejemplo 49

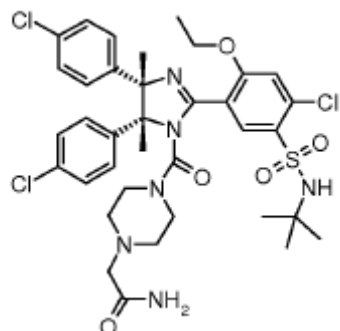
5-((4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OJ-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 15 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 831,2624, hallado = 831,2625.

10 Ejemplo 50

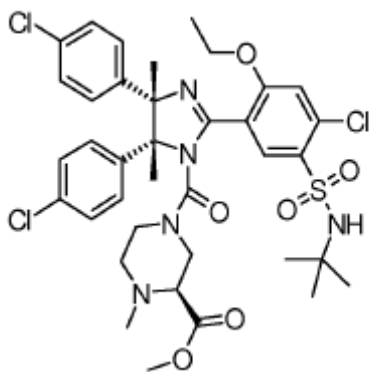
2-{4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de acetonitrilo y etanol al 25 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 777,2154, hallado = 777,2146.

25 Ejemplo 51

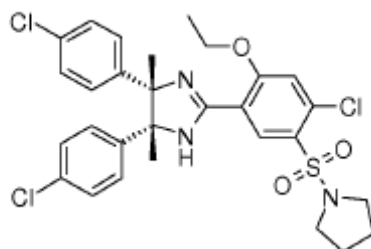
(S)-4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-1-metilpiperazina-2-carboxilato de metilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 45) con el (S)-1-metil-piperazina-2-carboxilato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>SCl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 792,2151, hallado = 792,2148.

#### 10 Ejemplo 52

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

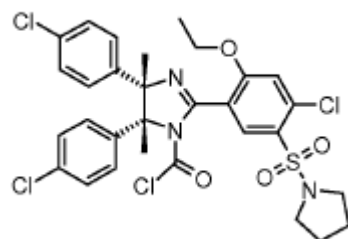


De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) con el 4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoato de metilo (sintetizado de manera similar a la descrita en el ejemplo 43) en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SCl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 608,1303, hallado = 608,1300.

#### 20 Ejemplo 53

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

25



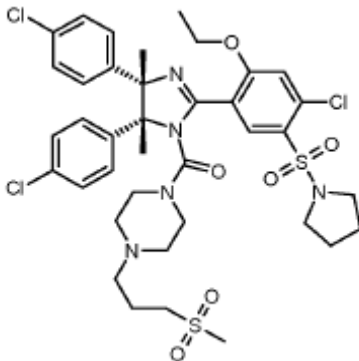
De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 53) con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

30

Ejemplo 54

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

5



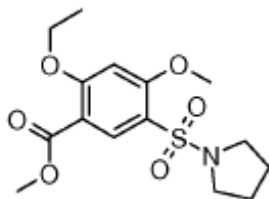
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 54) con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 838,2028, hallado = 838,2025.

10

15

Ejemplo 55

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



20

Se disuelven el ácido 4-metoxisalicílico (10 g, 59 mmoles, Aldrich) y el yoduro de etilo (23,2 g, 150 mmoles, Aldrich) en dimetilformamida (300 ml) y se enfría la solución a 0 °C (baño de hielo) con buena agitación de paletas. Se añade en dos porciones el hidruro sódico (6,2 g, 130 mmoles, al 50 % en aceite mineral, Aldrich). Pasados 10 min se retira el baño de hielo y se calienta lentamente la mezcla reaccionante a 30 °C, a continuación se aplica un calentamiento para elevar la temperatura a 50-60 °C. Pasadas 2 h se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con diclorometano (2 x 500 ml). Se lava la fase orgánica con agua (2 x 500 ml), salmuera y se seca con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose el 2-etoxi-4-metoxibenzoato de etilo. Se suspende el 2-etoxi-4-metoxibenzoato de etilo (13 g, 58 mmoles) en etanol (150 ml). Se trata con hidróxido potásico (40 ml, ~4 M) y se calienta a reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre ácido clorhídrico acuoso frío (300 ml, 2 M) y se extrae con diclorometano (3 x 200 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera y se secan con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose el ácido 2-etoxi-4-metoxibenzoico (9,5 g, sólido blanco). Se añade en porciones con agitación entre -3 y 0 °C (baño de hielo y acetona) durante 15 min el ácido 2-etoxi-4-metoxibenzoico (9,5 g, 48,5 mmoles) sobre ácido clorosulfónico frío (60 ml, Aldrich), se calienta lentamente a temperatura ambiente y después se calienta a 60-65 °C durante 40 min. Se vierte cuidadosamente y con agitación la solución oscura resultante sobre un gran exceso de hielo y después se le añaden 500 ml de diclorometano. Después de agitar durante 15 min se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 250 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera y se secan con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado hasta un volumen pequeño. Se tritura con éter/hexano y se filtra, obteniéndose el ácido 5-clorosulfonyl-2-etoxi-4-metoxibenzoico en forma de sólido incoloro (13,4 g, 94%). Se enfría a 5 °C una solución del ácido 5-clorosulfonyl-2-etoxi-4-metoxibenzoico (13 g, 44 mmoles) en tetrahidrofurano, se trata con un exceso de una solución de diazometano en éter (preparada a partir de la N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida, Aldrich) y se agita durante 10 min. Se eliminan el disolvente y el exceso de diazometano en el evaporador rotatorio. Se disuelve el residuo resultante en diclorometano, se filtra a través de un cartucho de gel de sílice y se concentra. Se trituran los sólidos con éter/hexano, obteniéndose 13 g del 5-

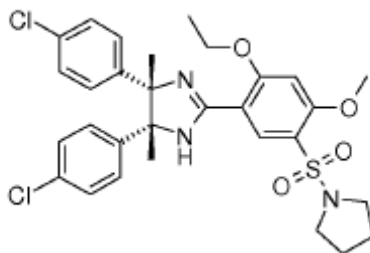
45



clorosulfonil-2-etoxi-4-metoxi-benzoato de metilo en forma de sólido incoloro. De manera similar al método descrito en el ejemplo 33 se hace reaccionar el 5-clorosulfonil-2-etoxi-4-metoxi-benzoato de metilo con la pirrolidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### 5 Ejemplo 56

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



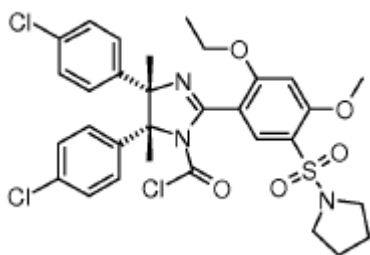
10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con el 2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoato de metilo en presencia de trimetaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-LR: 602 (M+<sup>H</sup>).

15

#### Ejemplo 57

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



20

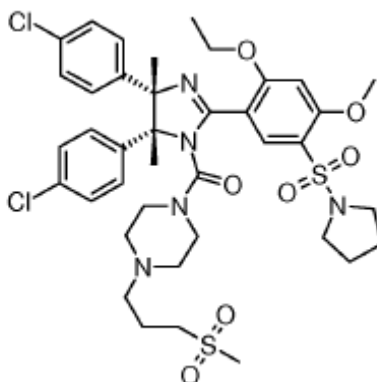
De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

25

#### Ejemplo 58

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

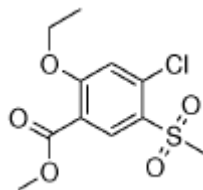
30



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 834,2523, hallado = 834,2524.

#### Ejemplo 59

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

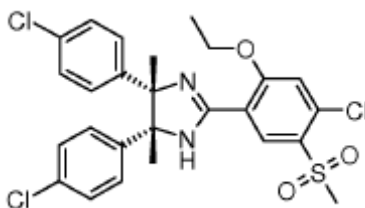


Se trata a 70-75 °C una solución de bicarbonato sódico (5,0 g, 60 mmoles) y sulfito sódico (2,4 g, 19 mmoles) en agua (25 ml) con el ácido 4-cloro-5-clorosulfonyl-2-etoxi-benzoico (6,2 g, 21 mmoles, ejemplo 43) en porciones con arreglo al proceso descrito por Imamura, S. y col. (Bioorg. Med. Chem. 13, 397-416, 2005). Después de 1 h a 75 °C se añade con cuidado en tres porciones el ácido cloroacético (3,0 g, 32 mmoles) y después una solución acuosa de hidróxido sódico (1,28 g, 32 mmoles/4 ml de agua) y se agita a 100 °C durante 16 h. Se enfría y se vierte sobre ácido clorhídrico 2N (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2x). Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran a temperatura ambiente hasta un volumen pequeño. Se tritura con éter y se filtra, obteniéndose el 4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonyl-benzoato de metilo en forma de sólido incoloro (5,2 g, 89%).

Se enfría a 5 °C una solución del ácido 4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonylbenzoico (2,5 g, 9,0 mmoles) en tetrahidrofurano, se trata con un exceso de diazometano en una solución en éter (preparada a partir de la N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida, Aldrich) y se agita durante 10 min. Se eliminan el disolvente y el exceso de diazometano en el evaporador rotatorio. Se disuelve el residuo resultante en diclorometano, se filtra a través de un cartucho de gel de sílice y se concentra. Se trituran los sólidos con éter/hexano, obteniéndose el 4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonyl-benzoato de metilo (2,1 g, sólidos incoloros).

#### Ejemplo 60

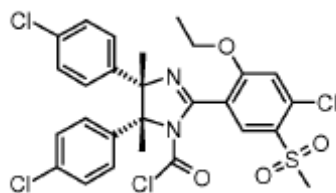
rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol



De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonyl-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 551,0724, hallado = 551,0721.

#### Ejemplo 61

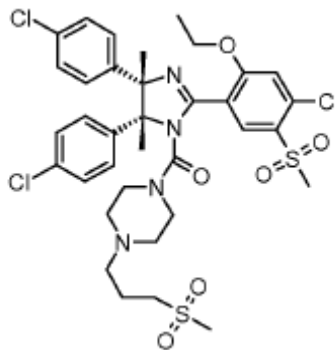
cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonilfenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 62

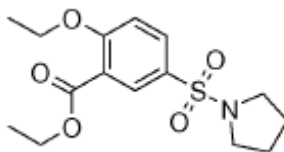
[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de 2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonilfenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonilpropil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 783,1606, hallado = 783,1596.

#### Ejemplo 63

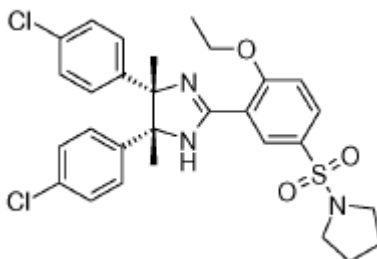
2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoato de etilo



Se trata una solución del ácido 5-clorosulfonil-2-hidroxibenzoico (0,52 g, 2,0 mmoles, Matrix Scientific) en tetrahidrofurano (10 ml) con pirrolidina (1,5 g, 21 mmoles) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 2 h. Se enfría y se vierte sobre ácido clorhídrico acuoso diluido y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, formándose un sólido. Este se tritura con éter, obteniéndose el ácido 2-hidroxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoico en forma de sólido, que se convierte en el 2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)benzoato de etilo de manera similar al método descrito en el ejemplo 33.

#### Ejemplo 64

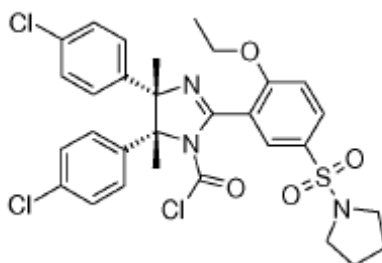
rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol



De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con el 2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonyl)benzoato de etilo en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 65

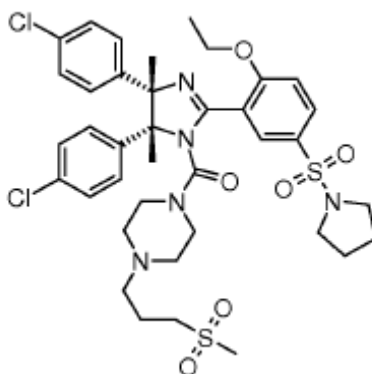
cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonyl)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonyl)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 66

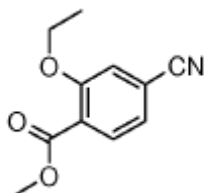
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonyl)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonylpropil)-piperazin-1-il]metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonyl)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonylpropil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 804,2418, hallado = 804,2413

Ejemplo 67

4-ciano-2-etoxibenzoato de metilo



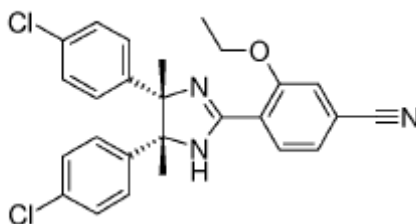
5 Se suspende el ácido 2-etoxi-4-nitrobenzoico (20 g, 94 mmoles, Aldrich) en etanol (170 ml) y se mezcla con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml). Mientras se agita con rapidez se le añade en porciones hierro en polvo (13,3 g, 239 mmoles). Se eleva la temperatura a 80 °C durante 1 h. Se enfría la suspensión, se filtra a través de Celite y se lava la torta con diclorometano (150 ml). Se diluye el líquido filtrado con diclorometano, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se tritura el sólido marrón con diclorometano y se filtra, obteniéndose 15 g del ácido 4-amino-2-etoxibenzoico (88%).

10 Se agita bien una suspensión del ácido 4-amino-2-etoxibenzoico (20 g, 110 mmoles) en ácido clorhídrico 2N (200 ml) enfriando con un baño de hielo. Se le añade el nitrito sódico (7,68 g, 111 mmoles) en 22 ml de agua. Se agita durante 5 min, se le añade carbonato sódico sólido para ajustar el pH a 9-10. Por separado se añade lentamente a 0-5 °C el cloruro de cobre (14,2 g, 143 mmoles) en 200 ml de agua y se agita durante 2 h. Se añade lentamente la solución fría del nitrito a la solución del cianuro y se agita a 0-5 °C durante 15 min, después a 25 °C durante 2 h. Se filtra y se ajusta el pH de la solución acuosa a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae con acetato de etilo (4 L). Se lavan los extractos orgánicos con salmuera y se secan con sulfato magnésico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 19 g del ácido 4-ciano-2-etoxibenzoico en bruto.

20 Se disuelve el ácido 4-ciano-2-etoxibenzoico en bruto (19 g) en una mezcla de benceno (446 ml) y metanol (111 ml). Se añade lentamente a 0 °C el (trimetilsilil)diazometano (76 ml, 2,0 M en éter, Aldrich) y después a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25 % en hexano), obteniéndose el 4-ciano-2-etoxibenzoato de metilo en forma de sólido (15,5 g, 74%).

Ejemplo 68

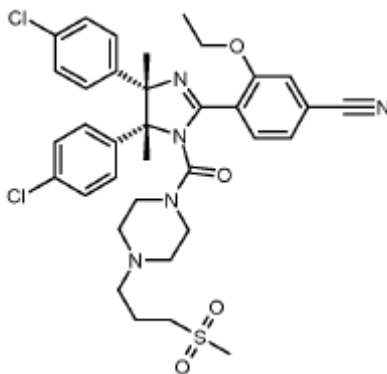
30 rac-4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-benzonitrilo



35 En tolueno seco (6 ml) se deposita el trimetilaluminio (0,7 ml, 0,14 mmoles, 2,0 M en tolueno, Aldrich). Se añade a 0 °C durante 10 min la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-butano-2,3-diamina (0,28 g, 0,091 mmoles) en tolueno (7 ml). Se calienta a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade el 4-ciano-2-etoxibenzoato de metilo (0,34 g, 0,166 mmoles) en suspensión en tolueno (6 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se le añaden 3 ml de la sal de Rochelle (tartrato sódico-potásico) y se agita durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y se agita durante 10 min. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por purificación del residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 20 al 50 % en hexano) se obtienen 250 mg del compuesto epigrafiado.

Ejemplo 69

45 4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxibenzonitrilo

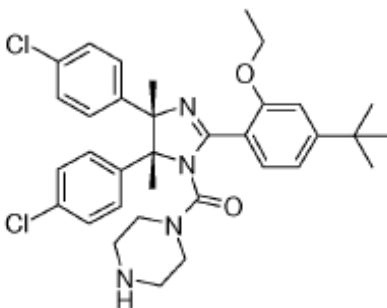


Se enfría a 0 °C una solución del rac-4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-benzonitrilo (190 mg, 0,31 mmoles) en diclorometano y se trata con fosgeno (2,5 ml, 0,47 mmoles, 1,9 M en tolueno) y trietilamina (0,66 g, 0,65 mmoles). Después de 1 h, se añaden a la mezcla reaccionante las mismas cantidades de fosgeno y trietilamina. Después de 1 h más a 0 °C se purifica la mezcla reaccionante por separación en agua-hielo y diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra, formándose un aceite. Este se purifica a través de un cartucho corto de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano), obteniéndose el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciano-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo.

Se trata a 0 °C durante 0,5 h una solución del cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciano-2-etoxifenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (~175 mg, 0,26 mmoles) en diclorometano (10 ml) y la trietilamina (0,35 g, 3,34 mmoles) con la 1-(3-metanosulfonylpropil)piperazina (0,11 g, 0,39 mmoles, obtenida del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996). Se lava la mezcla reaccionante con agua fría, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra, formándose un sólido. Por trituración con éter y filtración se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 696,2173, hallado = 696,2167.

#### Ejemplo 70

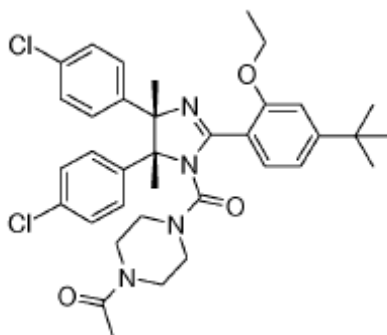
[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con la piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 607,2601, hallado = 607,2603.

