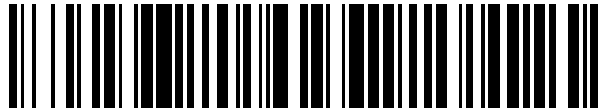


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 518**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2012 PCT/US2012/059168**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13055607**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2012 E 12840391 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2765860**

54 Título: **Antagonistas del receptor de mineralocorticoides**

30 Prioridad:

**13.10.2011 US 201161546758 P**

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

**30.11.2016**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**SHEN, HONG;  
YANG, CHRISTINE y  
COX, JASON, M.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 592 518 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

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional USSN 61/456.758, presentada el 13 de octubre de 2011.

10 **Antecedentes de la invención**

El receptor de mineralocorticoides (RM) es un receptor de hormonas nuclear que es activado por la aldosterona y regula la expresión de muchos genes implicados en la homeostasis de electrolitos y en enfermedades cardiovasculares. Un aumento en la aldosterona en circulación aumenta la presión sanguínea a través de sus efectos sobre la natriuresis, potencialmente con efectos adicionales sobre el cerebro, el corazón y la vasculatura. Además, el hiperaldosteronismo se ha relacionado con muchos procesos fisiopatológicos que dan como resultado una enfermedad renal y cardiovascular. Mientras que el hiperaldosteronismo es causado habitualmente por adenomas productores de aldosterona, los pacientes hipertensos resistentes frecuentemente adolecen de un aumento en los niveles de aldosterona, denominado a menudo "saturación de aldosterona", como resultado de un aumento del potásico sérico o de la actividad residual del AT1R. El hiperaldosteronismo y la saturación de aldosterona normalmente dan como resultado un aumento en la actividad del RM, y se ha demostrado que los antagonistas del RM son eficaces como agentes antihipertensores y también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y del hiperaldosteronismo primario.

Además, en los tejidos viscerales, tales como el riñón y el intestino, el RM regula la retención de sodio, la excreción de potasio y el equilibrio hídrico en respuesta a la aldosterona. La expresión del RM en el cerebro también parece jugar un papel en el control de la excitabilidad neuronal, en la regulación por retroinhibición del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y en los aspectos cognitivos del rendimiento conductual (Castren et al., *J. of Neuroendocrinology*, 3, 461-66 (1993)).

La eplerenona y la espironolactona son dos antagonistas del RM que se ha demostrado que son eficaces en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, particularmente en la hipertensión y en la insuficiencia cardíaca (RALES Investigators (1999) *The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure*, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341 (10): 709-717; Pitt B, et al., investigador de EPHEUS (2003) *Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction*, *N. Engl. J. Med.*, 348 (14): 1309-1321; Funder JW., (2010) *Eplerenone in Chronic Renal Disease: the EVALUATE trial*, *Hypertens. Res.*, 33 (6): 539-40). Además, múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con espironolactona o con eplerenona reduce significativamente la presión sistólica sanguínea en pacientes hipertensos con PHA sistólica entre leve y moderada, obesos, y en resistentes (Calhoun DA, et al., (2008) *Effectiveness of the Selective Aldosterone Blocker, Eplerenone, in Patients with Resistant Hypertension*, *J. Am. Soc. Hypertens.*, nov-dic de 2008; 2 (6): 462-8; Huang BS, et al., (2010) *Central Neuronal Activation and Pressor Responses Induced by Circulating ANG II: role of the brain aldosterone-"ouabain" pathway*, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, (2): H422-30; The RALES Investigators. (1996) *Effectiveness of Spironolactone added to an Angiotensin-converting enzyme Inhibitor and a Loop Diuretic for Severe Chronic Congestive Heart Failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES])*, *Am. J. Cardiol.*, 1996; 78: 902-907; Pitt B, et al., investigadores de EPHEUS, *Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS)*, *Circulation*, 14 de octubre de 2008; 118 (16): 1643-50; Bomback AS et al., (2009), *Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage*, *Clin. Nephrol.*, 72 (6): 449-56; Williams JS, *Hypertension: spironolactone and resistant hypertension*, *Nat. Rev. Endocrinol.*, mayo de 2010; 6 (5): 248-50; Nishizaka MK, et al., *The role of aldosterone antagonists in the management of resistant hypertension*, *Curr Hypertens Rep.*, octubre de 2005; 7 (5): 343-7. Revisión; Gaddam K, et al., (2010) *Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study*, *Hypertension*, 55 (5): 1137-42; Zannad F, et al., (2010) *Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF)*, *Eur. J. Heart Fail.*, 12 (6): 617-22).

Las evidencias de los modelos preclínicos también sugieren que los antagonistas del RM serían eficaces en el tratamiento del síndrome metabólico y de la aterosclerosis (Takai, S. et al, (2005) *Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates*, *Hypertension*, 46 (5): 1135-9; Tirosh, A. et al., GK. (2010) *Mineralocorticoid receptor antagonists and the metabolic syndrome*, *Curr Hypertens Rep.*, agosto de 2010; 12 (4): 252-7).

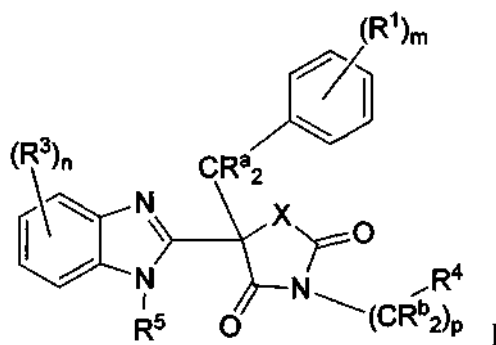
También, la solicitud PCT publicada WO 2002/17895 divulgaba que los antagonistas de la aldosterona eran útiles en el tratamiento de sujetos que padecen una o más disfunciones cognitivas que incluyen, pero no se limitan a, psicosis, trastornos cognitivos (tales como alteraciones de la memoria), trastornos del estado de ánimo (tales como depresión y trastorno bipolar), trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad.

Una elevación en los niveles de aldosterona, o un exceso de estimulación de los receptores de mineralocorticoides, está relacionada con diversos trastornos fisiológicos o estados patológicos que incluyen el síndrome de Conn, el hiperaldosteronismo primario y secundario, un aumento en la retención de sodio, un aumento en la excreción de magnesio y de potasio (diuresis), un aumento en la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinadas), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto de miocardio, síndrome de Bartter y trastornos relacionados con unos niveles excesivos de catecolaminas (Hadley, M. E., ENDOCRINOLOGY, 2ª Ed., páginas 366-81, (1988); y Brilla et al., Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 25 (5), páginas 563-75 (1993). Podría esperarse que los compuestos y/o las composiciones farmacéuticas que actúan como antagonistas del RM fueran valiosos en el tratamiento de cualquiera de las afecciones anteriores.

A pesar de los significativos avances terapéuticos en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca, el estándar de tratamiento actual es subóptimo y existe una clara necesidad médica no satisfecha de intervenciones terapéuticas/farmacológicas adicionales. Esta invención aborda esas necesidades al proporcionar compuestos y composiciones que antagonizan el RM y que potencialmente tienen utilidad en el tratamiento de la hipertensión, de la insuficiencia cardíaca, de otros trastornos cardiovasculares y de otros trastornos por la aldosterona.

### Sumario de la invención

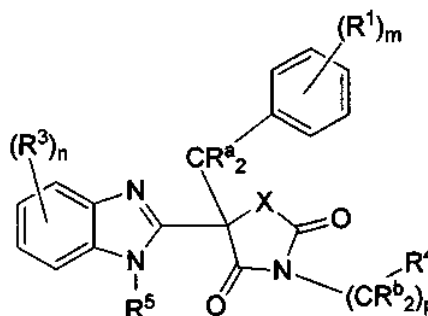
La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad antagonista del receptor de mineralocorticoides (RM) y que podría esperarse que fueran valiosos compuestos farmacéuticamente activos para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos mediados por la aldosterona, incluyendo la enfermedad cardiovascular. La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula I:



o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La invención se refiere a adicionalmente a dichos compuestos para su uso en posibles métodos de tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y a procesos para la elaboración de los compuestos de la Fórmula I y de las preparaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de Fórmula I.