#### Ejemplo 71

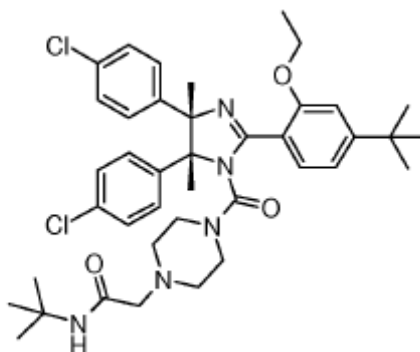
1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con la 1-acetil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-LR: 649,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 72

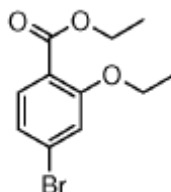
10 N-tert-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 4) con la N-tert-butil-2-piperazin-1-il-acetamida (Enamina-BB), obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 73

20 4-bromo-2-etoxi-benzoato de etilo

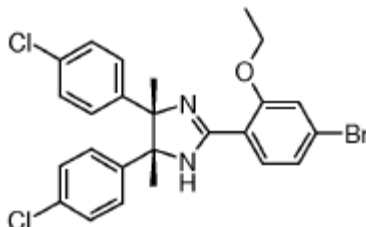


25 Se corta el sodio (1,815 g, 78,9 mmoles, Aldrich) en pedazos pequeños y se añade al etanol (100 ml). Una vez se han disuelto todas las piezas se añade la solución transparente a una solución de 4-bromo-2-fluor-benzoato de etilo (13 g, 52,6 mmoles) en etanol (20 ml) enfriada a 0 °C. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se recoge el residuo en agua y acetato de etilo al 20 % en hexano. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico, con salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío.

30 Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash (120 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 10 al 15 % en hexano) se obtiene el 4-bromo-2-etoxi-benzoato de etilo en forma de sólido blanco (11,020 g, 77%).

Ejemplo 74

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



5

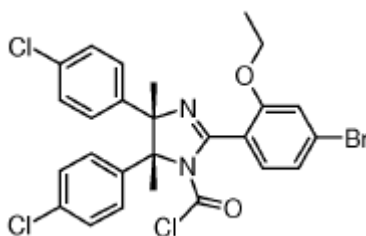
A una solución de la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (3 g, ejemplo 1) en tolueno enfriada a 0 °C se le añade por goteo una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (5,33 ml, 10,66 mmoles). Después de la adición se agita la mezcla a 0 °C durante 15 min y se retira el baño de hielo. Pasados 30 min se calienta la mezcla a 80-100 °C durante unos 30 min y después se enfría lentamente a temperatura ambiente. Se añade a temperatura ambiente una solución del 4-bromo-2-etoxi-benzoato de etilo (3,18 g, 11,64 mmoles) en tolueno (10 ml) y se calienta la mezcla reaccionante amarilla a reflujo durante 48 h. Se enfría a temperatura ambiente y se le añaden una solución 1 M de la sal de Rochelle (~20 ml) y acetato de etilo (~50 ml). Se agita vigorosamente la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 3 h. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (1 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 20 ml), con salmuera (1 x 20 ml) y se secan con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash (120 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 5 al 10%, 20%, 40% y después al 80% en hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (3,25 g, 65%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OCl<sub>2</sub>Br [(M+H)<sup>+</sup>] 517,0444, hallado = 517,0443.

20

Ejemplo 75

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

25



30

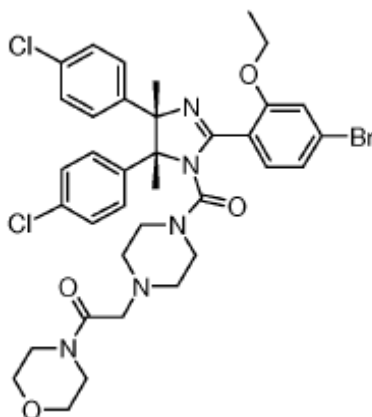
De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

Ejemplo 76

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

35

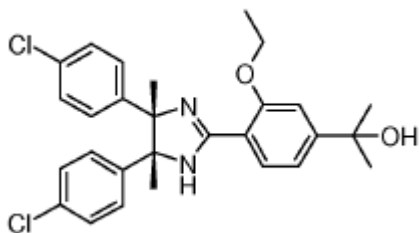




De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Br [(M+H)<sup>+</sup>] 756,1714, hallado = 756,1720.

#### Ejemplo 77

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

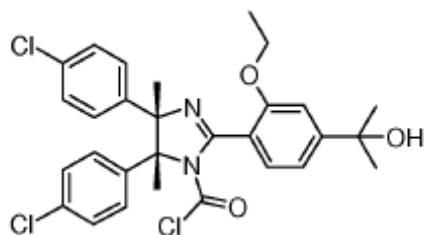


A una solución de n-butil-litio (11,6 ml, 28,95 mmoles, 2,5 M solución en hexano, Aldrich) en tetrahydrofurano (50 ml) se le añaden por goteo a -78 °C una solución del rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol (1,5 g, 2,894 mmoles, ejemplo 74) en tetrahydrofurano (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante marrón a -78 °C durante 15 min y después se le añade por goteo la acetona (2,12 ml, 28,94 mmoles). Al final de la adición el color vira al amarillo. Se agita la mezcla reaccionante a -78 °C durante 30 min y después se trata con agua. Se retira el baño de hielo para dejar que la mezcla reaccionante se caliente a temperatura ambiente. Se separa la mezcla reaccionante con agua y acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera y se secan con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado, formándose un residuo amarillo. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash (120 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 100% y con metanol del 2 al 5% en acetato de etilo), se obtiene el compuesto epigrafiado (702 mg, 49%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 497,1757, hallado = 497,1758.

Se obtiene también una pequeña cantidad del producto secundario, el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol, (187 mg, 15%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 439,1339, hallado = 439,1339.

#### Ejemplo 78

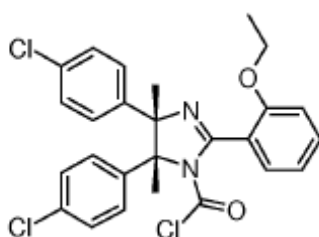
cloruro del rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-2-{4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-propan-2-ol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 79

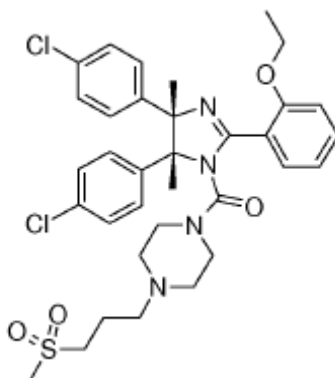
cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxifenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 80

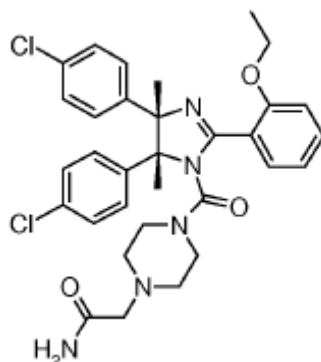
[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxifenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 25 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 671,2220, hallado = 671,2218.

#### Ejemplo 81

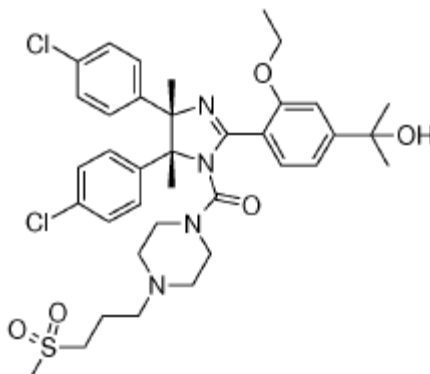
2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxifenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 608,2190, hallado = 608,2190.

#### 10 Ejemplo 82

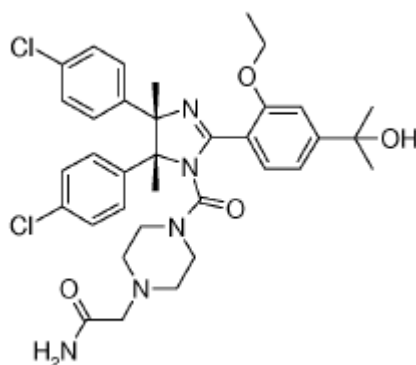
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 729,2639, hallado = 729,2634.

#### 25 Ejemplo 83

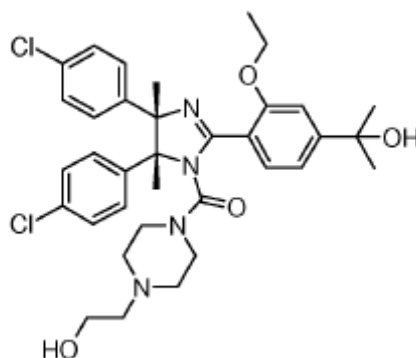
2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-acetamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 45 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 666,2609, hallado = 666,2606.

#### Ejemplo 84

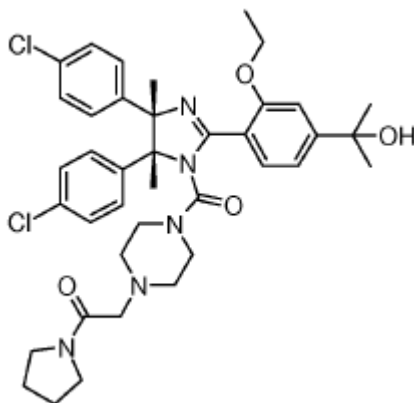
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el 2-piperazin-1-il-etanol (Chemical Dynamics), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 653,2656, hallado = 653,2657.

#### Ejemplo 85

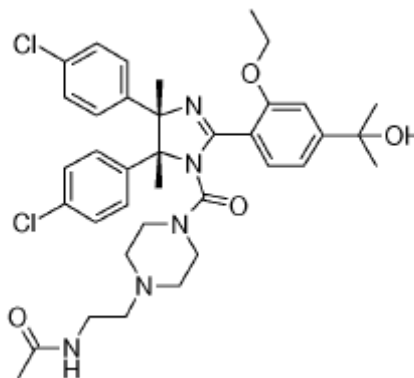
2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 720,3078, hallado = 720,3072.

#### 10 Ejemplo 86

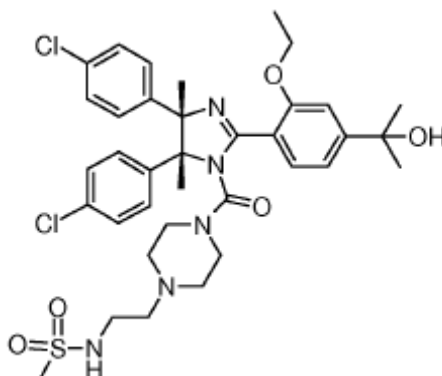
N-[2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-etil]-acetamida



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 694,2922, hallado = 694,2918.

#### 25 Ejemplo 87

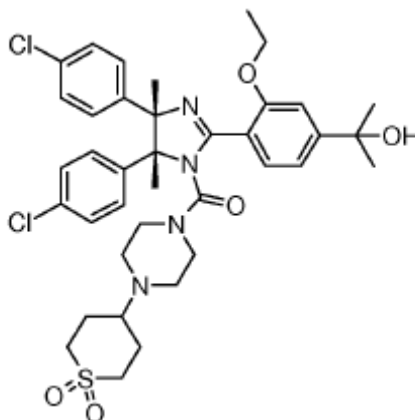
N-[2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la N-(2-piperazin-1-il-etil)-metanosulfonamida (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 730,2591, hallado = 730,2585.

#### Ejemplo 88

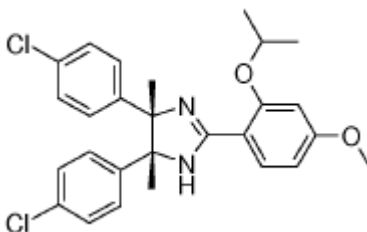
{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(1,1-dioxotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina (ejemplo 22), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 741,2639, hallado = 741,2637.

#### Ejemplo 89

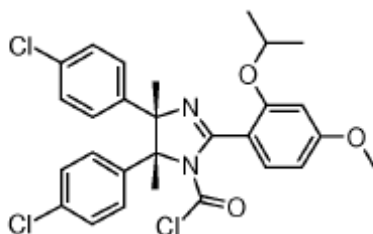
rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con el 2-isopropoxi-4-metoxibenzoato de metilo (sintetizado de manera similar al método descrito en el ejemplo 56) en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{29}H_{34}N_3O_3SCl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 574,1693, hallado = 574,1589.

#### Ejemplo 90

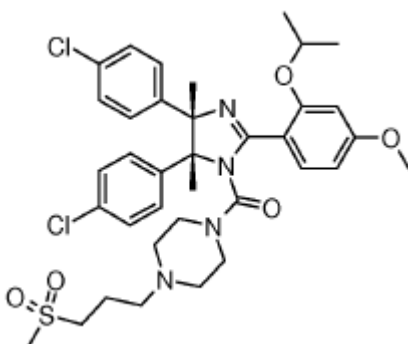
- 10 cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 91

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

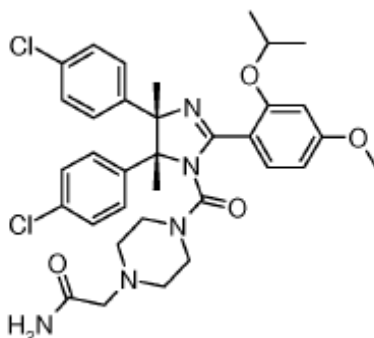


- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{36}H_{45}N_4O_5SCl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 715,2482, hallado = 715,2485.

30

#### Ejemplo 92

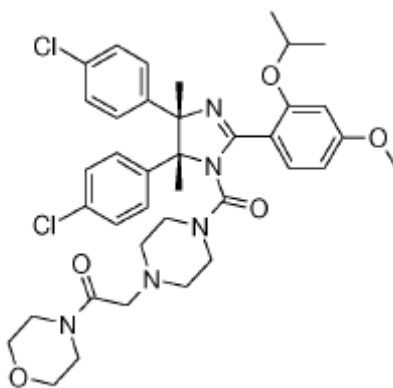
rac-2-[4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{34}H_{40}N_5O_4Cl_2 [(M+H)^+]$  652,2452, hallado = 652,2451.

#### Ejemplo 93

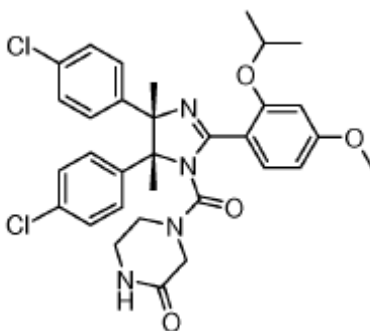
- 10 rac-2-[4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{46}N_5O_5Cl_2 [(M+H)^+]$  722,2871, hallado = 722,2874.

#### Ejemplo 94

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



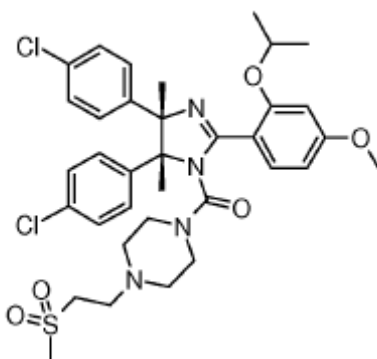


De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 2-piperazinona (Avocado Organics), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 609,2030, hallado = 609,2025.

5

#### Ejemplo 95

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



10

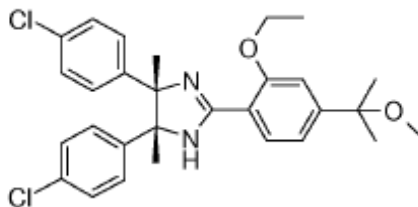
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-(2-metanosulfoniletil)-piperazina (obtenida del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 701,2326, hallado = 701,2325.

15

#### Ejemplo 96

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

20



25

A una solución del 1-bromo-3-etoxi-benceno (20 g, 99,473 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) enfriada a -78 °C se le añade una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (39,8 ml, 99,473 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a -78 °C durante 5 min y después se le añade la acetona (43,8 ml, 596,838 mmoles). Pasados 30 min a -78 °C se retira el baño de hielo y se añade una solución saturada de cloruro amónico para interrumpir la reacción. Se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (1 x 50 ml) y se secan con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 15 al 25% en hexano) se obtiene el 2-(3-etoxi-fenil)-propan-2-ol en forma de aceite transparente (10,930 g, 61 %).

30

Se lava dos veces el hidruro sódico (3,261 g, 81,54 mmoles, al 60% en aceite mineral, Aldrich) con hexano y se le añade el tetrahidrofurano (60 ml). A esta suspensión se le añade el 2-(3-etoxi-fenil)-propan-2-ol (4,9 g, 27,18 mmoles). Se agita la mezcla a 45 °C durante 1,5 h hasta que remite el burbujeo. Se enfría a 0 °C y se añade el yodometano (5,08 ml, 81,54 mmoles, Aldrich). Después de 4 h de agitación a temperatura ambiente se añade otra porción de yodometano (5,08 ml, 81,54 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 d y se trata a 0 °C con una solución fría de cloruro amónico al 20%. Se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 1 l). Se lavan los extractos orgánicos con salmuera y se secan con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 1-etoxi-3-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno (5,15 g, 97%).

40

A una solución del 1-etoxi-3-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno (5,15 g, 26,51 mmoles) en acetonitrilo (60 ml) se le añaden la N-yodosuccinimida (8,349 g, 37,11 mmoles) y el ácido trifluoroacético (1,02 ml, 13,26 mmoles). Se agita la

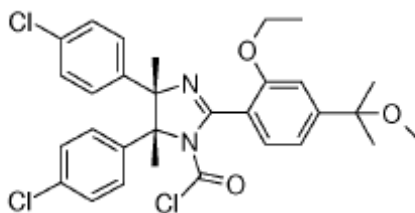
mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después se concentra con vacío y se recoge el residuo en acetato de etilo. Después de lavar con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 9,39 g del 2-etoxi-1-yodo-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno en forma de aceite ligeramente marrón.

Se añade la diisopropiletilamina (10,15 ml, 58,10 mmoles) a una solución del 2-etoxi-1-yodo-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno (9,3 g, 29,05 mmoles) en metanol (60 ml). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 30 min y se le añade acetato de paladio (II) (653 mg, 2,91 mmoles). Se hace burbujear monóxido de carbono varias veces a través de la mezcla reaccionante y después se agita a 60 °C durante 18 h con presión de monóxido de carbono (40 psi). Se concentra la mezcla reaccionante y se recoge el residuo en acetato de etilo. Se lava con agua, salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 10 al 30% en hexano durante 30 min) se obtiene el 2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benzoato de metilo (2,81 g).

De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con el 2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benzoato de metilo en presencia del trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 97

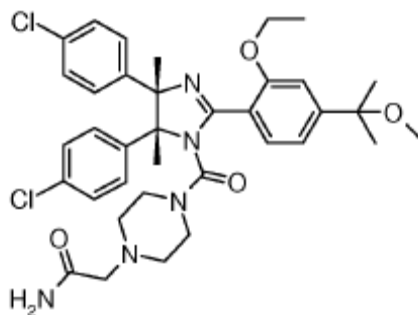
cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 98

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

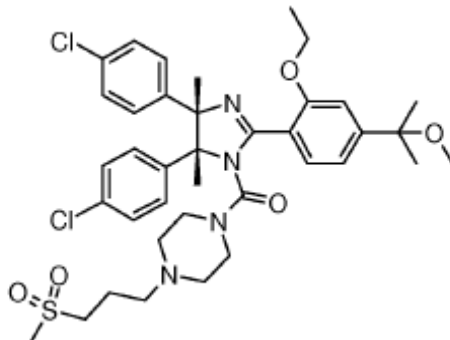


De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 680,2765, hallado = 680,2767.

Ejemplo 99

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

5



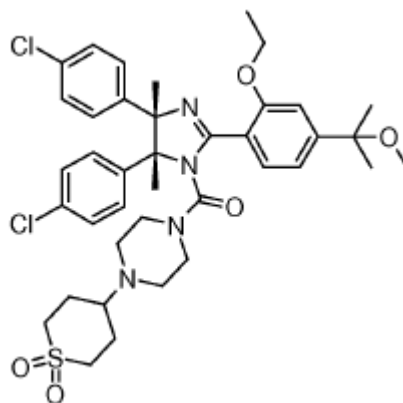
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de 4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonilpropil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{49}N_4O_5SCl_2 [(M+H)^+]$  743,2795, hallado = 743,2795.

15

Ejemplo 100

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

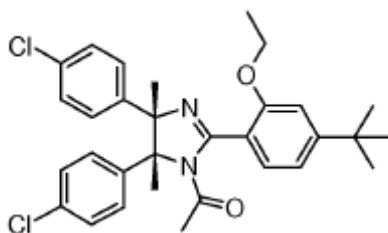
20



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de 4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina (ejemplo 22), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35°C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{39}H_{49}N_4O_5SCl_2 [(M+H)^+]$  755,2795, hallado = 755,2792.

30 Ejemplo 101

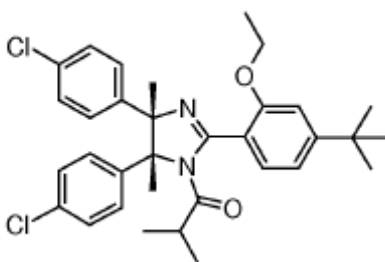
rac-1-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-etanona



5 A una solución de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol (70 mg, 0,13 mmoles, ejemplo 2) y la trietilamina (92  $\mu$ l, 0,65 mmoles) en cloruro de metileno (3 ml) se le añade el cloruro de acetilo (59  $\mu$ l, Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y después se concentra. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash (12 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 5 al 30% en hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado (56,1 mg, 80%). EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{31}H_{34}N_2O_2Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 537,2070, hallado = 537,2068.

10 Ejemplo 102

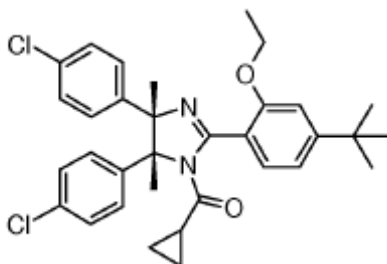
1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-2-metilpropan-1-ona



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el cloruro de isobutirilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{33}H_{37}N_2O_2Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 565,2383, hallado = 565,2384.

20 Ejemplo 103

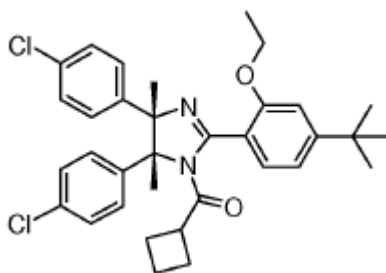
[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclopropil-metanona



25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el cloruro de ciclopropanocarbonilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{33}H_{37}N_2O_2Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 563,2227, hallado = 563,2224.

30 Ejemplo 104

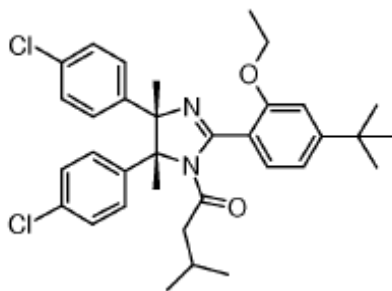
[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclobutilmetanona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el cloruro de ciclobutanocarbonilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 577,2383, hallado = 577,2382.

#### Ejemplo 105

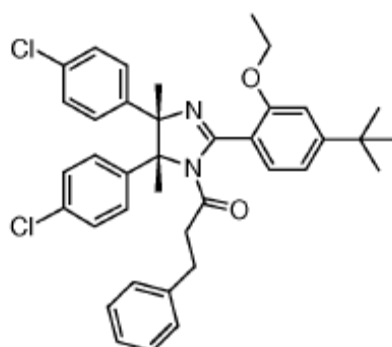
- 10 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-metil-butan-1-ona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el cloruro de 3-metil-butirilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 579,2540, hallado = 579,2543.

#### Ejemplo 106

- 20 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-3-fenilpropan-1-ona

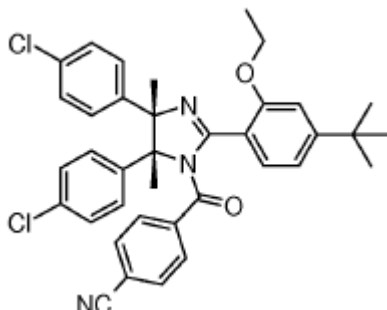


- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el cloruro de 3-fenil-propionilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 627,2540, hallado = 627,2541.

30

Ejemplo 107

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



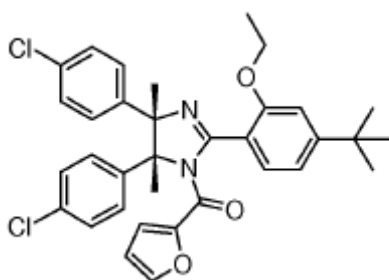
5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el cloruro de 4-ciano-benzoílo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 624,2179, hallado = 624,2177.

10

Ejemplo 108

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



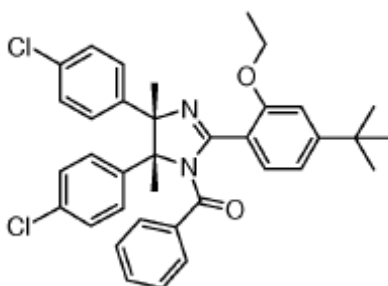
15

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el cloruro de furano-2-carbonilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 589,2019, hallado = 589,2017.

20

Ejemplo 109

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



25

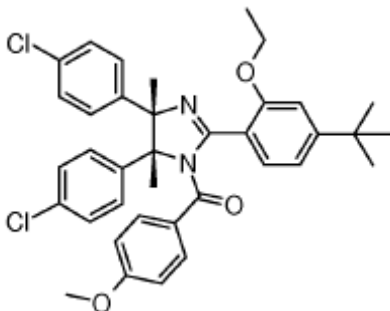
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el cloruro de benzoílo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 599,2227, hallado = 599,2223.

Ejemplo 110

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

30

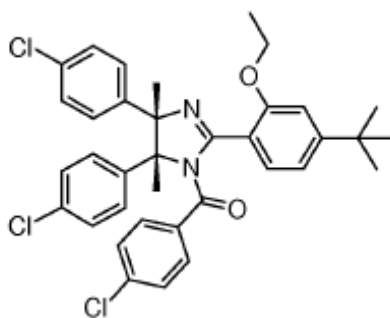
fenil)-metanona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el cloruro de 4-metoxibenzoílo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 629,2332, hallado = 629,2337.

Ejemplo 111

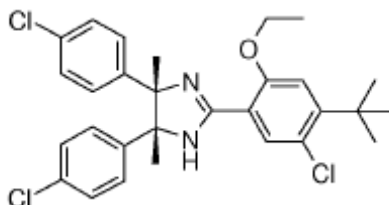
- 10 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-cloro-fenil)-metanona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el cloruro de 4-clorobenzoílo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 633,1837, hallado = 633,1838.

Ejemplo 112

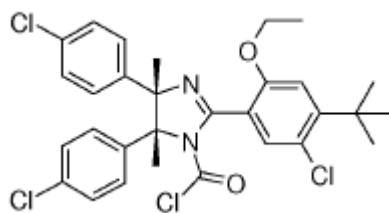
- 20 rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol



- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con el 4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-benzoato de metilo (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996) en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

Ejemplo 113

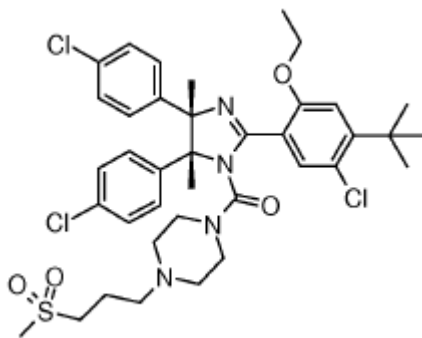
- 30 cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 114

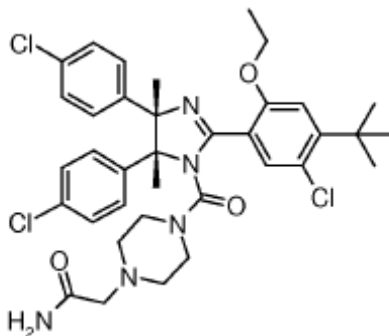
[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose la rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona racémica. Por separación quiral de los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25 % en dióxido de carbono) se obtiene el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{48}N_4O_4SCl_3$  [(M+H)<sup>+</sup>] 761,2457, hallado = 761,2460.

#### Ejemplo 115

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



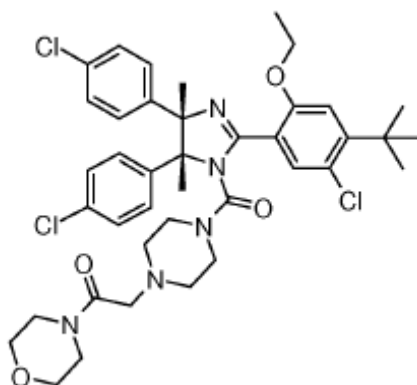
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose la 2-rac-{4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida racémica. Por separación quiral de los



enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25 % en dióxido de carbono) se obtiene el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{36}H_{43}N_5O_3Cl_3$  [(M+H)<sup>+</sup>] 698,2426, hallado = 698,2431.

#### 5 Ejemplo 116

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



10

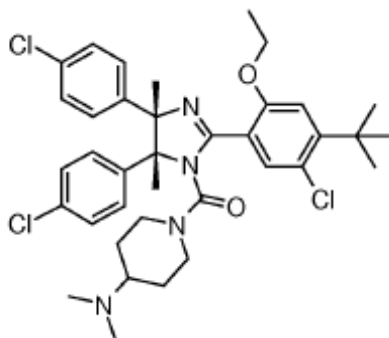
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-iletanona (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{40}H_{49}N_5O_4Cl_3$  [(M+H)<sup>+</sup>] 768,2845, hallado = 768,2845.

15

#### Ejemplo 117

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

20



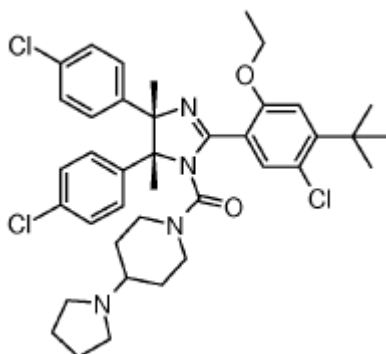
25

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con la dimetil-piperidin-4-il-amina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{37}H_{46}N_4O_2Cl_3$  [(M+H)<sup>+</sup>] 683,2681, hallado = 683,2681.

#### Ejemplo 118

30

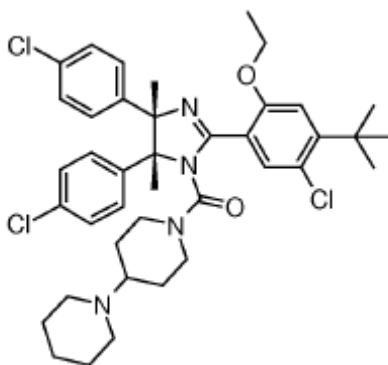
rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con la 4-pirrolidin-1-il-piperidina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 709,2838, hallado = 709,2836.

#### Ejemplo 119

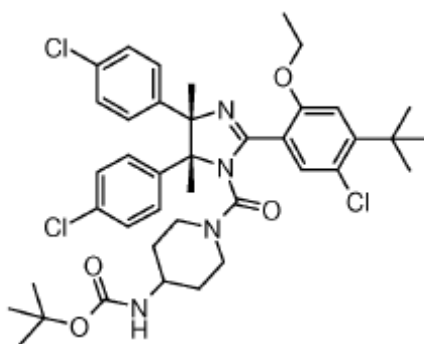
- 10 rac-[1,4']bipiperidinil-1'-il-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-metanona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el [1,4']bipiperidinilo (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 723,2994, hallado = 723,2997.

#### Ejemplo 120

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



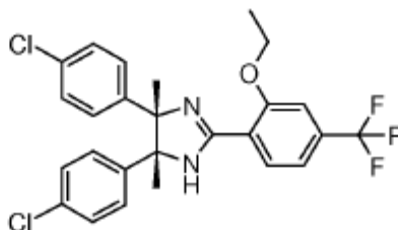
- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con el piperidin-4-il-carbamato de tert-butilo

(Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{40}H_{50}N_4O_4Cl_3$  [(M+H)<sup>+</sup>] 755,2892, hallado = 755,2895.

#### Ejemplo 121

5

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

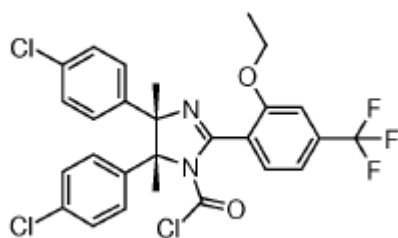


- 10 A una solución del ácido 2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico (5 g, 24,258 mmoles, Matrix Scientific) en etanol (50 ml) se le añaden el carbonato potásico (8,38 g, 60,645 mmoles) y el yoduro de etilo (7,68 ml, 97,032 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo suave durante 4 h y después se concentra con vacío. Se recoge el residuo en éter de petróleo y agua y se separan las fases. Se extrae el producto con éter de petróleo (1 x). Se lavan las fases orgánicas con salmuera (1 x), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash (40 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano) se obtiene el 2-etoxi-4-trifluorometilbenzoato de etilo en forma de aceite incoloro (4,68 g, 74%).
- 15

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con el 2-etoxi-4-trifluorometil-benzoato de etilo en presencia del trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{26}H_{24}N_2OF_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 507,1213, hallado = 507,1207.
- 20

#### Ejemplo 122

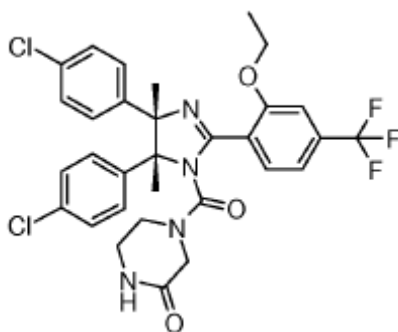
- 25 cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 123

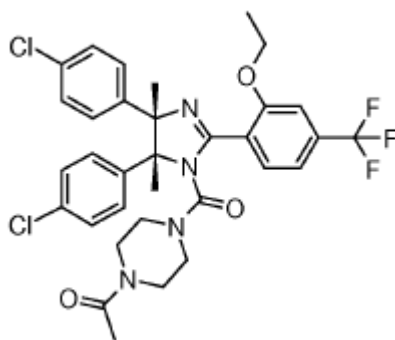
- 35 rac-4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 2-piperazinona (Avocado Organics), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{31}H_{30}N_4O_3F_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 633,1642, hallado = 633,1638.

#### Ejemplo 124

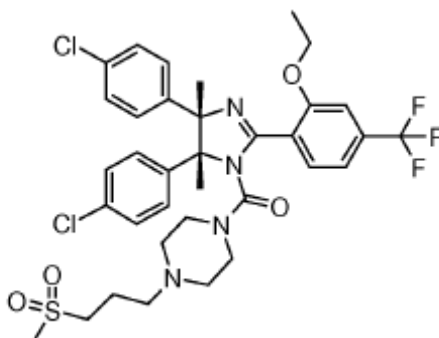
- 10 rac-1-{4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-acetil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{33}H_{34}N_4O_3F_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 661,1955, hallado = 661,1947.

#### Ejemplo 125

- 20 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona

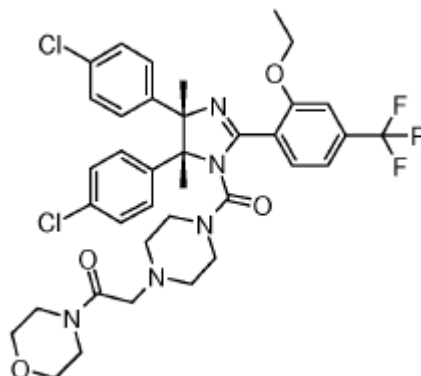


- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonilpropil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996),

obteniéndose la *rac*-(4*S*\*,5*R*\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona racémica. Por separación quiral de los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25 % en dióxido de carbono) se obtiene el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 739,2094, hallado = 739,2094.