### Descripción detallada de la invención

La invención concierne a compuestos de Fórmula I:



o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

X es NH u O;

Cada R<sup>1</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> u OR, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H o CN;

Cada R es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

5 Cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C(O)OR, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heteroarilo, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heterociclilo, NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CN, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-arilo, en el que dicho alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

10 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o heterociclilo, en el que dicho alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo, está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;

R<sup>5</sup> es H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

15 Cada R<sup>6</sup> es independientemente H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

Cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (CR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o (CR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-heteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo, cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo o arilo;

20 Cada R<sup>a</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> en el que dicho alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

25 Cada R<sup>b</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o arilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

Cada R<sup>c</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Cada R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30 m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

35 p es 0, 1, 2 o 3;

t es 0 o 1.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I,

40 Cada R<sup>1</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> u OR, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>3</sub> o CN;

Cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)OR, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heteroarilo, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heterociclilo, NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CN, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-arilo, en el que dicho alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

45 R<sup>4</sup> es 1) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

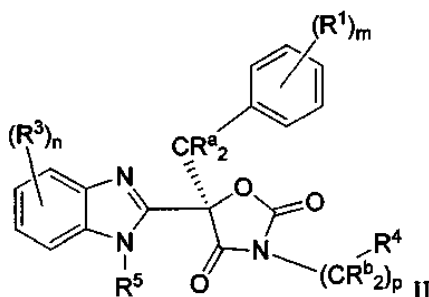
arilo, en los que arilo se selecciona entre fenilo, indenilo, naftilo, dihidroindenilo o tetrahidronaftalenilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

en el que dicho alquilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, CF<sub>3</sub>, u OR;

50 m es 0, 1 o 2;

y todas las demás variables son según se han definido anteriormente en la Fórmula I.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula estructural II:



55

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

Cada R<sup>1</sup> es independientemente halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H o CN;

Cada R es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

Cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heteroarilo, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heterociclilo, NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CN, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que dicho alquilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, en el que arilo se selecciona entre fenilo, indenilo, naftilo, dihidroindenilo o tetrahidronaftalenilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho alquilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, CF<sub>3</sub> u OR;

R<sup>5</sup> es H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

Cada R<sup>6</sup> es independientemente H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

Cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo o arilo;

Cada R<sup>a</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

Cada R<sup>b</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

Cada R<sup>c</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Cada R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2.

En una realización adicional, un compuesto que es

Número de compuesto	Nombre de la IUPAC
1	(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
2	(5R)-5-Bencil-5-(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
3	(5R)-5-(1H-Bencimidazol-2-il)-5-bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2A-diona
4	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
5	2-[(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
6	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[6-(1H-tetrazol-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
7	(5R)-5-Bencil-5-(4,5-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
8	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
9	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
10	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(morfolinilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

ES 2 592 518 T3

11	(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[1-(4,4-difluorociclohexil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
12	(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-ciclohexiletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
13	(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
14	N-(2-((5R)-5-bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il)-1H-bencimidazol-7-il)metansulfonamida
15	(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
16	N-(2-((5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il)-1H-bencimidazol-6-il)etansulfonamida
17	5-(6-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-(4-fluorobencil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
18	2-{3-[(1R)-1-Ciclohexiletíl]-5-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il}-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo
19	(5R)-5-Bencil-5-(4,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
20	5-Bencil-5-(4-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
21	2-((5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida de metilo
22	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-pirimidin-5-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
23	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
24	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
25	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-piridin-3-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
26	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
27	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
28	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(5-fluoro-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
29	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(4-cloro-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
30	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-isoxazol-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
31	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
32	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
33	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[4-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
34	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-piridin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
35	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-pirimidin-5-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
36	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-piridin-3-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
37	(5R)-5-Bencil-5-(5,6-difluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
38	(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletíl]imidazolidin-2,4-diona

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización adicional, la invención es un compuesto que es

Número de compuesto	Nombre de la IUPAC
9	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
11	(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[1-(4,4-difluorociclohexil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
12	(5R)-S-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-ciclohexiletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
13	(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
14	N-(2-[(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1H-bencimidazol-7-il) metansulfonamida
23	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
24	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
25	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-piridin-3-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
26	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
28	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(5-fluoro-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
29	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(4-cloro-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

Según se usa en el presente documento excepto cuando se indique, se entiende que "alquilo" incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. El término "cicloalquilo" significa carbociclos que no contienen heteroátomos. Algunos ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftilo y similares. A lo largo de la memoria descriptiva se usan las abreviaturas usadas habitualmente para los grupos alquilo, por ejemplo, metilo puede estar representado por abreviaturas convencionales que incluyen "Me" o CH<sub>3</sub> o por un símbolo que es un enlace extendido sin un grupo terminal definido, por ejemplo, "5—" , etilo puede estar representado por "Et" o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, propilo puede estar representado por "Pr" o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, butilo puede estar representado por "Bu" o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, etc. "alquilo C<sub>1-6</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C6</sub>") por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C<sub>1-6</sub> incluye todos los isómeros de hexil alquilo y de pentil alquilo, así como los *n*-, iso-, sec- y t-butilo, *n*- e isopropilo, etilo y metilo. "Alquilo 1-4" significa *n*-, iso-, sec- y t-butilo, *n*- e isopropilo, etilo y metilo. Si no se especifica un número, se entiende que hay 1-10 átomos de carbono para los grupos alquilo lineales o ramificados. La expresión "alquilo C<sub>1-6</sub>, en la que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor" se refiere a grupos alquilo que tienen 0, 1, 2 o 3 átomos de flúor unidos a uno o más átomos de carbono. El grupo "CF<sub>3</sub>", por ejemplo, es un grupo metilo que tiene tres átomos de flúor unidos al mismo átomo de carbono.

10

15

20

Según se usa en el presente documento, "alcoxi C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno. Por ejemplo, alcoxi C<sub>1</sub> es el grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>2</sub> es un grupo etoxi (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) y similares.

25

"Ariilo", salvo que se indique de otro modo, significa anillos aromáticos mono y bicíclicos que contienen 6-12 átomos de carbono. Algunos ejemplos de ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo y similares. "Ariilo" también incluye anillos monocíclicos condensados con un grupo ariilo. Algunos ejemplos incluyen dihidroindenilo, tetrahidronaftalenilo, indanilo y similares.

30

"Heteroarilo" salvo que se indique de otro modo, significa un sistema anular aromático mono o bicíclico o un sistema anular que tiene entre 5 y 10 átomos y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, y similares. Heteroarilo también incluye grupos heterocíclicos aromáticos condensados con heterociclos que no son aromáticos o son parcialmente aromáticos, y grupos heterocíclicos aromáticos condensados con anillos cicloalquilo. Algunos ejemplos adicionales de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, indazolilo, tienopirazolilo, imidazopiridazinilo, pirazolopirazolilo, pirazolopiridinilo, imidazopiridinilo e imidazotiazolilo. Heteroarilo también incluye dichos grupos en su forma cargada, por ejemplo, piridinio. En una realización, heteroarilo es oxadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, piridinilo e imidazolilo.

35

40

"Heterociclilo", salvo que se indique de otro modo, significa un anillo saturado monocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, en el que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. Algunos ejemplos de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, oxazolidino, imidazolidino, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazino, y similares. El

45

término también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2 o 4-piridonas unidas a través del nitrógeno o (1H,3H)-pirimidin-2,4-dionas N-sustituidas (uracilos N sustituidos). Heterociclilo incluye además dichas fracciones en su forma cargada, por ejemplo, piperidinio. En una realización, heterociclilo es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y oxazolidinilo.

5 "Halógeno (o halo)" salvo que se indique de otro modo, incluye flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) y yodo (yodo). En una realización, halo es flúor o cloro.