#### Ejemplo 126

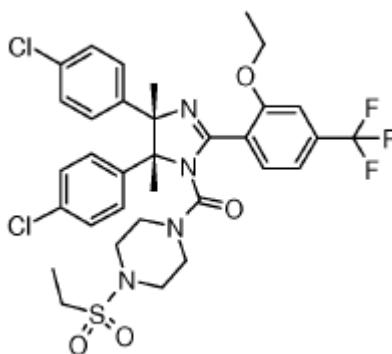
*rac*-2-[4-[(4*S*\*,5*R*\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de *rac*-(4*S*\*,5*R*\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 746,2482, hallado = 746,2483.

#### Ejemplo 127

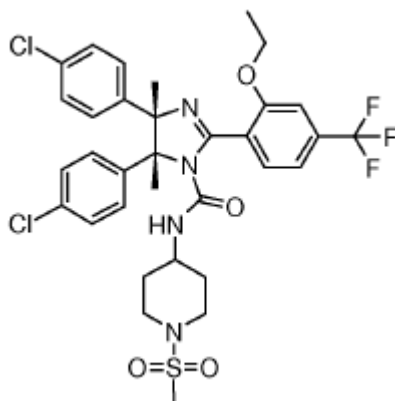
*rac*-(4*S*\*,5*R*\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de *rac*-(4*S*\*,5*R*\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-etanosulfonil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 711,1781, hallado = 711,1786.

#### Ejemplo 128

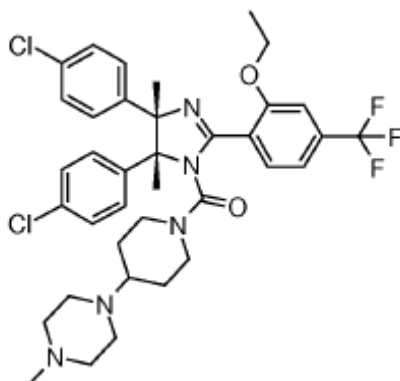
(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido *rac*-(4*S*\*,5*R*\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilamina (sintetizada del modo descrito por Bartkovitz, D.J. y col. WO 2004-069139), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{33}H_{36}N_4O_4SF_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 711,1781, hallado = 711,1778.

#### Ejemplo 129

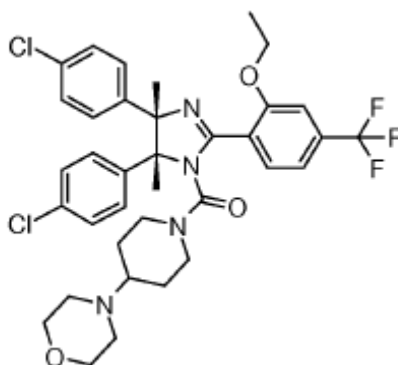
- 10 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{37}H_{43}N_5O_2F_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 716,2741, hallado = 716,2746.

#### 20 Ejemplo 130

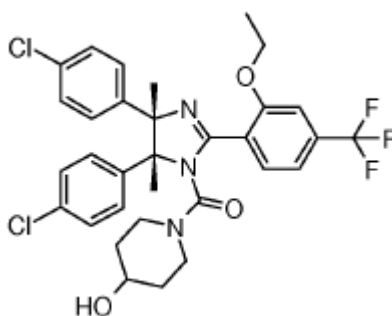
rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-  
fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 4-piperidin-4-il-morfolina  
(Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]  
703,2424, hallado = 703,2419.

#### 10 Ejemplo 131

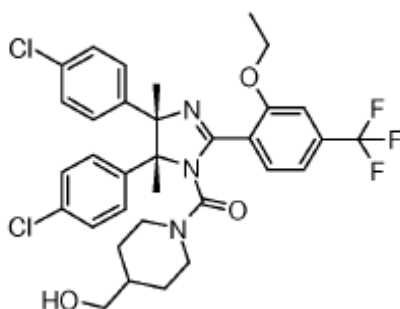
rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-  
piperidin-1-il)-metanona



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-  
fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 4-hidroxi-piperidina (Aldrich),  
obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 634,1846,  
hallado = 634,1846.

#### 20 Ejemplo 132

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

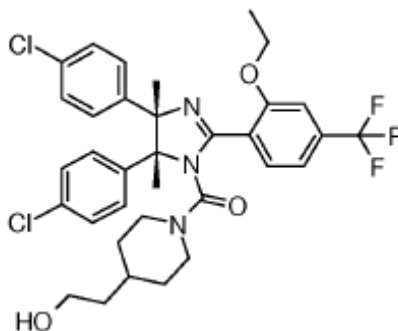


De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-  
fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el piperidin-4-il-metanol

(Lancaster), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{33}H_{35}N_4O_3F_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 648,2002, hallado = 648,2006.

#### Ejemplo 133

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

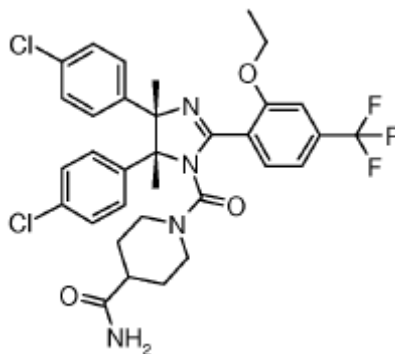


10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el piperidin-4-il-etanol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{34}H_{37}N_3O_3F_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 662,2159, hallado = 662,2158.

#### Ejemplo 134

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

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la amida del ácido piperidina-4-carboxílico (isonipecotamida, Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{33}H_{34}N_4O_3F_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 661,1955, hallado = 662,1955.

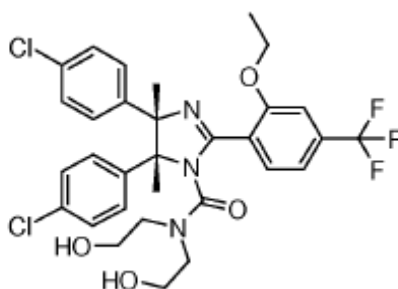


25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la amida del ácido piperidina-4-carboxílico (isonipecotamida, Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{33}H_{34}N_4O_3F_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 661,1955, hallado = 662,1955.

#### Ejemplo 135

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

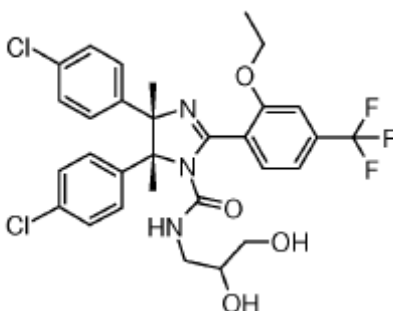




- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la bis-(2-hidroxi-etil)-amina (Sigma), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{31}H_{33}N_3O_4F_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 638,1795, hallado = 638,1797.

#### Ejemplo 136

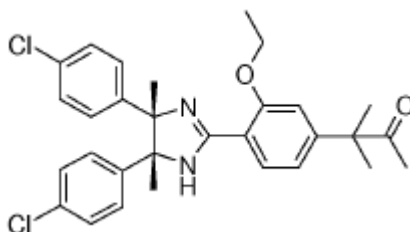
- 10 (2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el 3-amino-propano-1,2-diol (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{30}H_{30}N_3O_4F_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 624,1638, hallado = 624,1641.

#### 20 Ejemplo 137

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



- 25 En un matraz de fondo redondo se introduce el hidruro sódico (3,65 g, 91,347 mmoles, 60% en aceite mineral, Aldrich) y se lava con hexano. Después se le añade el tetrahidrofurano (80 ml). A una suspensión de hidruro sódico en tetrahidrofurano enfriada a 0 °C se le añade una solución de la 1-(3-metoxi-fenil)-propan-2-ona (6 g, 36,539 mmoles, Lancaster) en 1 ml de tetrahidrofurano. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade el yoduro de metilo (6,82 ml, 109,6 mmoles, Aldrich) a 0 °C y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de cloruro amónico y se recoge en agua y acetato de etilo. Se extrae el producto con acetato de etilo (1 x). Se lavan las fases orgánicas con salmuera (1 x), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 3 al 5% en hexano), obteniéndose la 3-(3-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona en forma de aceite transparente (6,603 g, 94%).
- 30
- 35

A una solución de la 3-(3-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona (6,570 g, 34,172 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) enfriada a -78 °C se le añade el tribromuro de boro (102 ml, solución 1 M en cloruro de metileno, Aldrich). Se agita la mezcla a -78 °C durante 1 h, se calienta a 0 °C durante 1 h y entonces se coloca en el congelador (-20 °C) durante 72 h. Se añade agua a 0 °C para neutralizar el exceso de tribromuro de boro (ATENCIÓN: reacción violenta). Se extrae el producto con éter de petróleo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (40 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 5 al 20 % en hexano), obteniéndose la 3-(3-hidroxifenil)-3-metil-butan-2-ona en forma de aceite amarillo (5 g, 82%).

Se calienta a reflujo durante una noche la mezcla de la 3-(3-hidroxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona (3,4 g, 19,08 mmoles), la diisopropilamina (16,7 ml, 95,4 mmoles), el yoduro de etilo (6,2 ml, 76,32 mmoles) y 60 ml de etanol. Según la cromatografía de capa fina existe todavía material de partida. Se añade carbonato potásico (9 g) y se calienta la mezcla a reflujo durante 12 h. Se concentra con vacío y se recoge el residuo en acetato de etilo. Después de lavar con agua y salmuera, se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 3,727 g de la 3-(3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona en forma de aceite ligeramente marrón. Se emplea sin más purificación.

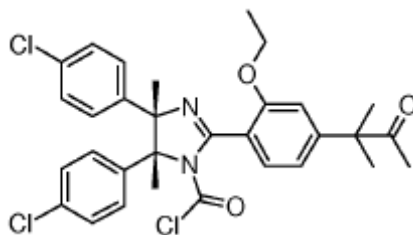
En atmósfera de argón a una solución de la 3-(3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona (3,720 g, 18,03 mmoles) en acetonitrilo (40 ml) se le añade con agitación la N-yodosuccinimida (5,679 g, 25,24 mmoles) y el ácido trifluoracético (0,7 ml, 9,02 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 min y después a 50 °C durante 1 h. Se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo al 10% en hexano y se filtra a través de un lecho de Celite y gel de sílice. Se lava el líquido filtrado con agua (1 x), una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x), una solución de tiosulfato sódico al 5% (1 x), salmuera (1 x), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Por purificación del residuo en bruto mediante cromatografía flash (330 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano durante 30 min) se obtienen 4,83 g de la 3-(3-etoxi-4-yodo-fenil)-3-metil-butan-2-ona en forma de sólido blanco mate.

En un tubo de presión seco se introducen sucesivamente con agitación el acetonitrilo anhidro (10 ml), la 3-(3-etoxi-4-yodo-fenil)-3-metil-butan-2-ona (450 mg, 1,35 mmoles), la difenilpropilfosfina (77 mg, 0,34 mmoles) y la trietilamina (470 µl, 3,37 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la solución durante 10 min y después se le añade el acetato de paladio (76 mg, 0,34 mmoles). Se somete el sistema a alto vacío y se rellena con monóxido de carbono (40 psi). Pasados 10 min se añade el trihexilsilano (960 µl, 2,7 mmoles). Se carga de nuevo el monóxido de carbono (60 psi) en el sistema y se agita a 60 °C durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se recoge el residuo en acetato de etilo. Se filtra a través de un cartucho corto de gel de sílice. Se lava el líquido filtrado con agua (2x), con salmuera (1x) y se seca con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (80 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 10 al 30% en hexano durante un período de 35 min), obteniéndose 150 mg del 4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-benzaldehído.

A una solución del 4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-benzaldehído (145 mg, 0,62 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (2 ml) enfriada a 0 °C se le añade la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (191 mg, 0,62 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 d. Se añade a 0 °C la N-bromosuccinimida (x mg, x mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añade una solución saturada de carbonato sódico para basificar y se extrae el producto con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (45 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 0 al 30% en hexano durante un período de 25 min), obteniéndose 217 mg del producto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

#### Ejemplo 138

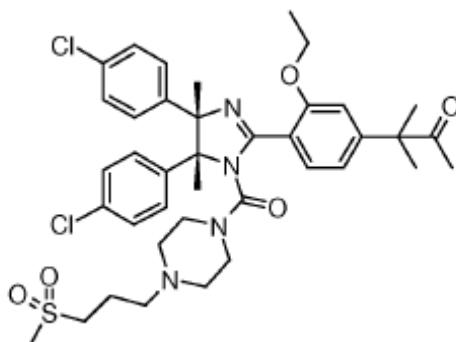
cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar la 3-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-3-metil-butan-2-ona con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

Ejemplo 139

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

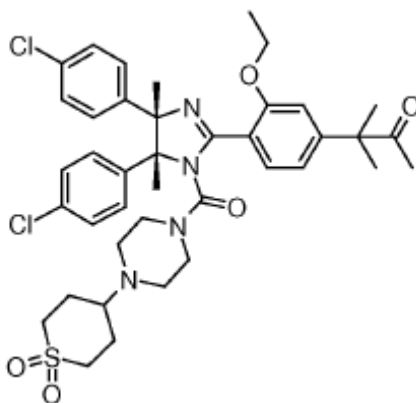


10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el producto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 775,2795, hallado = 775,2795.

15

Ejemplo 140

20 3-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona

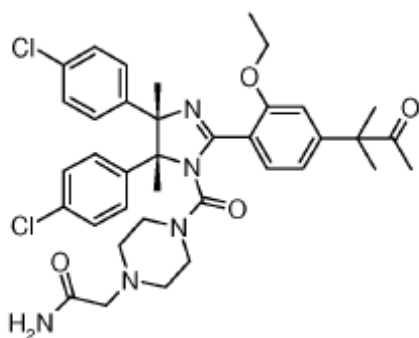


25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(1,1-dioxotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina (ejemplo 22), obteniéndose el producto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>40</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 767,2795, hallado = 767,2790.

30

Ejemplo 141

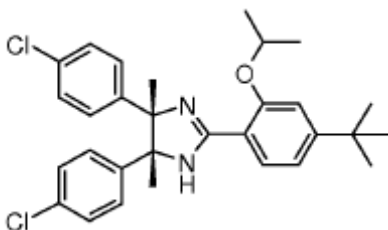
35 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-acetamida



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el producto epigrafiado en forma de mezcla racémica. A continuación se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono). EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 692,2765, hallado = 692,2762.

#### 10 Ejemplo 142

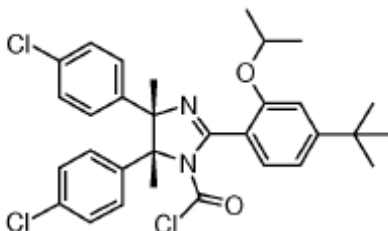
rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina con 4-tert-butil-2-isopropoxi-benzoato de metilo (sintetizado a partir del 3-tert-butil-fenol y del yoduro de isopropilo del modo descrito por Fotouhi, N. y col. WO 2005-110996) en presencia del trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>OCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 509,2121, hallado = 509,2121.

#### 20 Ejemplo 143

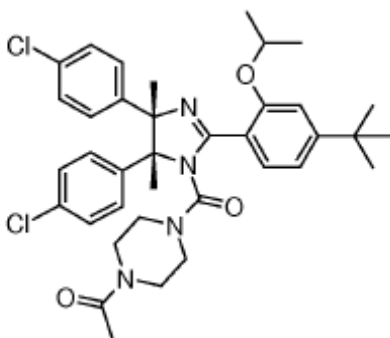
25 cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 144

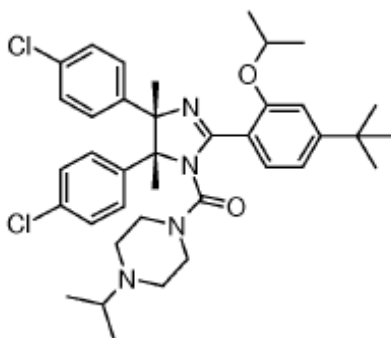
35 rac-1-[4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-etanona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-acetil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{37}H_{55}N_4O_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 663,2863, hallado = 663,2857.

#### Ejemplo 145

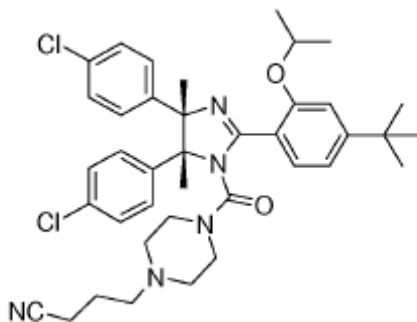
- 10 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-isopropil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{49}N_4O_2Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 663,3227, hallado = 663,3228.

#### 20 Ejemplo 146

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

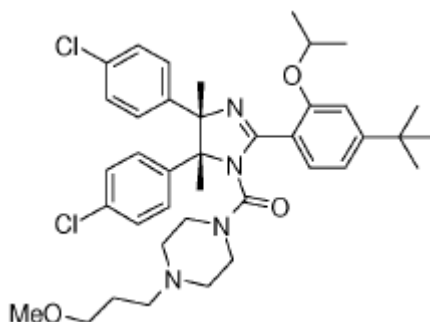


- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el 4-piperazin-1-il-butironitrilo

(Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{39}H_{48}N_5O_2Cl_2$   $[(M+H)^+]$  688,3180, hallado = 688,3186.

#### Ejemplo 147

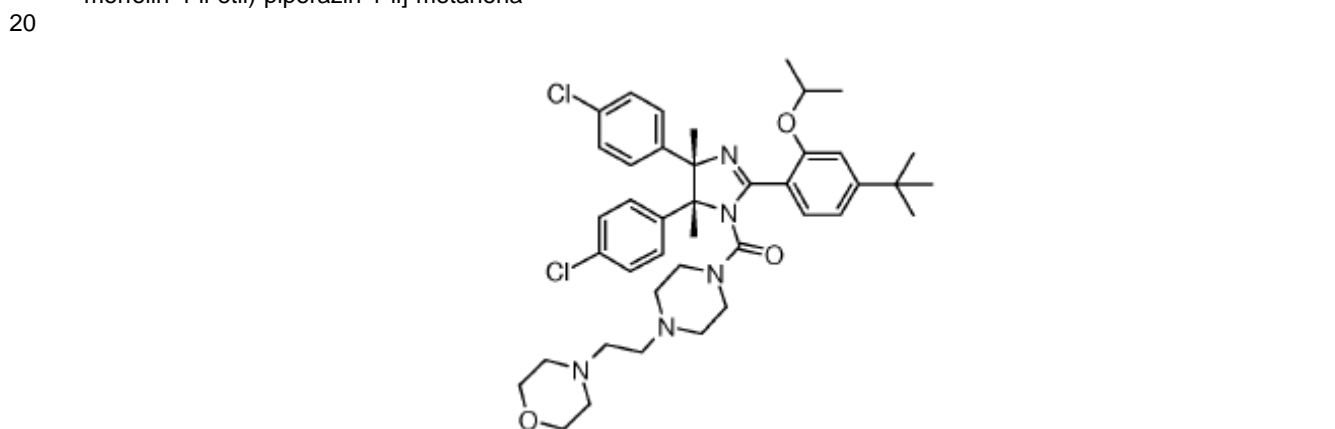
5 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-(3-metoxi-propil)-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{39}H_{51}N_4O_3Cl_2$   $[(M+H)^+]$  693,3333, hallado = 693,3334.

#### Ejemplo 148

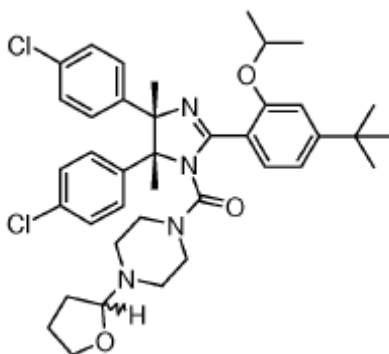
15 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona



25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 4-(2-piperazin-1-ilet)-morfolina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{41}H_{54}N_5O_3Cl_2$   $[(M+H)^+]$  734,3598, hallado = 734,3600.

#### Ejemplo 149

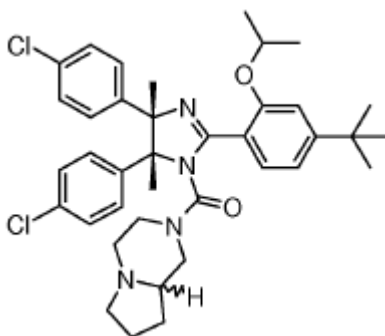
30 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{40}H_{51}N_4O_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 705,3333, hallado = 705,3332.

#### Ejemplo 150

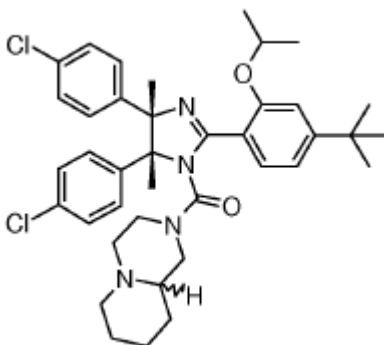
- 10 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la octahidro-pirrolol[1,2a]pirazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{47}N_4O_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 661,3071, hallado = 661,3073.

#### 20 Ejemplo 151

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

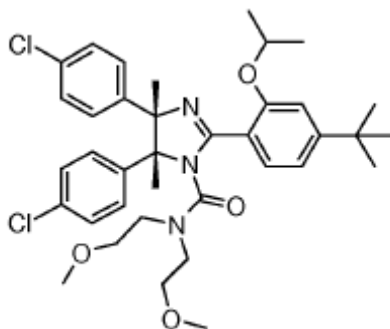


- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la octahidro-pirido[1,2a]-

pirazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{39}H_{49}N_4O_2Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 675,3227, hallado = 675,3224.

#### Ejemplo 152

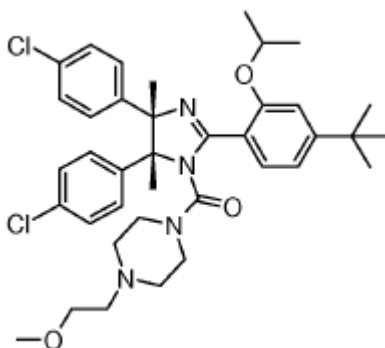
5 bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la bis-(2-metoxietil)-amina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{37}H_{49}N_4O_5SCl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 668,3017, hallado = 668,3010.

#### Ejemplo 153

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

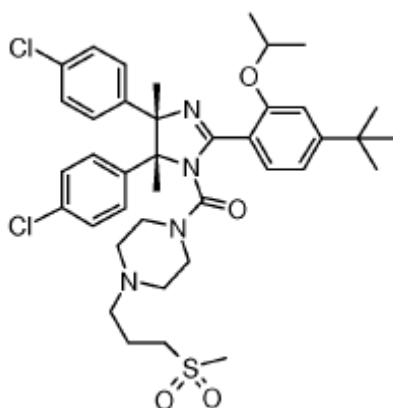


20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-(2-metoxi-etil)-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{49}N_4O_3Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 679,3176, hallado = 679,3180.

#### Ejemplo 154

30 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metano-sulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona

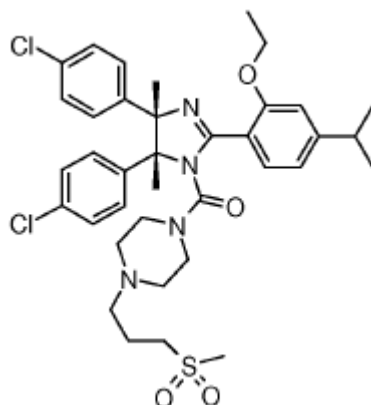




De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonilpropil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con isopropanol al 25% en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 741,3003, hallado = 741,2998.

#### Ejemplo 155

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



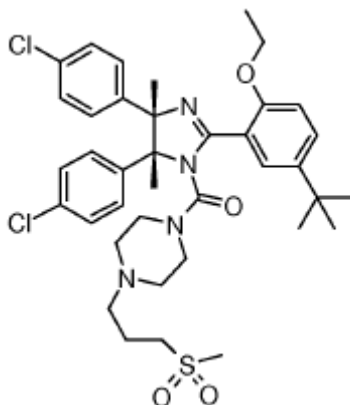
Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-isopropil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir del cloruro de 2-etoxi-4-isopropil-benzoilo (obtenido a partir del ácido 2-hidroxi-4-isopropil-benzoico en 3 pasos) y la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de manera similar a la descrita en el ejemplo 2 (método 1).

Se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-isopropil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-isopropil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OJ-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 15 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 713,2690, hallado = 713,2692.

#### Ejemplo 156

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



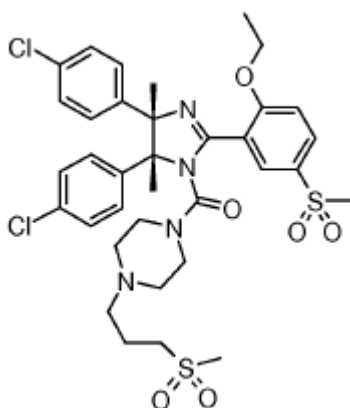
5 Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir del cloruro de 5-tert-butil-2-etoxi-benzoílo (obtenido a partir del ácido 5-tert-butil-2-hidroxi-benzoico) y la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de manera similar a la descrita en el ejemplo 2 (método 1).

Se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el correspondiente cloruro de carbamoílo.

10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 20 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 727,2846, hallado = 727,2847.

#### Ejemplo 157

20 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazin-1-il]-metanona



25 Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir del cloruro de 2-etoxi-5-metanosulfonyl-benzoílo (obtenido a partir del ácido 2-etoxi-benzoico de manera similar a la descrita en el ejemplo 59) y la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de manera similar a la descrita en el ejemplo 2 (método 1).

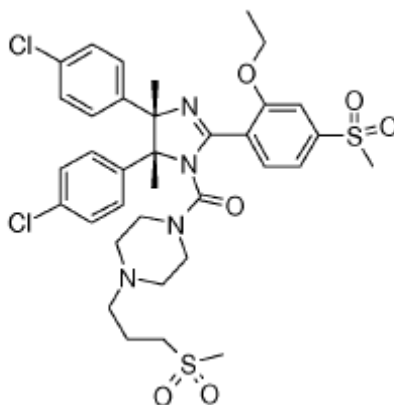
30 Se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el correspondiente cloruro de carbamoílo.

35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante

cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con una mezcla 1:1 de etanol y acetonitrilo al 25 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{35}H_{43}N_4O_6S_2Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 749,1996, hallado = 749,1991.

#### 5 Ejemplo 158

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



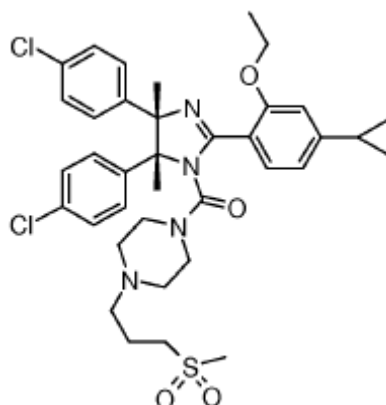
10 Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir del cloruro de 2-etoxi-4-metanosulfonil-benzoílo (obtenido a partir del 2-etoxi-4-fluorbenzoato de etilo y tiometóxido sódico en 4 pasos) y la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de manera similar a la descrita en el ejemplo 2 (método 1).

15 Se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-metanosulfonilfenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el correspondiente cloruro de carbamoílo.

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{35}H_{43}N_4O_6S_2Cl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 749,1996, hallado = 749,1995.

#### Ejemplo 159

30 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



35 Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir del cloruro de 4-ciclopropil-2-etoxi-benzoílo (que se obtiene a partir del ácido 4-bromo-2-hidroxi-benzoico por alquilación con yodoetano, condensación de Suzuki con ácido ciclopropilborónico y después saponificación y

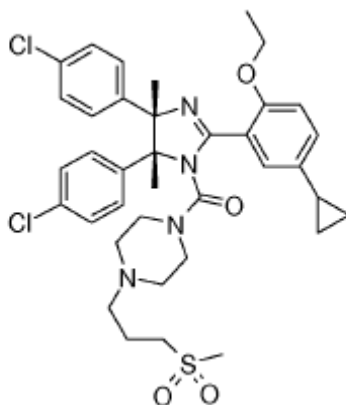
conversión en el cloruro) y la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de manera similar a la descrita en el ejemplo 2 (método 1).

5 Se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbamoilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996),  
10 obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 711,2533, hallado = 711,2533.

#### 15 Ejemplo 160

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



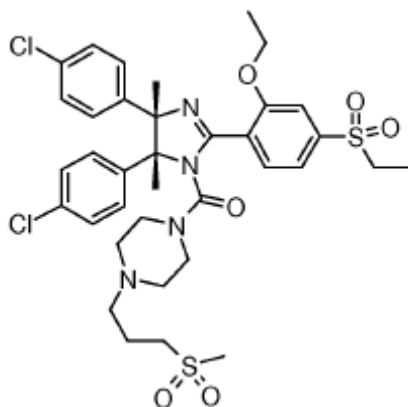
20 Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir del cloruro de 5-ciclopropil-2-etoxi-benzoilo (que se obtiene a partir del ácido 5-bromo-2-hidroxi-benzoico por alquilación con yodoetano, condensación de Suzuki con el ácido ciclopropilborónico y después saponificación y conversión en el cloruro) y la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de manera similar a la  
25 descrita en el ejemplo 2 (método 1).

Se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el correspondiente cloruro de carbamoilo.

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996),  
35 obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con isopropanol al 30 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 711,2533, hallado = 711,2536.

#### Ejemplo 161

40 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etanosulfonil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



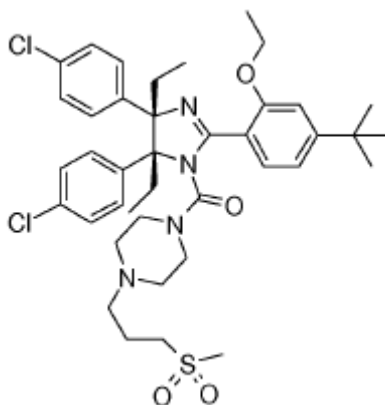
Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etanosulfonil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir del cloruro de 4-etanosulfonil-2-etoxi-benzoilo (que se obtiene a partir del 2-etoxi-4-fluor-benzoato de etilo y del etanotiolato sódico) y la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de manera similar a la descrita en el ejemplo 2 (método 1).

Se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etanosulfonil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etanosulfonil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 763,2152, hallado = 763,2150.

#### Ejemplo 162

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



Se mezclan la 1-(4-clorofenil)propan-1-ona (8,4 g, 50 mmoles) con el clorhidrato de la hidroxilamina (4,0 g, 58 mmoles), piridina (4,6 g, 58 mmoles) y etanol (75 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 3 h. Se evapora el disolvente, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo/hexano (1:1). Se lavan los extractos orgánicos con agua, con salmuera y se secan con sulfato magnésico anhidro. Por cristalización en hexano frío se obtienen 5,0 g de la oxima de la 1-(4-clorofenil)propan-1-ona.

Se disuelve la oxima de la 1-(4-clorofenil)propan-1-ona (5,0 g, 27,3 mmoles) en acetonitrilo (200 ml) y se le añade cinc en polvo (8,8 g, 136 mmoles). Con agitación mecánica se añade a -15 °C el ácido metanosulfónico (13 g, 136 mmoles) durante 0,5 h. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade agua (100 ml) con agitación y se filtra la mezcla a través de Celite. Se evaporan los componentes volátiles y se diluye la fase acuosa con hidróxido sódico 3 N (100 ml). Se extrae la mezcla con éter de dietilo (2 x). Se lavan los extractos orgánicos con agua, con salmuera, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran. Se purifica parcialmente el residuo en bruto por cromatografía flash, obteniéndose ~2 g de una mezcla de los isómeros treo y eritro (en proporción 8:1). Por

cristalización en éter de dietilo / hexano se obtiene el isómero treo puro (1,4 g) y por cristalización de las aguas madres se obtiene la eritro-3,4-bis-(4-clorofenil)hexano-3,4-diamina (310 mg, pureza = 90%).

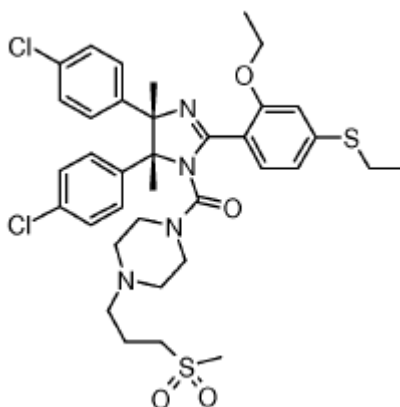
5 Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dietil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir del cloruro de 4-tert-butil-2-etoxi-benzoilo y la meso-3,4-bis-(4-cloro-fenil)-hexano-3,4-diamina de manera similar a la descrita en el ejemplo 2 (método 1).

10 Se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dietil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el correspondiente cloruro de carbamoilo.

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de carbamoilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con 25% isopropanol en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 755,3159, hallado = 755,3157.

#### Ejemplo 163

20 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-etilsulfanil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazin-1-il]-metanona



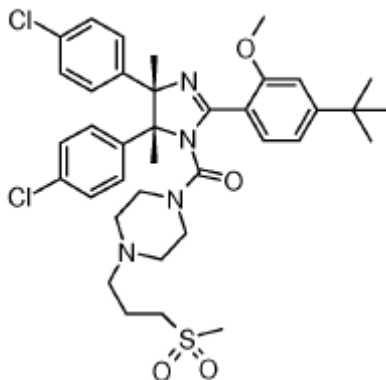
25 Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-etilsulfanil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir del cloruro de 2-etoxi-4-etilsulfanil-benzoilo (que se obtiene a partir del 2-etoxi-4-fluor-benzoato de etilo y etanotiolato sódico) y la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de manera similar a la descrita en el ejemplo 2 (método 1).

30 Se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-etilsulfanil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el correspondiente cloruro de carbamoilo.

35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-etilsulfanil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 731,2254, hallado = 731,2259.

#### 40 Ejemplo 164

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



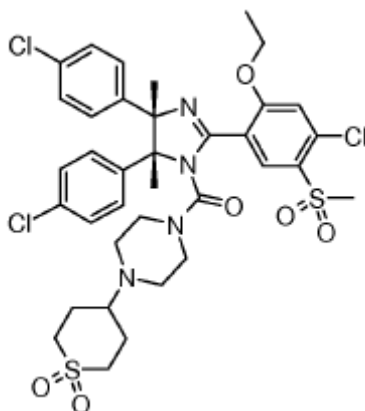
Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-metoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir del cloruro de 4-tert-butil-2-metoxi-benzoilo (que se obtiene a partir del ácido 4-tert-butil-2-hidroxi-benzoico) y la meso-2,3-bis-(4-clorofenil)-2,3-butanodiamina (ejemplo 1) de manera similar a la descrita en el ejemplo 2 (método 1).

Se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-metoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el correspondiente cloruro de carbamoilo.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-metoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 35 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 713,2690, hallado = 713,2690.

#### Ejemplo 165

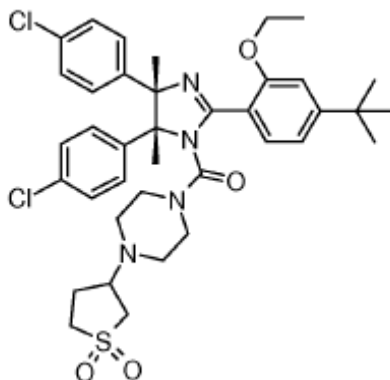
[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 61) con el diclorhidrato de la 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina (ejemplo 22), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Regis Technologies Whelk-01 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 40 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 795,1606, hallado = 795,1605.