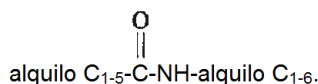
10 Por "oxo" se entiende el grupo funcional grupo "=O" que es un átomo de oxígeno conectado a la molécula a través de un doble enlace, tal como, por ejemplo, (1) "C=O", que es un grupo carbonilo; (2) "S=O", es decir, un grupo sulfóxido; y (3) "N=O", es decir, un grupo N-óxido, tal como piridil-N óxido.

15 Salvo que expresamente se establezca lo contrario, la sustitución por un sustituyente indicado está permitida en cualquier átomo de un anillo (por ejemplo, arilo, un anillo de heteroarilo o un anillo heterocíclico saturado) siempre que dicha sustitución en el anillo esté químicamente permitida y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que puede ser preparado y aislado, y cuya estructura y propiedades permanecen o pueden hacerse permanecer esencialmente sin modificar durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en el presente documento (por ejemplo, la administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

20 La referencia a los compuestos de Fórmula estructural I incluye los compuestos de otras Fórmulas estructurales genéricas que están en el ámbito de Fórmula I, incluyendo, pero no se limitan a, la Fórmula I, II y/o III.

25 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R, R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup>, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las demás apariciones. Además, solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o de variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

30 En la nomenclatura estándar usada a lo largo de esta divulgación, la porción terminal de la cadena lateral indicada se describe en primer lugar, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino C<sub>1-5</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> es equivalente a



35 En la elección de los compuestos de la presente invención, el experto habitual en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, etc., deben ser seleccionados conforme a los principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de estructuras químicas.

40 Debe considerarse que el término "sustituido" incluye los múltiples grados de sustitución por un sustituyente nombrado. Cuando se divulgan o reivindican múltiples fracciones sustituyentes, el compuesto sustituido puede estar sustituido independientemente por una o más de las fracciones sustituyentes divulgadas o reivindicadas, individual o pluralmente. Por sustituido independientemente se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

45 Cuando un sustituyente o una variable tiene múltiples definiciones, se entiende que el sustituyente o la variable están definidos como seleccionados entre el grupo que consiste en las definiciones indicadas.

#### Isómeros ópticos - Diastereoisómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros - Atropisómeros:

50 Los compuestos de Fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden aparecer en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoisómeras y diastereoisómeros individuales. Se entiende que la presente invención comprende todas dichas formas isómeras de los compuestos de Fórmula estructural I.

55 Los compuestos de Fórmula estructural I pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales mediante, por ejemplo, una cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo, en metanol o acetato de etilo o en una mezcla de los mismos, o a través de una cromatografía quiral mediante el uso de una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede ser determinada mediante una cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o de los intermedios cristalinos que están derivatizados, si fuera necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico con una configuración absoluta conocida.

60 Alternativamente, cualquier estereoisómero o isómero de un compuesto de la Fórmula estructural general I puede obtenerse mediante una síntesis estereoespecífica mediante el uso de materiales de partida o de reactivos ópticamente puros con una configuración absoluta conocida.



Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de forma que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante métodos bien conocidos en la materia, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereoisómera, seguido de la separación de los diastereoisómeros individuales mediante los métodos habituales, tales como una cristalización fraccionada o una cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales mediante el uso de un ácido o de una base enantioméricamente puros. Los derivados diastereoméricos pueden ser convertidos después en los enantiómeros puros mediante la escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la materia.

Para los compuestos descritos en el presente documento que contienen dobles enlaces olefinicos, salvo que se especifique de otro modo, se entiende que incluyen los isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros que tienen diferentes puntos de unión del hidrógeno acompañado por uno o más cambios en el doble enlace. Por ejemplo, una cetona y su forma de enol son tautómeros cetoenólicos. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, están englobados con los compuestos de la presente invención.

En los compuestos de Fórmula estructural I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo en particular que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula estructural I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio ( $^1\text{H}$ ) y deuterio ( $^2\text{H}$ , indicado también como D). El protio es el isótopo predominante del hidrógeno en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos en isótopos con la Fórmula estructural I pueden prepararse sin una excesiva experimentación mediante las técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y en los Ejemplos del presente documento mediante el uso de reactivos y/o de intermedios apropiados enriquecidos en isótopos. Por lo tanto, la presente invención cubre todos los compuestos enriquecidos en isótopos, incluyendo los compuestos deuterados.

La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la Fórmula I. Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de Fórmula I pueden tener todos, independientemente entre sí, una configuración S o una configuración R. La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diastereómeros y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o de diastereómeros, en todas las proporciones. Por lo tanto, los enantiómeros son un sujeto de la invención en su forma enantioméricamente pura, tanto en forma de antípodas levorrotatorias como dextrorrotatorias, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las porciones. En el caso de una isomería cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans, así como las mezclas de estas formas en todas las proporciones. La preparación de los estereoisómeros individuales puede llevarse a cabo, si se desea, mediante la separación de una mezcla mediante los métodos habituales, por ejemplo, mediante una cromatografía o una cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o mediante una síntesis estereoselectiva. Opcionalmente puede realizarse una derivatización antes de la separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en la fase de los compuestos de la Fórmula I o en la fase de un intermedio durante la síntesis. La presente invención también incluye todas las formas tautómeras de los compuestos de Fórmula I.

La presente invención incluye todas las formas atropisómeras de los compuestos de Fórmula I. Los atropisómeros son estereoisómeros resultantes de una obstrucción en la rotación alrededor de los enlaces simples en la que la tensión estérica de la barrera a la rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los conformeros. Los atropisómeros muestran una quiralidad axial. La separación de los atropisómeros es posiblemente mediante métodos de resolución quirales, tales como una cristalización selectiva.

Sales:

Se entenderá que, según se usa en el presente documento, se entiende que las referencias a los compuestos de Fórmula estructural I también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, y también las sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores de los compuestos libres o de sus sales farmacéuticamente aceptables o en otras manipulaciones de síntesis.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de los compuestos básicos englobadas en el término "sal farmacéuticamente aceptable" se

refieren a las sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que generalmente se preparan mediante la reacción de la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Algunas sales representativas de los compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, ascorbato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, alcanforato, 5 alcanforsulfonato, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, metansulfonato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, 10 sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tiocianato, tosilato, trietyoduro, valerato y similares. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención portan una fracción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos incluyen, pero no se limitan a, las sales derivadas a partir de bases inorgánicas que incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, 15 potasio, sodio, cinc, y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, de calcio, de magnesio, de potasio y de sodio. Algunas sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas cíclicas, de dicitclohexil aminas y de resinas básicas de intercambio iónico, tales como resinas de arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, 20 piperidina, poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

También, en el caso de que haya presente un grupo ácido carboxílico (-COOH) o alcohol en los compuestos de la presente invención, pueden emplearse los ésteres farmacéuticamente aceptable de los derivados del ácido 25 carboxílico, tales como metil, etil o pivaloiloximetil o acil derivados de alcoholes, tales como O-acetilo, O-pivaloiló, O-benzoilo y O-aminoacilo. Están incluidos aquellos ésteres y grupos acilo conocidos en la materia por modificar las características de solubilidad o de hidrólisis para su uso en forma de formulaciones de liberación sostenida o de profármacos.

30 Asimismo, en la presente invención están incluidos los solvatos y los hidratos de los compuestos de Fórmula estructural I.

Si los compuestos de Fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas o betaínas (iones bipolares). Las 35 sales pueden obtenerse a partir de los compuestos de Fórmula I mediante los métodos habituales que son conocidos por la persona experta en la materia, por ejemplo, mediante la combinación de un ácido o de una base orgánico o inorgánico en un disolvente o en un dispersante, o mediante el intercambio de un anión o el intercambio de un catión desde otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de Fórmula I que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos 40 farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios de las reacciones químicas, o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Según sea apropiado, las siguientes realizaciones pueden referirse a las Fórmulas estructurales I, II y/o III.

45 En una realización, X es O. En una realización X es O.

En una realización, cada R<sup>1</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, u OR, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H o CN. En una 50 realización adicional, cada R<sup>1</sup> es independientemente halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H o CN. En otra realización, cada R<sup>1</sup> es independientemente halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En una realización, cada R<sup>1</sup> es independientemente halo.