#### Ejemplo 166

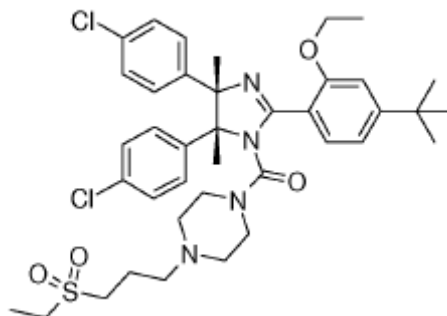
[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con la 1-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-piperazina (enammina-BB), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OJ-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con isopropanol al 20 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de una mezcla de diastereómeros. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{38}H_{46}N_4O_4SCl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 725,2690, hallado = 725,2692.

#### 15 Ejemplo 167

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



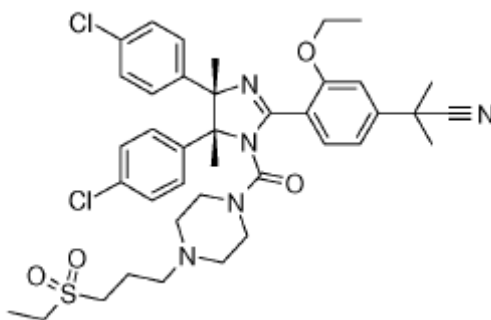
20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol (ejemplo 4) con el diclorhidrato de la 1-(3-etanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado a partir del 3-etilsulfanil-propan-1-ol de manera similar al método descrito para el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{39}H_{51}N_4O_4SCl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 741,3003, hallado = 741,2998.

#### 25 Ejemplo 168

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

30



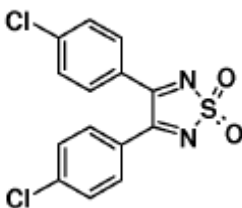


5 Se separan los enantiómeros del cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 17) mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con acetonitrilo al 18 % en dióxido de carbono).

10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(cianodimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-etanosulfonil-propil)-piperazina (ejemplo 167), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 752,2799, hallado = 752,2799.

#### Ejemplo 169

15 1,1-dióxido de 3,4-bis(4-clorofenil)-1,2,5-tiadiazol



20 A una solución del 4-clorobenzaldehído (240 g, 1,707 moles) en 144 ml de metanol se le añaden durante 6 min 2,40 g de cianuro potásico en 4,8 ml agua. Se calienta la mezcla a reflujo durante 50 min más (la mezcla adquiere un color rojo oscuro), se enfría y después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo rojo en 1500 ml de una mezcla (1:1) de hexano - acetato de etilo, se lava sucesivamente con agua (1 x 150 ml), bisulfito sódico al 20% (6 x 150 ml), salmuera (1 x 150 ml) y se seca con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración y concentración a presión reducida se lleva el producto a ebullición en 400 ml de hexano para eliminar pequeñas cantidades de 4-clorobenzaldehído. Se enfría la mezcla y se recoge el sólido blanco por filtración con succión, obteniéndose 183,94 g de la 4,4'-diclorobenzoína (76%). Este proceso es una adaptación del proceso de Lutz y col., J. Am. Chem. Soc. 71, 478, 1949.

30 A una solución de la 4,4'-diclorobenzoína (183,94 g, 0,645 moles) en 1400 ml de acetato de etilo se le añaden durante 2 min 109,785 g (0,687 moles) de bromo. Se agita la mezcla durante 1,5 h, en este tiempo el rolo oscuro del bromo se aclara y precipitan cristales de la solución (se recomienda emplear un agitador mecánico). Se enfría la mezcla en baño de hielo durante 10 min, se recogen los sólidos por filtración con succión y se lavan con 800 ml de éter de dietilo, obteniéndose 149,01 g del 4,4'-diclorobencilo en forma de cristales amarillos (81%).

35 En atmósfera de argón se calienta a ebullición con reflujo durante 18 h una mezcla del 4,4'-diclorobencilo (55,824 g, 0,20 moles), la sulfamida (24,028 g, 0,25 moles), la trietilamina (8,36 ml, 0,06 moles) y etanol absoluto (1200 ml), después se eliminan por destilación ~ 600 ml y se elimina el resto de componentes volátiles a presión reducida. El análisis por CL-EM indica que reacción no se ha completado, por lo cual se añaden cantidades adicionales de sulfamida (4,806 g, 0,05 moles), trietilamina (8,36 ml, 0,06 moles) y etanol absoluto (1200 ml).

40 En atmósfera de argón se calienta la mezcla a ebullición con reflujo durante 22 h. Se eliminan por destilación 600 ml de los componentes volátiles y se elimina el resto a presión reducida. Se añade más cantidad de acetonitrilo y se concentra de nuevo la mezcla a presión reducida. Se recoge el residuo en 1000 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 250 ml), agua (3 x 250 ml), salmuera (1 x 250 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se concentra de nuevo el residuo con acetonitrilo, se recoge en 450 ml de éter de dietilo y se agita durante 30 min. Se recogen los

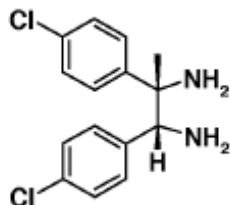
45

sólidos por filtración con succión, obteniéndose 56,14 g del 1,1-dióxido de 3,4-bis-(4-clorofenil)-1,2,5-tiadiazol en forma de sólido marrón (82%).

#### Ejemplo 170

5

rac-(1R\*,2S\*)-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-propano-1,2-diamina



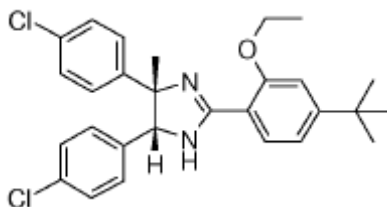
10 En atmósfera de argón se enfría a 0 °C una solución de 5,0 g (14,7 mmoles) del 1,1-dióxido de 3,4-bis-(4-clorofenil)-1,2,5-tiadiazol en 55 ml de tetrahidrofurano anhidro y después se le añaden por goteo durante 5 min 12,9 ml de una solución de bromuro de metil-magnesio 1,4 M en una mezcla 1:3 de tetrahidrofurano y tolueno. Se agita la mezcla durante 35 min y después se vierte sobre 100 g de hielo más 55 ml de ácido clorhídrico 1 M. Se recoge la mezcla en 15 la filtración y concentración a presión reducida se obtienen 5,38 g del 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-metil-3,4-bis(4-clorofenil)-1,2,5-tiadiazol. Se emplea este material sin más purificación para el paso siguiente.

A una solución del 1,1-dióxido de 3,4-bis-(4-cloro-fenil)-3-metil-2,3-dihidro-[1,2,5]-tiadiazol (5,38 g, 15,1 mmoles) en 91 ml de en etanol enfriada a 0 °C se le añade en porciones durante 7 min el borhidruro sódico (0,30 g, 61 mmoles). 20 Se agita la mezcla a 0 °C durante 45 min más, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0 °C y se trata por goteo con ácido clorhídrico 1 M (38 ml). Se recoge la mezcla reaccionante en 500 ml de acetato de etilo, se lava con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. Se purifica el residuo el bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyendo con una mezcla 3:1 de heptano y acetato de etilo), obteniéndose el 1,1-dióxido de la rac-(3R\*,4S\*)-3,4-bis(4-clorofenil)-3-metil-1,2,5-tiadiazolidina (4,3 g).

Se agita a 130 °C durante 40 min una suspensión del 1,1-dióxido de la rac-(3R\*,4S\*)-3,4-bis(4-clorofenil)-3-metil-1,2,5-tiadiazolidina (3,71 g, 10,4 mmoles) y fenol (4,86 g, 52 mmoles) en ácido bromhídrico del 48% (13,56 ml) y ácido acético (46,44 ml) (el progreso de la reacción se sigue por CCF) y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se reparte la mezcla reaccionante en bruto entre acetato de etilo y agua y se lava la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se basifica la fase acuosa con la adición lenta de hidróxido sódico sólido (60 g; ¡ATENCIÓN! Reacción exotérmica) y se extrae con éter de dietilo (3 x 500 ml). Se reúnen los extractos etéreos, se lavan con hidróxido sódico 2M (100 ml), se secan con sulfato sódico anhidro (con unas pocas lentejas de hidróxido sódico sólido) y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,56 g). Se emplea este material sin más purificación para el 35 paso siguiente.

#### Ejemplo 171

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



40

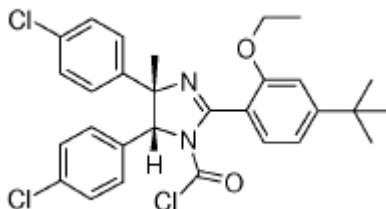
De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la rac-(1R\*,2S\*)-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-propano-1,2-diamina con el 4-tert-butil-2-etoxi-benzoato de metilo (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996) en presencia de trimetilaluminio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de 45 mezcla racémica.

Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 25% e isopropilamina al 0,2% en

dióxido de carbono), obteniéndose (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{28}H_{31}N_2OCl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 481,1808, hallado = 481,1801.

#### Ejemplo 172

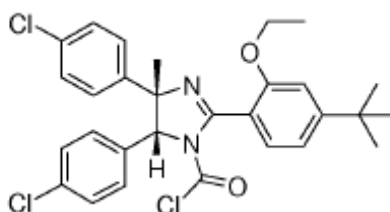
- 5 cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 173

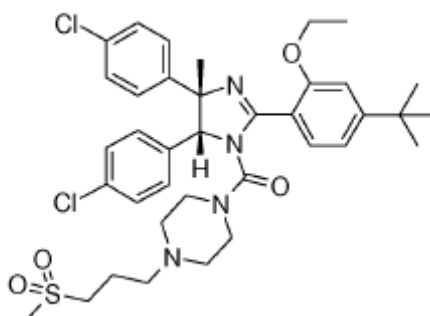
- 15 cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar el (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 174

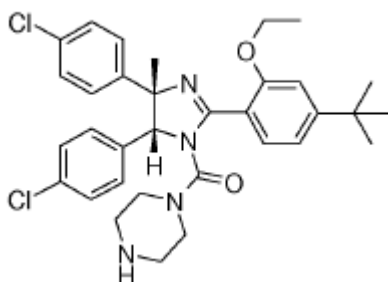
- 25 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-ilmetanona



- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el  $C_{37}H_{47}N_4O_4SCl_2$  [(M+H)<sup>+</sup>] 713,2690, hallado = 713,2687.

#### Ejemplo 175

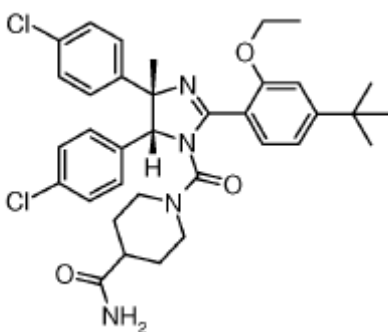
- 35 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-ilmetanona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 593,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 176

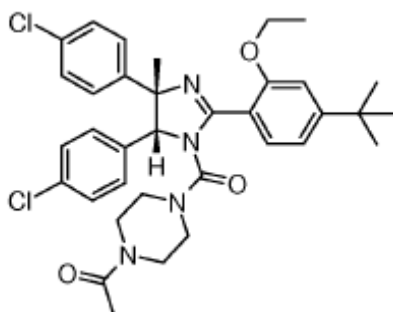
- 10 amida del ácido 1-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-piperidin-4-il-etanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 635,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 177

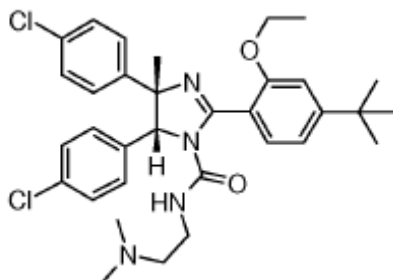
- 20 1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de (4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-acetil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 635,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

- 30 Ejemplo 178

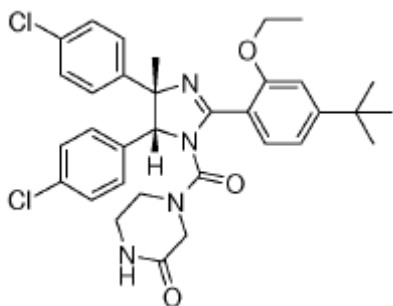
(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 595,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

10 Ejemplo 179

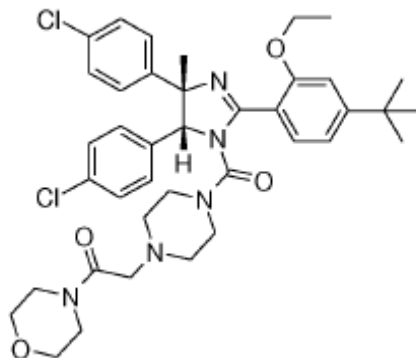
rac-4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 2-piperazina (Avocado Organics), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 607,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

20 Ejemplo 180

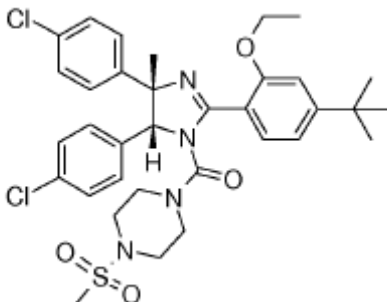
25 rac-2-[4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona



30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-iletanona (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 720,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 181

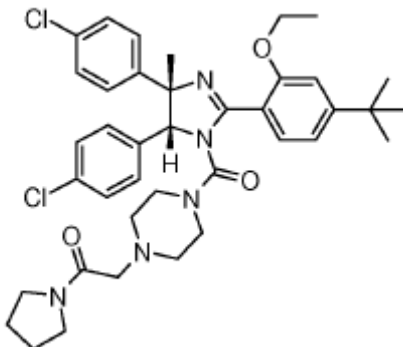
- 5 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con la 1-metilsulfonil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 671,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 182

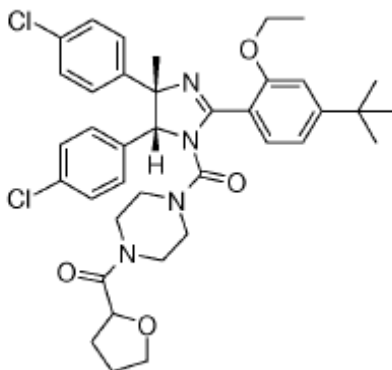
- 15 rac-2-{4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 704,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 183

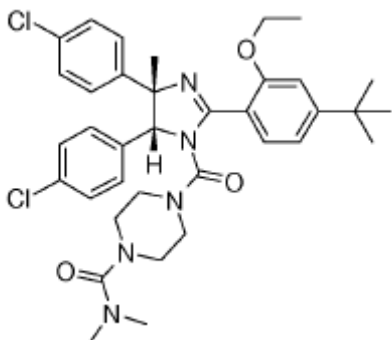
- 25 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahydrofurano-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con la piperazin-1-il-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 691,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 184

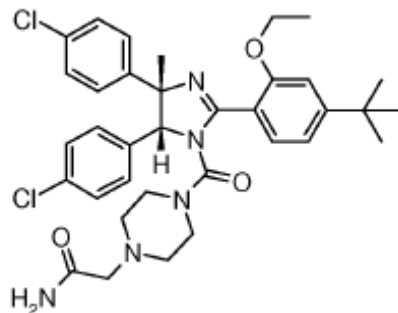
10 dimetilamida del ácido rac-4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con la dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 664,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 185

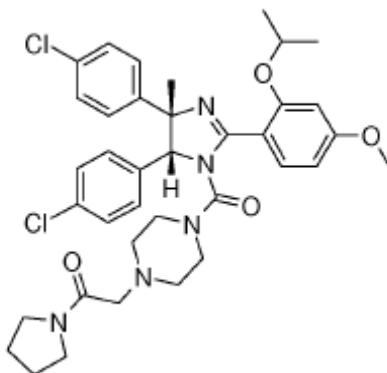
20 rac-2-{4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 650,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 186

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

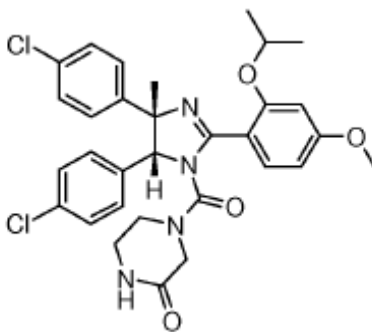


10 Se sintetiza el rac-2-{4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de la rac-(1R\*,2S\*)-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-propano-1,2-diamina y del 2-isopropoxi-4-metoxibenzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio aplicando el proceso descrito en el ejemplo 2. Después se hace reaccionar con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 3).

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 692,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 187

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



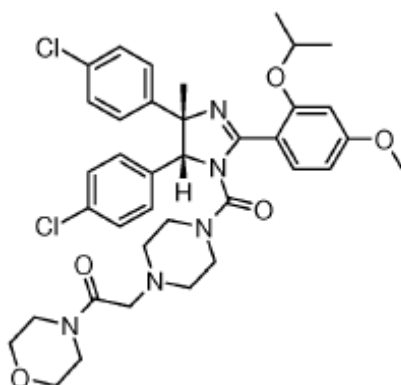
25 Se sintetiza el rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de la rac-(1R\*,2S\*)-1,2-bis-(4-cloro-fenil)-propano-1,2-diamina y del 2-isopropoxi-4-metoxi-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio aplicando el proceso descrito en el ejemplo 2. Después se hace reaccionar con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo (ejemplo 3).