En una realización, cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, CF<sub>3</sub>, (CR<sup>o</sup>)<sub>0-3</sub>-heteroarilo, (CR<sup>o</sup>)<sub>0-3</sub>-heterociclilo o 55 NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, en el que dicho heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>. En otra realización, cada R<sup>3</sup> es independientemente (CR<sup>o</sup>)<sub>0-3</sub>-heteroarilo o (CR<sup>o</sup>)<sub>0-3</sub>-heterociclilo, en el que dicho heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o 60 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.

En una realización, R<sup>4</sup> es arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o heterociclilo, en el que dicho arilo, cicloalquilo o heterociclilo, está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre halo u OR. En otra realización, R<sup>4</sup> es 1) arilo, en el que arilo se selecciona entre fenilo, indenilo, naftilo, dihidroindenilo o tetrahidronaftalenilo o 2) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en el que dicho arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos 65 seleccionados entre halo u OR.

En una realización, R<sup>5</sup> es H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otra realización, R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.  
 En una realización, R<sup>6</sup> es H y R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5 En una realización, cada R<sup>a</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN. En otra realización, cada R<sup>a</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En una realización adicional, cada R<sup>a</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

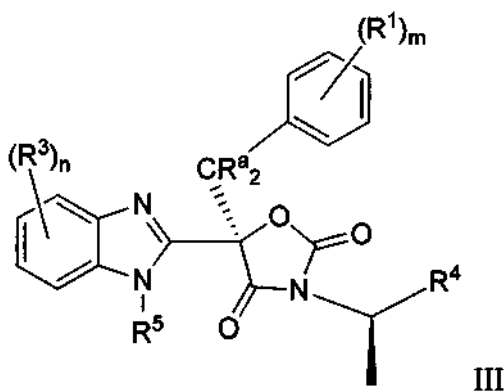
10 En una realización, cada R<sup>b</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho alquilo, está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN. En otra realización, cada R<sup>b</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En una realización adicional, cada R<sup>b</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15 En una realización, m es 0, 1 o 2. En otra realización, m es 0 o 1. En una realización adicional, m es 0.

En una realización, n es 0, 1 o 2. En otra realización, n es 0 o 1.

En una realización, p es 0, 1 o 2. En otra realización, p es 1 o 2.

20 En una realización, los compuestos de la presente invención están ilustrados por la Fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

25 Cada R<sup>1</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> u OR, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H o CN;

30 Cada R es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

35 Cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C(O)OR, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heteroarilo, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heterociclilo, NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CN, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-arilo, en el que dicho alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o heterociclilo, en el que dicho alquilo, arilo, cicloalquilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;

40 R<sup>5</sup> es H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

Cada R<sup>6</sup> es independientemente H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

45 Cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (CR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, o (CR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-heteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo, cicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo o arilo;

50 Cada R<sup>a</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> en el que dicho alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

Cada R<sup>c</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Cada R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

m es 0, 1, 2 o 3;

5 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 0 o 1.

10 La presente invención también se refiere a los procesos para la preparación de los compuestos de Fórmula I que se describen a continuación, y mediante los cuales pueden obtenerse los compuestos de la invención.

15 Los compuestos de la Fórmula I de acuerdo con la invención antagonizan competitivamente el receptor de la aldosterona (RM), y por lo tanto, podrían ser agentes útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con un aumento en los niveles de aldosterona. La capacidad de los compuestos de Fórmula I de antagonizar el RM puede analizarse, por ejemplo, en el ensayo de actividad descrito a continuación.

20 Un aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que podría ser útil para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante una terapia.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que podría ser útil para su uso como un agente antihipertensor en un ser humano o un animal.

25 Otro aspecto de la invención que es de interés es el compuesto de Fórmula I para su uso en un posible método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, hipertensión, aterosclerosis, hiperaldosteronismo primario o una afección relacionada en un paciente humano en necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere al compuesto de Fórmula I para su uso en un posible método de tratamiento del síndrome metabólico en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere al compuesto de Fórmula I para su uso en un posible método de tratamiento de una enfermedad fisiológica o patológica, seleccionada entre las que incluyen el síndrome de Conn, hiperaldosteronismo primario y secundario, un aumento en la retención de sodio, un aumento en la excreción de magnesio y de potasio (diuresis), un aumento en la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinadas), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto de miocardio, síndrome de Bartter y trastornos relacionados con un exceso en los niveles de catecolaminas en un paciente humano en necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Otro aspecto de la invención que es de interés es el compuesto de Fórmula I para su uso en un posible método de tratamiento de la insuficiencia renal en un paciente humano en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Otro aspecto de la invención que es de interés es el compuesto de Fórmula I para su uso en un posible método de tratamiento de la hipertensión, incluyendo, pero no se limita a, hipertensión esencial, hipertensión resistente, hipertensión sistólica, hipertensión arterial pulmonar, y similares.

55 Adicionalmente, otro aspecto de la invención es el compuesto de Fórmula I para su uso en un método para el tratamiento de la hipertensión en un animal o en un ser humano obeso.

Adicionalmente, otro aspecto de la invención es el compuesto de Fórmula I para su uso en un posible método de tratamiento de la hipertensión en un animal o en un ser humano diabético.

60 Otro aspecto de la presente invención es los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables en la prevención de la profilaxis de uno o más estados patológicos relacionados con la inhibición del RM en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable a un mamífero en necesidad de los mismos.

65 Los compuestos de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, en forma de productos farmacéuticos por sí mismos,

en mezclas entre sí o en forma de preparaciones farmacéuticas. El término "paciente" incluye animales, preferentemente mamíferos y especialmente seres humanos, que usan los actuales agentes activos para la prevención o el tratamiento de una afección médica. La administración del fármaco al paciente incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por parte de otra persona. El paciente puede estar en  
 5 necesidad de tratamiento por una enfermedad o una afección médica existente, o puede desearse un tratamiento profiláctico (prevención) para prevenir o reducir el riesgo de dicha enfermedad o afección médica.

Un sujeto de la presente invención son también por lo tanto los compuestos de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos, su uso para antagonizar los receptores  
 10 de mineralocorticoides, y en particular su uso en la terapia y la profilaxis de los síndromes mencionados anteriormente, así como su potencial uso para la preparación de los medicamentos con estos fines.

Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y las descripciones similares tales como "una cantidad eficaz para el tratamiento" pretenden significar aquella cantidad de un producto farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, un animal o un ser humano que se espera por parte de un investigador, un veterinario, un médico u otro profesional clínico. Los términos "cantidad profilácticamente eficaz" y las descripciones similares tales como "una cantidad eficaz para la prevención" pretenden significar aquella cantidad de un producto farmacéutico que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del acontecimiento o biológico médico que se aspira a prevenir en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano por parte de un investigador, un veterinario, un doctor en medicina u otro profesional clínico. Los términos "prevenir" o "prevención" según se usan en el presente documento, se refieren a la administración de un compuesto de Fórmula I o de sus sales farmacéuticamente aceptables antes de la aparición de los síntomas críticos. Como ejemplo, la dosis que recibe un paciente puede seleccionarse de forma que se consiga una reducción deseada en la presión sanguínea; la dosis que recibe un paciente también puede ajustarse con el tiempo con objeto de alcanzar una presión sanguínea objetivo. El régimen de dosificación que utiliza un compuesto de la actual invención se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar; la potencia del compuesto seleccionado para ser administrado; la vía de administración; y la función renal y hepática del paciente. Una consideración de estos factores está bien en la pericia del profesional clínico habitual con el fin de determinar la cantidad de dosis terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección. Se entiende que una cantidad de dosis específica diaria puede ser simultáneamente tanto una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertensión, como una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención del infarto de miocardio.