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 2-piperazinona (Avocado Organics), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 595,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 188

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

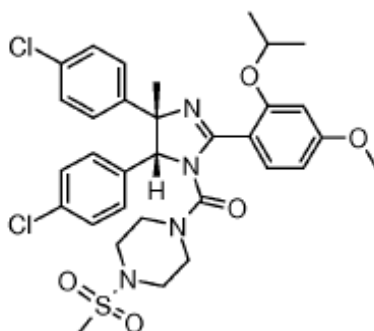




De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 708,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 189

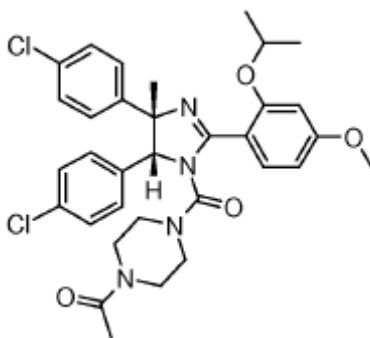
rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-metilsulfonil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 659,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 190

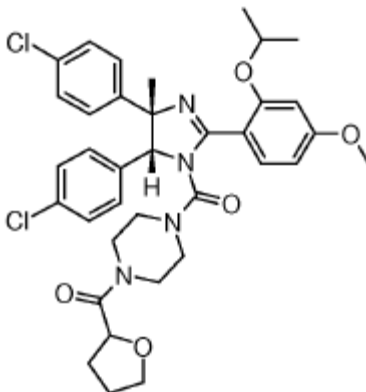
rac-1-[4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il]-etanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-acetil-piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 623,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 191

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



5

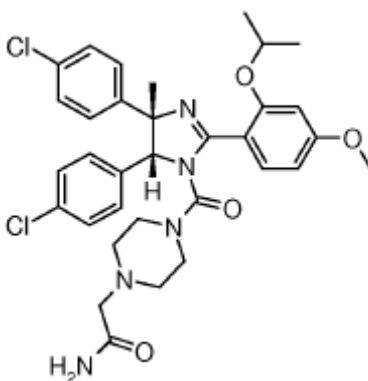
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la piperazin-1-il-(tetrahidrofuran-2-il)-metanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 679,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

10

Ejemplo 192

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

15



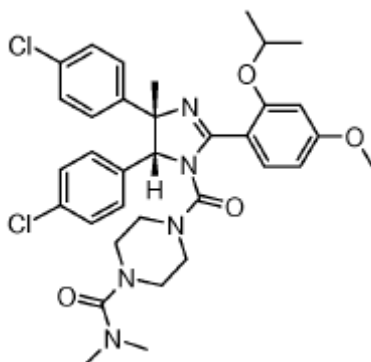
20

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 2-piperazin-1-il-acetamida (Matrix Scientific), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 638,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 193

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

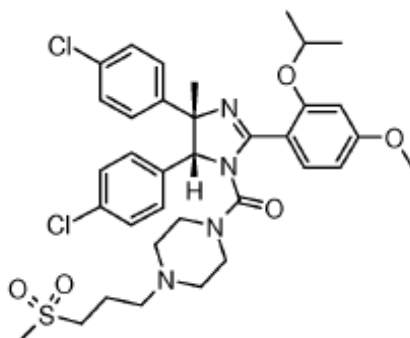
25



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 652,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 194

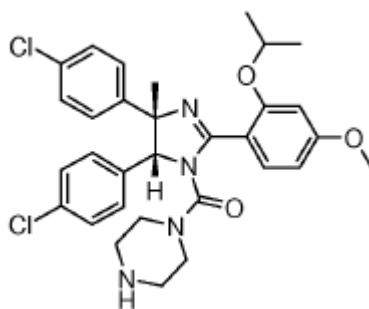
rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metano-sulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metano-sulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 701,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 195

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



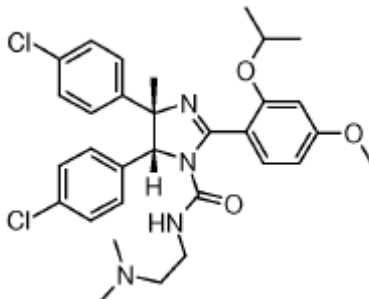
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la piperazina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 581,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

30

Ejemplo 196

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

5



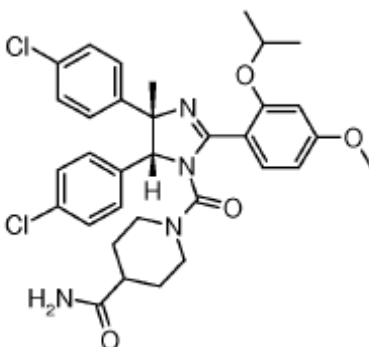
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 583,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

10

Ejemplo 197

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

15



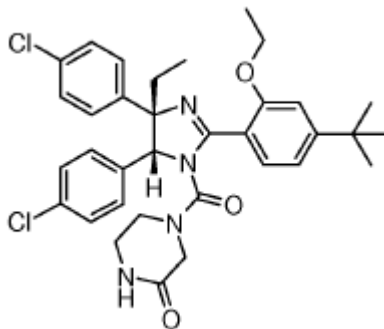
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-piperidin-4-il-etanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 623,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

20

Ejemplo 198

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

25

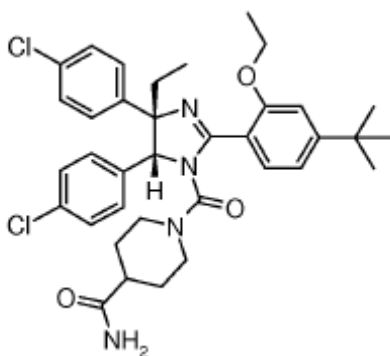


Se sintetiza el *rac*-(4S\*,5R\*)-2-(4-*tert*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol a partir de la *rac*-(1R\*,2S\*)-1,2-bis-(4-clorofenil)-butano-1,2-diamina (que se obtiene a partir del 1,1-dióxido de 3,4-bis-aril-1,2,5-tiadiazol y de bromuro de etilmagnesio del modo descrito en el ejemplo 170) y 2-isopropoxi-4-metoxi-benzoato de metilo en presencia de trimetilaluminio aplicando el proceso descrito en el ejemplo 2. Después se hace reaccionar con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el cloruro de *rac*-(4S\*,5R\*)-2-(4-*tert*-butil-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de *rac*-(4S\*,5R\*)-2-(4-*tert*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 2-piperazinona (Avocado Organics), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 621,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 199

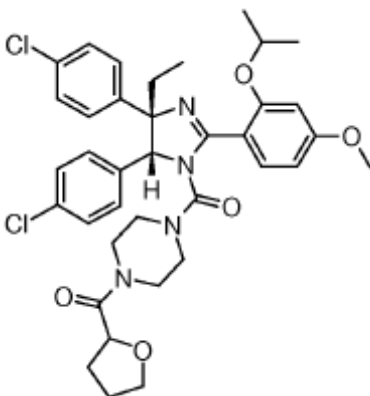
amida del ácido *rac*-1-[(4S\*,5R\*)-2-(4-*tert*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de *rac*-(4S\*,5R\*)-2-(4-*tert*-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonilo con la 1-piperidin-4-il-etanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 649,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 200

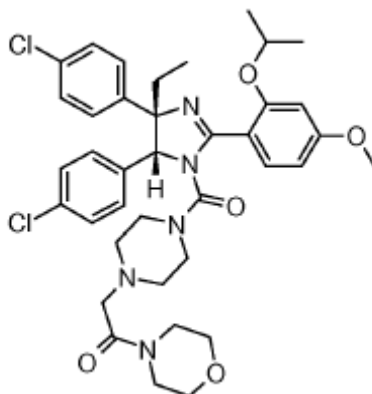
*rac*-[[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahydrofurano-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de *rac*-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la piperazin-1-il-(tetrahydrofuran-2-il)-metanona (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 693,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 201

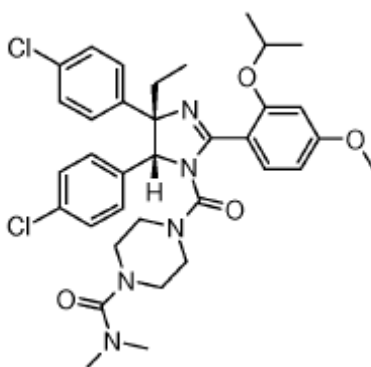
*rac*-2-{4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood Products), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 722,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 202

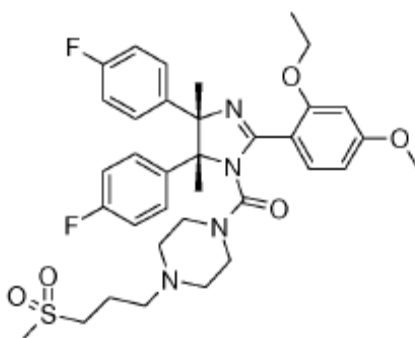
10 dimetilamida del ácido rac-4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico



15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con la dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico (Aldrich), obteniéndose el compuesto epigrafiado. CL-EM: 666,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 203

20 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona



25 Se sintetiza la meso-2,3-bis-(4-fluorfenil)-2,3-butanodiamina a partir del 4,4'-difluorbencilo de manera similar a la descrita en los ejemplos 169 y 170. Después se hace reaccionar con el cloruro de 2-etoxi-benzoílo aplicando el

proceso descrito en el ejemplo 2 (método 1), obteniéndose el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol.

5 Después se hace reaccionar el rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol con fosgeno en presencia de la trietilamina, obteniéndose el cloruro de rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo.

10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar el cloruro de rac-(4S\*, 5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-fluor-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonilo con el diclorhidrato de la 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (sintetizado del modo descrito por Fotouhi, N. y col. en WO 2005-110996), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla racémica. Se separan los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Berger Instrument Multi-Gram II, Daicel ChiralPak OD-H 3 x 25 cm, 35 °C a 100 bares, eluyendo con metanol al 30 % en dióxido de carbono), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES, m/z) calculado para el C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 695,3437, hallado = 695,3433.

15

#### Ejemplo 204

Ensayo de actividad "in vitro"

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

25

30 El ensayo se lleva a cabo en placas de 384 hoyos (Costar) negras, de fondo plano, con un volumen total de 40 µl, que contienen 90 nM de péptido biotinilado, 160 ng/ml de GST-MDM2, 20 nM de estreptavidina-APC (PerkinElmerWallac), 2 nM de anticuerpo anti-GST marcado con Eu (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA), 1 mM de ditioneitol (DTT) y 20 mM de tampón tris-borato solución salina (TBS), del modo siguiente: se introducen 10 µl de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en tampón de reacción en cada hoyo. Se añaden 10 µl de los compuestos diluidos (dilución 1:5 en el tampón de reacción) a cada hoyo, se mezclan por agitación. Se añaden 20 µl de péptido p53 biotinilado (180 nM de solución de trabajo) en tampón de reacción a cada hoyo y se mezclan en el agitador (sacudidor). Se incuban a 37°C durante 1 h. Se añaden 20 µl de una mezcla

35

de estreptavidina-APC y anticuerpo Eu-anti-GST (solución de trabajo 6 nM de Eu-anti-GST y 60 nM de estreptavidina-APC) en tampón TBS con un 0,2% de BSA, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se leen los resultados en un lector de placas apto para la TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, PerkinElmerWallac). Si no se especifica otra cosa, los reactivos se adquieren en Sigma Chemical Co.

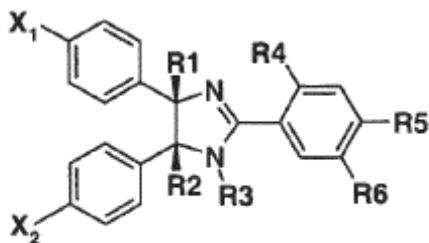
40 Los valores de la IC<sub>50</sub> que indican la actividad biológica que se aplica a los compuestos que son objeto de esta invención se sitúan entre aprox. 1 nM y 1000 nM. Los datos específicos de los compuestos de algunos ejemplos son los siguientes:

compuesto del ejemplo	IC <sub>50</sub> (µM)
5	0,019
6	0,344
8	0,046
35	0,017
177	0,107
190	0,048

45

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



(I)

5

en la que:

10  $X_1$  y  $X_2$  son halógeno, acetileno, ciano, trifluorometilo o nitro;  
 $R^1$  y  $R^2$  se eligen entre el grupo formado por  $-CH_3$  y  $-CH_2CH_3$ ;  
 $R^3$  es  $-H$  o  $-C(=O)-R^7$ ;

15 y si  $R^6$  es hidrógeno, entonces  
 $R^4$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_3$  o  $-OCH(CH_3)_2$ ;  
 $R^5$  es:

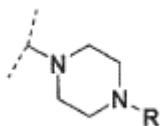
20  $-H$   
 $-halógeno$ ,  
 $-CH_3$ ,  
 $-CF_3$ ,  
 $-OCH_3$ ,  
 $-C(CH_3)_2$ ,  
 $-ciclopropilo$ ,  
 $-ciano$ ,  
 $-C(CH_3)_3$ ,  
 $-C(CH_3)_2OR$  (en el que  $R$  es  $-H$ ,  $-CH_3$  o  $-CH_2CH_3$ ),  
 $-C(CH_3)_2CN$ ,  
 $-C(CH_3)_2COR$  (en el que  $R$  es  $-CH_3$ ),  
 $-C(CH_3)_2COOR$  (en el que  $R$  es  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  o  $-CH(CH_3)_2$ ),  
 $-C(CH_3)_2CONR^aR^b$  (en el que  $R^a$  es  $-H$  o  $-CH_3$  y  $R^b$  =  $-H$  o  $-CH_3$ ),  
 $-SR$  (en el que  $R$  es  $-CH_3$  o  $-CH_2CH_3$ ) o  
 $-SO_2R$  (en el que  $R$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 1-pirrolidina,  $-NH$ -tert-butilo o  $-N(CH_3)_2$ );

25 y si  $R^6$  no es hidrógeno, entonces  
 $R^4$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_3$  o  $-OCH(CH_3)_2$ ;  
 $R^5$  es hidrógeno,  $-Cl$ ,  $-OCH_3$ , tert-butilo o  $-N(CH_3)_2$ ;  
 $R^6$  es  $-Cl$ , ciclopropilo,  $-SO_2R$  (en el que  $R$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 1-pirrolidina,  $-NH$ -tert-butilo,  $-NH_2$  o  $-N(CH_3)_2$ );

30 y  $R^7$  se elige entre el grupo formado por:

40 i)  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ , ciclopropilo, ciclobutilo,  $-CH_2CH_2Ph$ , 2-furanilo, fenilo o fenilo sustituido por cloro,  
 $-OCH_3$  o ciano,  
 ii) 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo o 1,1-dióxido de 4-tiomorfolinilo,  
 iii)  $-NR^c_2$  (en el que  $R^c$  es hidrógeno,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  o  $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ ),  
 iv) una piperazina sustituida de la fórmula:

45

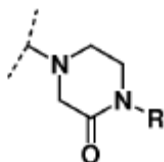


en la que  $R$  se elige entre el grupo formado por

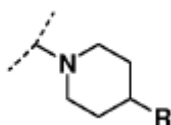
50 a) hidrógeno,  
 b) alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 c)  $-CH(CH_3)_2$ ,



- d)  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  
 e) ciclopentilo,  
 f)  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  
 g)  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  
 5 h)  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ ,  
 i)  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  
 j)  $-\text{CH}_2$ -[4-N-metilpiperidinilo],  
 k)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$  (en el que  $\text{R}^d$  es  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  
 10  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1,1-dióxido de 2-isotiazolidinilo o 2-tetrahidrofuranilo),  
 l)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$  (en el que  $\text{R}^e$  es  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  
 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CO}-\text{R}^f$  (en el que  $\text{R}^f$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo),  
 15  $-\text{COCH}_2-\text{R}^g$  (en el que  $\text{R}^g$  es H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -(3-(1-metilpirrolidinilo))),  
 m)  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^h$  (en el que  $\text{R}^h$  es  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{NH}$ -ciclopropilo,  $-\text{NH}$ -tert-butilo,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de 4-tiomorfolinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-  
 20 (3-oxopiperazinilo),  
 n)  $-\text{SO}_2\text{R}^i$  (en el que  $\text{R}^i$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo,  $-\text{CF}_3$ , 2-tienilo, 3-tienilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo)),  
 o)  $-\text{COR}^j$  (en el que  $\text{R}^j$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 25 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo)),  
 p) 1,1-dióxido de 4-tetrahidro-2H-tiopianilo,  
 q) 4-piperidinil-1-acetilo,  
 r) 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida y  
 s) 1,1-dióxido de 3-tetrahidro-tiofenilo;  
 30 v) una oxopiperazina sustituida de la fórmula



- 35 en la que R es  $-\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;  
 y  
 vi) una piperidina sustituida de la fórmula



- 40 en la que R es  $-\text{H}$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2$ -(1-piperazinilo),  $-\text{CH}_2$ -(1-(3-oxopiperazinilo)),  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCO}-$   
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHCOCH}_2$ -(1-  
 45 (4-acetilpiperazinilo)),  $-\text{NHCOCH}_2$ -(1-(3-oxopiperazinilo)),  $-\text{NHCOCH}_2$ -(1-piperidinacarboxamida),  $-\text{NHCOCH}_2$ -(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida),  $-\text{NHCOCH}_2$ -(1-(3-hidroxipiperidinilo)),  $-\text{NHCOCH}_2$ -(1-(piperidinil-4-metanol)),  $-\text{NHCO}-$   
 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCSNHCH}_3$ ,  $-\text{NHCSNHPh}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo) o 4-morfolinilo;

y las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 50 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

$\text{X}_1$  y  $\text{X}_2$  son  $-\text{Cl}$ ;

$\text{R}^3$  es  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ ;

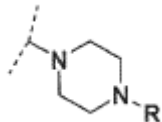
$\text{R}^4$  es  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  o  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ;

R<sup>5</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR (en el que R es -H o -CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COR (en el que R es -CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>R (en el que R es -CH<sub>3</sub>, 1-pirrolidina, -NH-tert-butilo o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

R<sup>7</sup> es

5



(en el que R es -CHCOR<sup>h</sup>);

10 R<sup>h</sup> es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, -NH<sub>2</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

y

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son -Cl;

R<sup>3</sup> es -C(O)-R<sup>7</sup>;

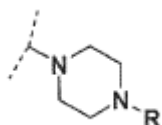
R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

20 R<sup>5</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR (en el que R es -H o -CH<sub>3</sub>), -(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COR (en el que R es -CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>R (en el que R es -CH<sub>3</sub>, 1-pirrolidina, -NH-tert-butilo o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

R<sup>7</sup> es

25



(en el que R es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>e</sup>);

R<sup>e</sup> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y

30 las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

35 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son -Cl;

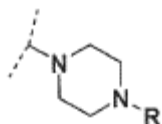
R<sup>3</sup> es -C(O)-R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR (en el que R es -H o -CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COR (en el que R es -CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>R (en el que R es -CH<sub>3</sub>, 1-pirrolidina, -NH-tert-butilo o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

40 R<sup>6</sup> es hidrógeno;

R<sup>7</sup> es



45 (en el que R es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>d</sup>);

R<sup>d</sup> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>; y

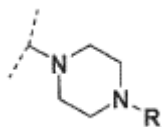
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

50 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son -Cl;

$R^3$  es  $-C(O)-R^7$ ;  
 $R^4$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$  o  $-OCH(CH_3)_2$ ;  
 $R^5$  es  $-Cl$ ;  
 $R^6$  es  $-SO_2R$  (en el que R es  $-CH_3$ , 1-pirrolidina,  $-NH$ -tert-butilo,  $-NH_2$  o  $-N(CH_3)_2$ );  
 $R^7$  es

5



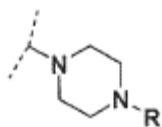
(en el que R es  $-CHCOR^h$ );  
 $R^h$  es 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo,  $-NH_2$  o  $-N(CH_3)_2$ ;  
 y  
 $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y  
 las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

15 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

$X_1$  y  $X_2$  son  $-Cl$ ;  
 $R^3$  es  $-C(O)-R^7$ ;  
 $R^4$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$  o  $-OCH(CH_3)_2$ ;  
 $R^5$  es  $-Cl$ ;  
 $R^6$  es  $-SO_2R$  (en el que R es  $-CH_3$ , 1-pirrolidina,  $-NH$ -tert-butilo,  $-NH_2$  o  $-N(CH_3)_2$ );  
 $R^7$  es

20



25

(en el que R es  $-CH_2CH_2CH_2R^e$ );  
 $R^e$  es  $-SO_2CH_3$  o  $-SO_2CH_2CH_3$ ; y

$R^1$  y  $R^2$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y  
 las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

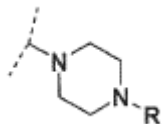
30

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

$X_1$  y  $X_2$  son  $-Cl$ ;  
 $R^3$  es  $-C(O)-R^7$ ;  
 $R^4$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$  o  $-OCH(CH_3)_2$ ;  
 $R^5$  es  $-Cl$ ;  
 $R^6$  es  $-SO_2R$  (en el que R es  $-CH_3$ , 1-pirrolidina,  $-NH$ -tert-butilo,  $-NH_2$  o  $-N(CH_3)_2$ );  
 $R^7$  es

35

40



(en el que R es  $-CH_2CH_2R^d$ );  
 $R^d$  es  $-SO_2CH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$ ,  $-NHCOCH_3$  o  $-CF_3$ ; y

45

$R^1$  y  $R^2$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y  
 las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1:  
 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis(4-clorofenil)-2-(4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol.