Adicionalmente, un sujeto de la presente invención son las preparaciones farmacéuticas (o las composiciones farmacéuticas) que comprenden como componente activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo habitual farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias y/o aditivos vehículos farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, los sujetos de la invención son, por ejemplo, dicho compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un producto farmacéutico, las preparaciones farmacéuticas que comprenden como componente activo una dosis terapéuticamente eficaz de dicho compuesto y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo habitual farmacéuticamente aceptable, y los usos de dicho compuesto y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la terapia o la profilaxis de los síndromes mencionados anteriormente, así como su uso para la preparación de medicamentos con estos fines.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser administradas por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios. La administración también puede llevarse a cabo por vía parenteral, por ejemplo, subcutánea, intramuscular o intravenosa, en forma de soluciones para inyección o infusión. Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, una administración percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, tinturas, aerosoles o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en forma de aerosoles nasales o mezclas de aerosoles, o, por ejemplo, de microcápsulas, implantes o varillas. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad que se va a tratar y de su gravedad.

La cantidad del compuesto activo de la Fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas normalmente es de entre 0,2 y 700 mg, preferentemente de entre 1 y 500 mg, por dosis, pero dependiendo del tipo de preparación farmacéutica también puede ser mayor. Las preparaciones farmacéuticas comprenden habitualmente entre un 0,5 y un 90 por ciento en peso de los compuestos de la Fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de las preparaciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una forma conocida *per se*. Con este fin se ponen uno o más compuestos de la Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o más sustancias vehículoas y/o aditivos farmacéuticos sólidos o líquidos (o sustancias auxiliares), y si se desea, junto con otros compuestos farmacéuticamente activos que tienen una acción terapéutica o profiláctica, en una forma de administración adecuada o en una forma de dosificación que después puede usarse como un producto farmacéutico en la medicina humana o veterinaria.

Para la producción de píldoras, de comprimidos, de comprimidos recubiertos con azúcar y de cápsulas de gelatina dura es posible la utilización, por ejemplo, de lactosa, almidón, por ejemplo, almidón de maíz o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Algunos vehículos para las cápsulas de gelatina blanda y los supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Algunos vehículos adecuados para la preparación de soluciones, por ejemplo, de soluciones para inyección o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución fisiológica de cloruro de sodio, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para la preparación de preparaciones para inyección o infusión. Algunos vehículos para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y de ácido láctico.

Además de los compuestos activos y de los vehículos, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener los aditivos habituales, por ejemplo, agentes de relleno, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto *depot*, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

La dosis del compuesto activo de la Fórmula I que se va a administrar y/o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos depende del caso individual, y como es habitual, debe ser adaptada a las circunstancias individuales para conseguir un efecto óptimo. Por lo tanto, depende de la naturaleza y de la gravedad del trastorno que se va a tratar, y también del sexo, de la edad, del peso y de la sensibilidad individual del ser humano o del animal que se va a tratar, de la eficacia y la duración de la acción de los compuestos usados, de si la terapia es aguda o crónica o profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de la Fórmula I. En general, es apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg, preferentemente de entre 0,01 y 10 mg/kg, en particular de entre 0,3 y 5 mg/kg (en cada caso, mg por kg de peso corporal) para su administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, con objeto de obtener los resultados deseados. La dosis diaria puede ser administrada en una única dosis o, en particular cuando se administran unas cantidades mayores, puede dividirse en varias, por ejemplo, en dos, tres o cuatro dosis individuales. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse arriba o abajo de la dosis diaria administrada.

Los compuestos de la Fórmula I se unen al receptor de mineralocorticoides y antagonizan los efectos biológicos de la aldosterona y del cortisol. Teniendo cuenta esta propiedad, aparte de su uso como compuestos farmacéuticamente activos en la medicina humana y la medicina veterinaria, también pueden emplearse como una herramienta científica como ayuda en investigaciones bioquímicas en las que se busca dicho efecto sobre el receptor de mineralocorticoides, y también con fines diagnósticos, por ejemplo, en el diagnóstico *in vitro* de muestras celulares o de muestras tisulares. Los compuestos de la Fórmula I y las sales de los mismos pueden emplearse adicionalmente, como ya se ha mencionado anteriormente, como intermedios para la preparación de otros compuestos farmacéuticamente activos.

Los compuestos mencionados anteriormente también son de utilidad junto con otros compuestos farmacológicamente activos. Algunos compuestos activos adicionales que pueden usarse junto con los compuestos de la actual invención, tanto administrados conjuntamente como en una combinación fija, incluyen, pero no se limitan a las siguientes sales, metabolitos, solvatos, profármacos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (por ejemplo, alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril), antagonistas del receptor de la angiotensina II (por ejemplo, losartán, valsartán, candesartán, olmesartán, telmesartán), inhibidores de la endopeptidasa neutra (por ejemplo, enalcreína, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, aliskiren (hemifumarato de 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanamida) SPP600, SPP630 y SPP635), antagonistas del receptor de la endotelina, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipino, nifedipino, veraparmilo, diltiazem, galopamilo, niludipino, nimodipinos, nicardipino), activadores de los canales de potasio (por ejemplo, nicorandilo, pinacidilo, cromakalim, minoxidilo, aprilkalim, loprazolam), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida), simpaticolíticos, fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos (por ejemplo, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o tartato de metoprolol), fármacos bloqueantes alfa adrenérgicos (por ejemplo, doxazocina, prazocina o alfa metildopa) agonistas adrenérgicos alfa centrales, vasodilatadores periféricos (por ejemplo, hidralazina), agentes hipolipemiantes (por ejemplo, niacina, inhibidores de la reductasa de la HMG Co-A), agentes que alteran el metabolismo, incluyendo agentes sensibilizantes a la insulina y otros compuestos relacionados (por ejemplo, muraglitazar, glipizida, metformina, rosiglitazona) o con otros fármacos beneficiosos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, incluyendo nitroprusiato y diazóxido.

Algunos ejemplos de otros principios activos que pueden ser administrados en combinación con un compuesto de Fórmula I, y que pueden ser administrados por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a:

- (a) agonistas y agonistas parciales del PPAR gamma, incluyendo tanto glitazonas como no glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona, netoglitazona, T-131, LY-300512, LY-818, y los compuestos divulgados en el documento WO02/08188, en el documento WO2004/020408 y en el documento WO2004/020409.
- 5 (b) biguanidas, tales como metformina y fenformina;
- (c) inhibidores de la fosfatasa de protein tirosina 1B (PTP-1B);
- (d) inhibidores de la peptidasa de dipeptidilo IV (DPP-4), tales como sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina y alogliptina;
- (e) insulina o miméticos de la insulina;
- 10 (f) sulfonilureas tales como tolbutamida, glimepirida, glipizida, y materiales relacionados;
- (g) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (tales como acarbosa);
- (h) agentes que mejoran el perfil lipídico de un paciente, tales como (i) inhibidores de la reductasa de la HMG Co-A (lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, ZD-4522 y otras estatinas), (ii) secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) agonistas del receptor de la niacina, alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iv) agonistas del PPAR $\alpha$ , tales como derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) inhibidores de la absorción de colesterol, tales como ezetimibe, (vi) inhibidores de la aciltransferasa de acil CoA:colesterol (ACAT), tales como avasimibe, (vii) inhibidores de la CETP, tales como torcetrapib, anacetrapib y dalcetrapib, y (viii) antioxidantes fenólicos, tales como probucol;
- 15 (i) agonistas dobles del PPAR $\alpha/\gamma$ , tales como muraglitazar, tesaglitazar, farglitazar y JT-501;
- (j) agonistas del PPAR $\delta$ , tales como los divulgados en el documento WO97/28149;
- (k) compuestos antiobesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, subitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y Y5, agonistas del MC4R, antagonistas/agonistas inversos del receptor cannabinoide 1 (CB-1) (por ejemplo, rimonabant y taranabant) y agonistas del receptor  $\beta_3$  adrenérgico;
- 20 (l) inhibidores del transvehículo ileal de ácidos biliares;
- (m) agentes destinados a su uso en estados inflamatorios, tales como ácido acetilsalicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2);
- 30 (n) antagonistas del receptor del glucagón;
- (o) GLP-1;
- (p) GIP-1;
- (q) análogos y derivados del GLP-1, tales como exendinas, (por ejemplo, exenatida y liruglatida), y
- (r) inhibidores de la deshidrogenasa de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide 1 (HSD-1).
- 35