50

9. El compuesto de la reivindicación 1:

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

5 10. El compuesto de la reivindicación 1:  
(4S, 5R)-4-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]carbonil]-1-piperidina.

10 11. El compuesto de la reivindicación 1:  
(4S, 5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3-(metilsulfonil)propil]-piperazina.

15 12. El compuesto de la reivindicación 1:  
(4S, 5R)-1-[[4-[[4,5-bis(4-clorofenil)-2-[4-(tert-butil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]]-carbonil]-4-[3,3,3-trifluorpropil]-piperazina.

13. El compuesto de la reivindicación 1:  
2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida.

20 14. El compuesto de la reivindicación 1:  
2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona.

25 15. El compuesto de la reivindicación 1:  
N-(2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-acetamida.

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

30 N-(2-(4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil)-metanosulfonamida,  
[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
35 (S)-4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-1-metil-piperazina-2-carboxilato de metilo,  
5-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-2-tert-butil-4-etoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,  
rac-2-(4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,  
40 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,  
N-[2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida,  
N-[2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etil]-acetamida y  
45 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo.

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

50 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,  
2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-acetamida,  
2-[4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil]-2-metil-propionitrilo,  
55 2-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,  
2-(4-[(4S,5R)-1-[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo,  
60 isopropilamida del ácido 4-(4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciano-dimetil-metil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il)-piperidina-1-carboxílico,  
rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol y  
rac-(4S\*,5R\*)-4-[[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-tert-butil-3-etoxi-benceno-sulfonamida.

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

- 5 {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
2-(4-{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il}-acetamida,  
2-(4-{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona,  
N-[2-(4-{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il}-etil)-metanosulfonamida,  
 10 N-[2-(4-{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il}-etil)-acetamida,  
{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
4-{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-tert-butil-3-etoxi-bencenosulfonamida,  
 15 2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butilsulfamoil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,  
rac-(4S\*,5R\*)-5-[4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,  
 20 5-{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxi-bencenosulfonamida,  
5-{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-metanosulfonilaminoetil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,  
 25 N-{{(4S,5R)-2-[4-[2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}etil)acetamida,  
5-{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,  
5-{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-N-tert-butil-2-cloro-4-etoxibencenosulfonamida,  
 30 2-{4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,  
(S)-4-[(4S,5R)-2-(5-tert-butilsulfamoil-4-cloro-2-etoxifenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-carbonil]-1-metilpiperazina-2-carboxilato de metilo,  
rac-(4S\*,5R\*)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
 35 5-{{(4S,5R)-2-[4-cloro-2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,  
rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,  
 40 rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonilfenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
[(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,  
rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
 45 {{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-2-[2-etoxi-5-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidroimidazol-1-il}-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazin-1-il]metanona,  
rac-4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-benzonitrilo,  
4-{{(4S,5R)-4,5-bis-(4-clorofenil)-1-[4-(3-metanosulfonilpropil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxibenzonitrilo,  
 50 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-piperazin-1-il-metanona,  
1-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,  
N-tert-butil-2-{4-[(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,  
 55 rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
rac-2-{4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-propan-2-ol y  
 60 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre el grupo formado por

- 65 2-{4-[(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,

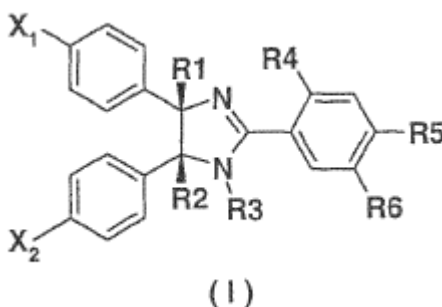
- 5 {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-acetamida,  
 5 {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona,  
 10 N-[2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-etil]-acetamida,  
 N-[2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-etil]-metanosulfonamida,  
 15 {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,  
 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 20 rac-2-(4-((4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-acetamida,  
 rac-2-(4-((4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona,  
 rac-4-((4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-2-ona,  
 25 rac-((4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metiletil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-acetamida,  
 30 {rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metiletil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 {(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[2-etoxi-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,  
 rac-1-((4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-etanona,  
 35 1-((4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-2-metil-propan-1-ona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclobutil-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-ciclobutil-metanona,  
 1-((4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-3-metil-butan-1-ona,  
 1-((4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-3-fenil-propan-1-ona,  
 4-((4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-benzonitrilo,  
 40 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-furan-2-il-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-fenilmetanona,  
 rac-((4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona,  
 rac-((4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona,  
 45 rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona,  
 rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 50 2-(4-((4S,5R)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-acetamida,  
 rac-(2-(4-((4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona,  
 rac-((4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-metanona,  
 55 rac-((4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona,  
 rac-[1,4]bipiperidinil-1-il-((4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-metanona y  
 rac-1-((4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-5-cloro-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperidin-4-il)-carbamato de tert-butilo.

20. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre el grupo formado por

- 65 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
 rac-4-((4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil)-piperazin-2-ona,

rac-1-{4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,  
 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 5 rac-2-{4-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona,  
 rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-(4-etano-sulfonil-piperazin-1-il)-metanona,  
 10 (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona,  
 15 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,  
 20 rac-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona,  
 amida del ácido rac-1-[(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,  
 bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,  
 25 (2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,  
 3-{4-[4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3-etoxi-fenil}-3-metil-butan-2-ona,  
 3-(4-{4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona,  
 30 3-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-3-etoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona,  
 2-(4-{(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-propil)-2-etoxi-fenil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida,  
 35 rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol,  
 rac-1-{4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,  
 40 rac-4-{4-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carbonil]-piperazin-1-il}-butironitrilo,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metoxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 45 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,  
 50 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,  
 bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido rac-(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-carboxílico,  
 rac-[(4S\*,5R\*)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 55 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-isopropoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metano-sulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-isopropil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(5-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 60 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metano-sulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metano-sulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 65 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,

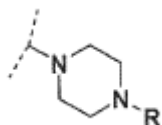
- 5 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(5-ciclopropil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(4-etanosulfonil-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-2-(2-etoxi-4-etilsulfanil-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-metoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-cloro-2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-4,5-bis-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,  
 [(4S,5R)-2-(4-tert-butil-2-etoxi-fenil)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazin-1-il]-metanona y  
 2-(4-((4S,5R)-4,5-bis-(4-cloro-fenil)-1-[4-(3-etanosulfonil-propil)-piperazina-1-carbonil]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-3-etoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo.
- 20 21. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula



- 25 en la que  $X_1$  y  $X_2$  son halógeno, acetileno, ciano, trifluorometilo o nitro;  
 $R^1$  y  $R^2$  se eligen entre el grupo formado por  $-CH_3$  y  $-CH_2CH_3$ ;  
 $R^3$  es  $-H$  o  $-C(=O)-R^7$ ;
- y si  $R^6$  es hidrógeno, entonces  
 $R^4$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_3$  o  $-OCH(CH_3)_2$ ;  
 $R^5$  es:  
 -H  
 -halógeno,  
 $-CH_3$ ,  
 $-CF_3$ ,  
 $-OCH_3$ ,  
 $-C(CH_3)_2$ ,  
 -ciclopropilo,  
 -ciano,  
 $-C(CH_3)_3$ ,  
 $-C(CH_3)_2OR$  (en el que R es  $-H$ ,  $-CH_3$  o  $-CH_2CH_3$ ),  
 $-C(CH_3)_2CN$ ,  
 $-C(CH_3)_2COR$  (en el que R es  $-CH_3$ ),  
 $-C(CH_3)_2COOR$  (en el que R es  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  o  $-CH(CH_3)_2$ ),  
 $-C(CH_3)_2CONR^aR^b$  (en el que  $R^a$  es  $-H$  o  $-CH_3$  y  $R^b$  =  $-H$  o  $-CH_3$ ),  
 -SR (en el que R es  $-CH_3$  o  $-CH_2CH_3$ ) o  
 $-SO_2R$  (en el que R es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 1-pirrolidina,  $-NH$ -tert-butilo o  $-N(CH_3)_2$ );
- y si  $R^6$  no es hidrógeno, entonces  
 $R^4$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_3$  o  $-OCH(CH_3)_2$ ;  
 $R^5$  es hidrógeno,  $-Cl$ ,  $-OCH_3$ , tert-butilo o  $-N(CH_3)_2$ ;  
 $R^6$  es  $-Cl$ , ciclopropilo,  $-SO_2R$  (en el que R es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , 1-pirrolidina,  $-NH$ -tert-butilo,  $-NH_2$  o  $-N(CH_3)_2$ );
- y  $R^7$  se elige entre el grupo formado por:



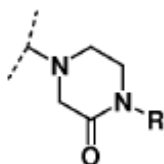
- i)  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , ciclopropilo, ciclobutilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ , 2-furanilo, fenilo o fenilo sustituido por cloro,  $-\text{OCH}_3$  o ciano,  
 ii) 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo o 1,1-dióxido de 4-tiomorfolinilo,  
 iii)  $-\text{NR}^c_2$  (en el que  $\text{R}^c$  es hidrógeno,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ),  
 5 iv) una piperazina sustituida de la fórmula:



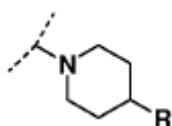
en la que R se elige entre el grupo formado por

- 10 a) hidrógeno,  
 b) alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  
 c)  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 d)  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  
 e) ciclopentilo,  
 15 f)  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  
 g)  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  
 h)  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ ,  
 i)  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  
 j)  $-\text{CH}_2$ -[4-N-metilpiperidinilo],  
 20 k)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$  (en el que  $\text{R}^d$  es  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1,1-dióxido de 2-isotiazolidinilo o 2-tetrahidrofuranilo),  
 l)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^e$  (en el que  $\text{R}^e$  es  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  
 25  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CO-R}^f$  (en el que  $\text{R}^f$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , ciclopropilo, fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo),  
 $-\text{COCH}_2\text{-R}^g$  (en el que  $\text{R}^g$  es H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 4-morfolinilo o  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -[3-(1-metilpirrolidinilo)],  
 m)  $-\text{CH}_2\text{-CO-R}^h$  (en el que  $\text{R}^h$  es  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{NH}$ -ciclopropilo,  $-\text{NH}$ -tert-butilo,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 30  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(piperidinil-4-metanol), 1-(piperidinil-3-carboxamida), 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de 4-tiomorfolinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo),  
 n)  $-\text{SO}_2\text{R}^i$  (en el que  $\text{R}^i$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , fenilo, 4-metilfenilo, 4-propilfenilo,  $-\text{CF}_3$ , 2-tienilo, 3-tienilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo), 1-(3-oxopiperazinilo),  
 35 o)  $-\text{COR}^j$  (en el que  $\text{R}^j$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 2-tetrahidrofuranilo, 2-tienilo, 3-tienilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinil-4-etanol, 1-(4-acetilpiperazinilo) o 1-(3-oxopiperazinilo),  
 p) 1,1-dióxido de 4-tetrahidro-2H-tiopiranoilo,  
 q) 4-piperidinil-1-acetilo,  
 40 r) 4-piperidinil-1-dimetilcarboxamida y  
 s) 1,1-dióxido de 3-tetrahidro-tiofenilo;

v) una oxopiperazina sustituida de la fórmula



- 45 en la que R es  $-\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;  
 y  
 vi) una piperidina sustituida de la fórmula



50

en la que R es -H, -COOCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-(1-piperazinilo), -CH<sub>2</sub>-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCOCH<sub>2</sub>-(1-(4-acetilpiperazinilo)), -NHCOCH<sub>2</sub>-(1-(3-oxopiperazinilo)), -NHCOCH<sub>2</sub>-(1-piperidinacarboxamida), -NHCOCH<sub>2</sub>-(N,N-dietil-1-piperidinilcarboxamida), -NHCOCH<sub>2</sub>-(1-(3-hidroxipiperidinilo)), -NHCOCH<sub>2</sub>-(1-(piperidinil-4-metanol)), -NHCO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCSNHCH<sub>3</sub>, -NHCSNHPh, -NHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo) o 4-morfolinilo;

y las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21 para el tratamiento o control del cáncer, en particular de tumores sólidos, más en particular de tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.

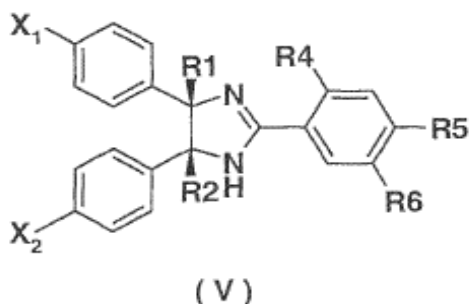
23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para el uso como medicamento.

24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para el uso en el tratamiento o control del cáncer, en particular de tumores sólidos, más en particular de tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.

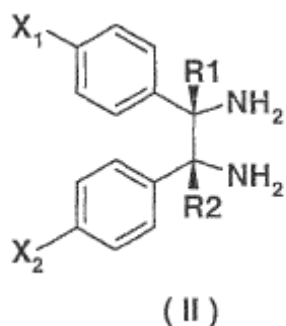
25. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o control del cáncer, en particular de tumores sólidos, más en particular de tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.

26. El proceso de síntesis de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

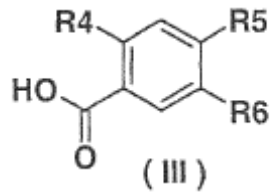
a) se obtiene una imidazolina de la fórmula (V), por lo tanto un compuesto de la fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno,



i) por condensación de una 1,2-diamina tetrasustituída de la fórmula (II)

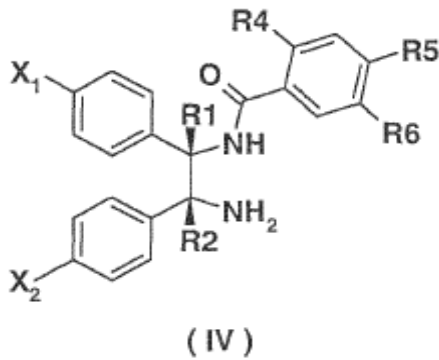


con un ácido aromático de la fórmula (III)



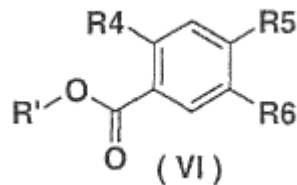
para formar un derivado monoamida de la fórmula (IV)

5



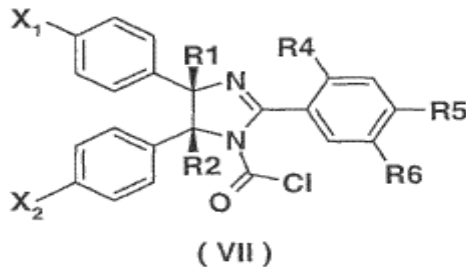
y posterior ciclodeshidratación, para obtener un compuesto de la fórmula (V) o

- 10 ii) por reacción de una 1,2-diamina tetrasustituida de la fórmula (II) indicada en el anterior apartado i) con un éster aromático de la fórmula (VI)



15

en presencia de un trialquil-aluminio para obtener también una imidazolina de la fórmula (V); y  
b) dicho compuesto de la fórmula (V) se hace reaccionar con fosgeno para formar un cloruro de carbamoilo de la fórmula (VII)



20

que después se hace reaccionar con aminas primarias o secundarias para formar el correspondiente compuesto de la fórmula (I),

en el que R<sup>3</sup> es diferente de hidrógeno; y

- 25 c) si se desea, se convierte dicho compuesto de la fórmula (I) en una sal aceptable farmacéuticamente aceptable; y

todos los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1.