Con los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse uno o más agentes activos adicionales. El agente o agentes activos adicionales pueden ser compuestos modificadores de lípidos o agentes que tienen otras actividades farmacéuticas, o agentes que tienen tanto efectos modificadores de lípidos como otras actividades farmacéuticas. Algunos ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la reductasa de la HMG Co-A, que incluyen estatinas en sus formas lactonizadas o de dihidroxiácido abierta, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen, pero no se limitan a, lovastatina (véase la Patente de EE.UU. n° 4.342.767), simvastatina (véase la Patente de EE.UU. n° 4.444.784), dihidroxiácido de simvastatina abierta, particularmente las sales de amonio o de calcio de la misma, pravastatina, particularmente la sal de sodio de la misma (véase la Patente de EE.UU. n° 4.346.227), fluvastatin particularmente la sal de sodio del mismo (véase la Patente de EE.UU. n° 5.354.772), atorvastatina, particularmente la sal de calcio de la misma (véase la Patente de EE.UU. n° 5.273.995), pitavastatina también conocida como NK-104 (véase la publicación internacional PCT número WO 97/23200) y rosuvastatina, también conocida como CRESTOR®; véase la Patente de EE.UU. n° 5.260.440); inhibidores de la reductasa de la HMG Co-A; inhibidores de la epoxidasa de escualeno; inhibidores de la sintetasa de escualeno (también conocidos como inhibidores de la sintasa de escualeno), inhibidores de la aciltransferasa de acil-coenzima A:colesterol (ACAT) inhibidores que incluyen inhibidores selectivos de la ACAT-1 o de la ACAT-2, así como inhibidores dobles de la ACAT-1 y 2; inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP); inhibidores de la lipasa endotelial; secuestrantes de ácidos biliares; inductores del receptor de las LDL; inhibidores de la de la agregación de las plaquetas, por ejemplo, antagonistas del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa fibrinógeno y ácido acetilsalicílico; agonistas del receptor gamma humano de proliferación de peroxisomas activado (PPAR-gamma), incluyendo los compuestos habitualmente conocidos como glitazonas, por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona, e incluyendo aquellos compuestos incluidos en la clase estructural conocida como tiazolidindionas, así como aquellos agonistas del PPAR-gamma fuera de la clase estructural de la tiazolidindiona; agonistas del PPAR-alfa tales como clofibrato, fenofibrato, incluyendo fenofibrato micronizado, y gemfibrozilo; vitamina B<sub>6</sub> (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tales como la sal de HCl; vitamina B<sub>12</sub> (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma, tales como la sal de sodio y la sal de metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como la vitamina C y E y beta caroteno; beta-bloqueantes; diuréticos (por ejemplo, clortalidona, hidroclorotiazida), simpaticolíticos, antagonistas de la endotelina; agentes que mejoran la expresión génica del ABCA1; compuestos que inhiben la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), incluyendo anacetrapib; compuestos que inhiben la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP), compuestos que inhiben la 5-lipoxigenasa (5-LO), ligandos del receptor farnesoide X (FXR),

40

45

50

55

60

65

incluyendo tanto antagonistas como agonistas; ligandos del receptor hepático X (LXR)-alfa, ligandos del LXR-beta, compuestos de bisfosfonato tales como alendronato de sodio; inhibidores de la ciclooxigenasa-2 tales como rofecoxib y celecoxib; y compuestos que atenúan la inflamación vascular.

5 A lo largo de los esquemas y ejemplos de síntesis, las abreviaturas se usan con los siguientes significados salvo que se indique de otro modo:

ABCA1 es la familia del casete de unión al trifosfato de adenosilo A1; Ac es acetato, acetilo; ACN es acetonitrilo; ac. es acuoso; Ar es Arilo; Bn es bencilo;

10 Boc es *tert*butilcarbamoilo; Bu es butilo; CD-FBS es suero bovino fetal tratado con carbón vegetal dextrano; celita es Celite® (tierra de diatomeas); CHO es ovario de hámster chino; cpm es recuentos por minuto; °C es grados Celsius;  $\delta$  es el desplazamiento químico; °Pr es ciclopropilo; DMF es *N,N*-dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; dpfp es 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno; ES-EM es electronebulización iónica-espectroscopía de masas; Et es etilo; F12FBS es medio F12K que contiene suero bovino fetal; F12K es la modificación de Kaighn del medio de Ham F-12; FBS es suero bovino fetal; FXR es el receptor farnesoide X; HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio; HMG-CoA es la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A; RMN <sup>1</sup>H es resonancia magnética nuclear de protón; HPLC es cromatografía de líquidos de alta resolución; Hz es hercios; *i* es Iso; *i*Pr<sub>2</sub>NEt es diisopropiletil amina; IP es el punto de inflexión de una curva de titulación de dosis-respuesta dada; kg es kilogramo; CL / EM es cromatografía líquida / espectroscopía de masas; LTB<sub>4</sub> es el leucotrieno B<sub>4</sub>; LXR es el receptor hepático X; M es molar; Me es metilo;  $\mu$ g es microgramo; MeCN es acetonitrilo; MHz es megahercio; mm es milímetro;  $\mu$ l es microlitro; mM es milimolar; EM es espectro de masas, y un espectro de masas obtenido mediante una ES-MS puede indicarse en el presente documento como "ES"; mw es microondas; *m/z* es la proporción entre masa y carga; *n* es normal; nm es nanómetro; *n*Pr es *n*-propilo; *p* es para; PBS es solución salina tamponada con fosfato; Ph es fenilo; PPAR $\alpha$  es receptor alfa de proliferación de peroxisomas activado; Pr es propilo; RP-HPLC es cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa; *t*a es la temperatura ambiente; *sec* es secundario; SFC es cromatografía de fluidos supercríticos; <sup>t</sup>Bu es *tert*-butilo; *terc* es terciario; TFA es ácido trifluoroacético; THF es tetrahidrofurano; U es unidades; UV es ultravioleta.

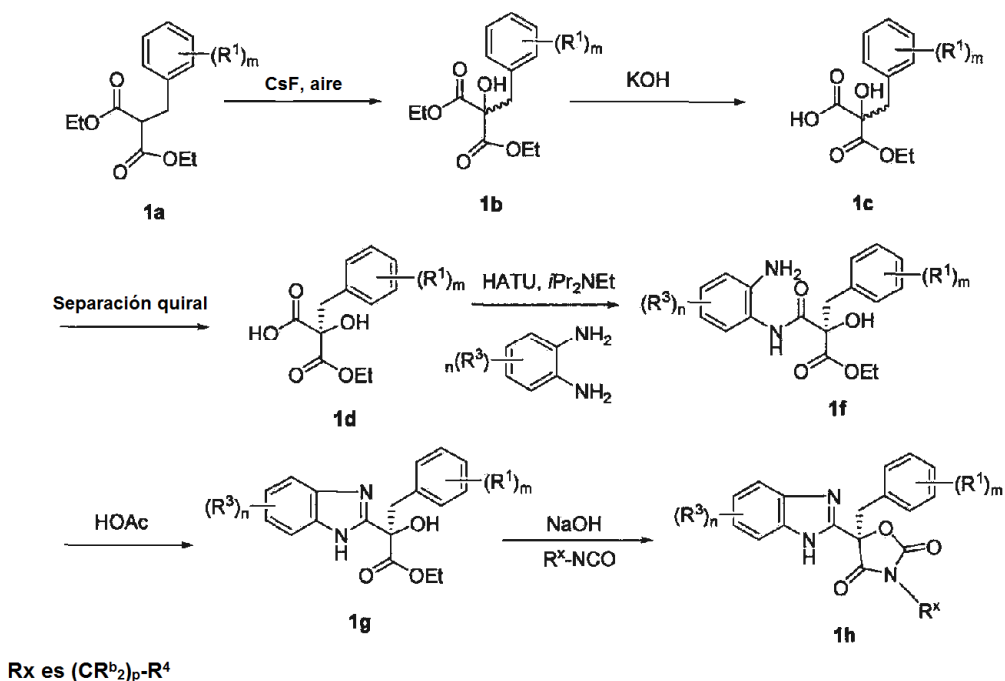
## ESQUEMAS

30 Los esquemas de reacción 1-4 ilustran los métodos empleados en la síntesis de los compuestos de Fórmula I. Todas las abreviaturas son como se han definido anteriormente salvo que se indique de otro modo. En los Esquemas, todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula I salvo que se indique de otro modo.

35 Los métodos de síntesis para la preparación de los compuestos de la presente invención están ilustrados en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden ser elaborados de acuerdo con procedimientos conocidos en la materia o según se ilustra en el presente documento.

40

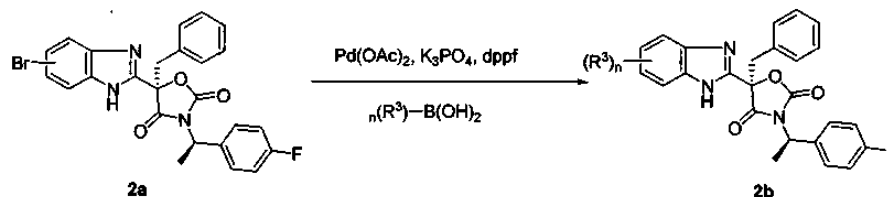
### ESQUEMA 1





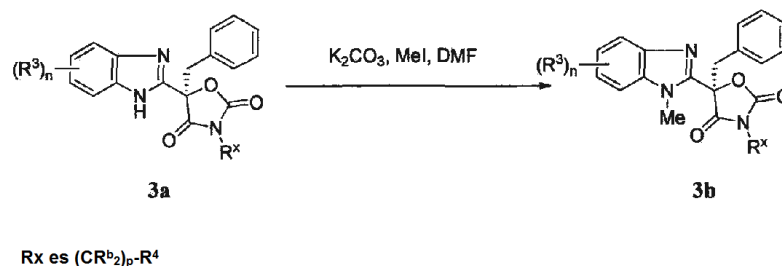
Según se muestra en el **ESQUEMA 1**, se trató malonato de dietilo **1a** con fluoruro de cesio y se oxidó en presencia de aire para proporcionar el hidroxí malonato **1b**. Una hidrólisis selectiva del malonato de dietilo **1b** con hidróxido de potasio produjo el ácido carboxílico **1c**, que a continuación se sometió a unas condiciones de separación quiral para proporcionar el enantiómero individual **1d**. Después, el ácido carboxílico **1d** se hizo reaccionar con un 1,2 diaminobenceno sustituido en unas condiciones de acoplamiento estándar HATU con amida para proporcionar la amida **1f**, que posteriormente se condensó en condiciones ácidas para generar el bencimidazol sustituido **1g**. La oxazolidindiona **1h** se sintetizó a través de una reacción del bencimidazol **1g** con un isocianato, seguida por un cierre del anillo intramolecular.

10

**ESQUEMA 2**

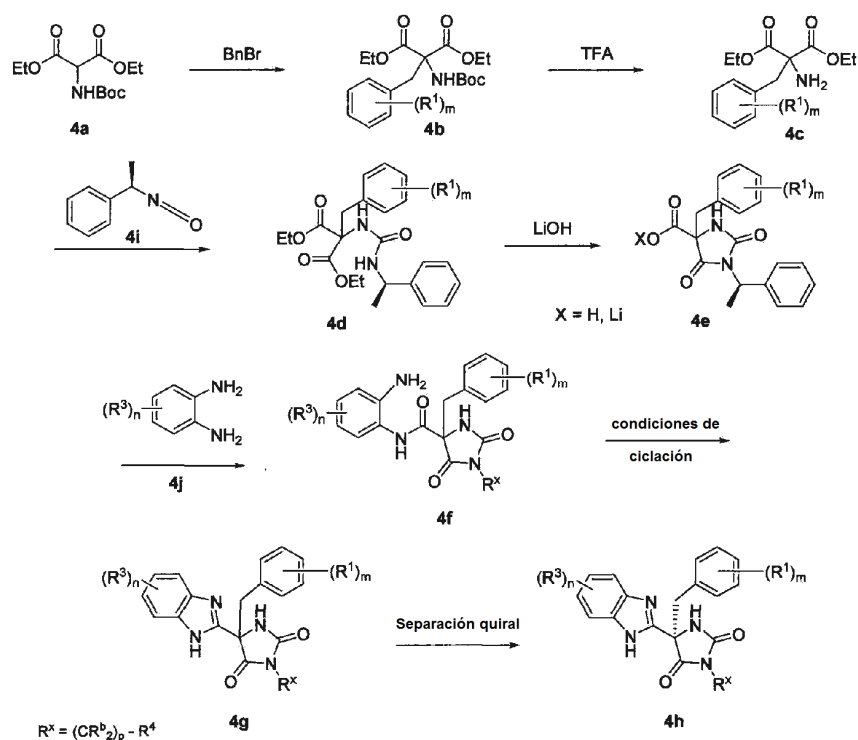
Según se muestra en **ESQUEMA 2**, se acopló bromobenzimidazol **2a** con un ácido borónico de alquilo o aromático o un éster borónico de pinacol a través de un acoplamiento de Suzuki para generar el bencimidazol sustituido **2b**.

15

**ESQUEMA 3**

El **ESQUEMA 3** representa que el bencimidazol sustituido **3a** pudo ser metilado con yoduro de metilo para proporcionar el bencimidazol metilado **3b**.

**ESQUEMA 4**



La síntesis de los compuestos con la estructura de **4h** se ilustra en el **ESQUEMA 4**. Se trata el amino-malonato **4a** con bromuro de bencilo en presencia de una base, tal como etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como etanol, para proporcionar **4b**. La eliminación del grupo protector Boc mediante el uso de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, proporciona la amina **3c**. La amina **3c** se hace reaccionar con un isocianato apropiado, tal como **4i**, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina para proporcionar la urea **4d**. La urea **4d** se convierte en **4e** mediante un tratamiento con una base, tal como hidróxido de litio acuoso, en un disolvente adecuado, tal como metanol, tetrahidrofurano o una combinación de ambos. El tratamiento de **4e** con aminas sustituidas, tales como **4j** mediante una diversidad de métodos familiares para los expertos en la materia, proporcionará la **4f**. La amida **4f** puede ciclarse en una diversidad de métodos familiares para los expertos en la materia, para proporcionar el heterociclo **4g**, que después de una separación quiral, proporciona **4h**.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda ser comprendida más completamente. Salvo que se indique de otro modo, los materiales de partida están disponibles en el mercado. No deberían interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.

### Ejemplos representativos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar más completamente la presente invención, y no deben ser interpretados como limitantes del ámbito de ninguna manera. Salvo que se establezca de otro modo:

- 1) todas las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura ambiente (ta), es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C;
- 2) las reacciones se llevan a cabo generalmente mediante el uso de disolventes anhidros disponibles comercialmente en una atmósfera inerte, de nitrógeno o de argón;
- 3) las reacciones con microondas se llevaron a cabo mediante el uso de un sistema Biotage Initiator™ o CEM Explorer®;
- 4) la evaporación del disolvente se llevó a cabo mediante el uso de un evaporador rotatorio a presión reducida (4,5-30 mm de Hg) con una temperatura del baño de hasta 50 °C;
- 5) el curso de las reacciones se siguió mediante una cromatografía en capa fina (TLC) y/o una cromatografía de líquidos de alta resolución en tándem (HPLC), seguida por una espectroscopia de masas de electronebulización (EM), denominada en el presente documento CLEM, y cualquier tiempo de reacción se proporciona únicamente como ilustración;
- 6) la estructura de todos los compuestos finales se aseguró mediante al menos una de las siguientes técnicas: una espectrometría de EM o de resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H RMN), y la pureza se aseguró mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC o HPLC;
- 7) los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron con una Varian Unity o con un instrumento Varian Inova a 400, a 500 o a 600 MHz mediante el uso del disolvente indicado; cuando se recogen en línea, los datos de la RMN están en

forma de los valores de delta para los principales protones diagnósticos, proporcionados en partes por millón (ppm) relativas a los picos del disolvente residual (multiplicidad y número de hidrógenos); las abreviaturas convencionales usadas para la forma de la señal son: s. singlete; d. doblete (aparente); t. triplete (aparente); m. multiplete; a. ancho; etc.;

5 8) los datos de las EM se registraron con una unidad Waters Micromass, conectada con un instrumento de HPLC Hewlett-Packard (Agilent 1100), y que opera con el programa informático MassLynx/OpenLynx; se usó una ionización por electronebulización con una detección de ion positivo (ES+) o negativo (ES-); y una detección con matriz de diodos.

10 9) la purificación de los compuestos mediante una HPLC preparativa en fase inversa se llevó a cabo con un sistema Gilson mediante el uso de una columna YMC-Pack Pro C18 (de 150 x 20 mm de d. i.) eluyendo a 20 ml/min con un gradiente de agua/acetronitrilo (0,1 % de TFA) (desde un 5 % de acetronitrilo hasta un 95 % de acetronitrilo) o con un sistema Shimadzu mediante el uso de una columna Sunfire Prep C18 OBD 5µM (de 100 x 30 mm de d. i.) eluyendo a 50 ml/min con un gradiente de agua/acetronitrilo (0,1 % de TFA);

15 10) la purificación de los compuestos mediante una cromatografía en capa fina preparativa (PTLC) se llevó a cabo en placas de vidrio de 20 x 20 cm recubiertas con gel de sílice, disponibles en el mercado en Analtech; o en E. Merck.

20 11) la cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo con una columna de vidrio de gel de sílice mediante el uso de Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (SiO<sub>2</sub>), o con un sistema de cartuchos Biotage SiO<sub>2</sub> mediante el uso de los sistemas Biotage Horizon y Biotage SP-1; o con un cartucho Teledyne Isco SiO<sub>2</sub> mediante el uso del sistema CombiFlashRf;

25 12) los símbolos químicos tienen sus significados habituales, y también se han usado las siguientes abreviaturas: h (horas), min (minutos), d (días), v (volumen), p (peso), p. e. (punto de ebullición), p. f. (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitros), g (gramo(s)), mg (miligramos(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq o equiv (equivalentes), CI50 (concentración molar que da como resultado una inhibición del 50 % del máximo posible), CE50 (concentración molar que da como resultado un 50 % de la eficacia máxima posible), µM (micromolar), nM (nanomolar).

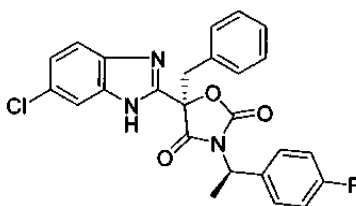
Método de CL / EM: (modo LC2M\_Bajo/Med\_Positivo).

30 Condiciones de la CL: 5-98 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0,1 % en v de TFA durante 1,25 min; caudal= 1,5 ml/min, longitud de onda de UV de 254 nm; Columna: Waters XTerra® MS C18 3,5 µm de 2,1 x 20 mm IS™.

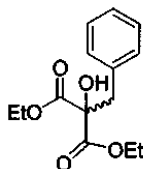
En las Tablas de los siguientes Ejemplos, se prepararon sintéticamente los compuestos que tienen los datos de los espectros de masas.

### 35 Ejemplo 1

(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona (Compuesto 1)

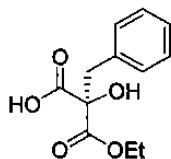


### 40 Etapa A: bencil(hidroxi)propanodioato de dietilo



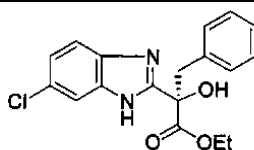
45 Se calentó a 40 °C una mezcla de bencilpropanodioato de dietilo (41 g) y CsF (49,8 g) en 90 ml de DMF con un vigoroso burbujeo de aire durante 3 días. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (800 ml) y se lavó con agua (1 l x 3). La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice Biotage (5-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,22 - 7,26 (m, 5H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 3,80 (a, 1H), 3,35 (s, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

### 50 Etapa B: ácido (2R)-2-bencil-3-etoxi-2-hidroxi-3-oxopropanoico



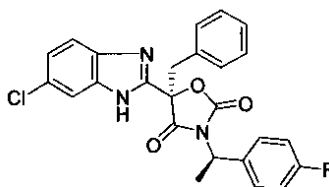
5 A bencil(hidroxi)propanodioato de dietilo (6,3 g) en 50 ml de EtOH (anhidro) se añadió KOH (1,5 g). La mezcla se agitó a la ta durante una noche. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se recogió con 100 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua. La capa orgánica se eliminó. A la capa acuosa que contiene la sal de potasio del producto deseado se añadió HCl 0,2 N hasta pH = 2. La mezcla se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar el ácido del título en forma de un aceite incoloro. El ácido racémico se purificó después mediante una SFC quiral (OJ-H, de 4,6 x 100 mm, 5 % de MeOH / 0,1 % de TFA/CO<sub>2</sub>, 2,5 ml/min, 100 bar) para dar el compuesto del título en forma de un enantiómero individual. CL / EM 261,1 (M + 23).

10 Etapa C: (2R)-2-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de etilo



15 A una mezcla del ácido (2R)-2-bencil-3-etoxi-2-hidroxi-3-oxopropanoico (320 mg), HATU (562 mg), 3,4-diamino-clorobenceno (230 gm) se añadieron 4 ml de DMF a la ta. La mezcla se agitó a la ta durante una noche. A esta mezcla se añadió agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después se concentró a vacío después de haberse secado con sulfato de magnesio. El residuo, sin purificación, se disolvió en 3 ml de acético ácido y se calentó a 75 grados durante 2 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice Biotage (8-35 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto del título.

20 Etapa D: (5R)-5-bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

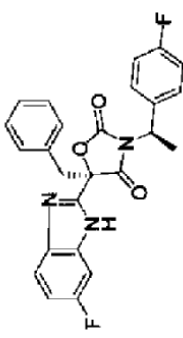
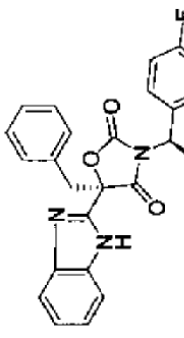
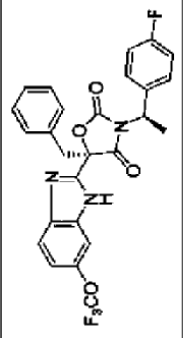
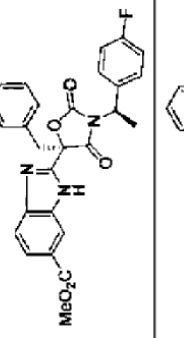
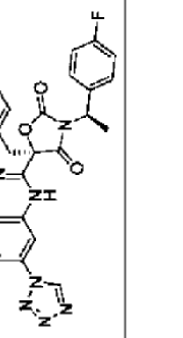


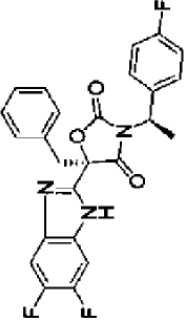
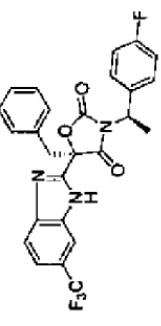
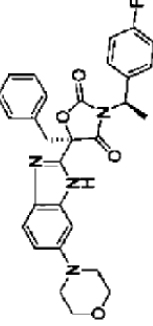
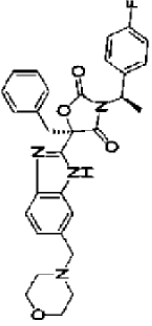
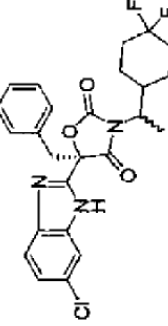
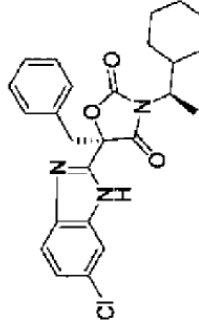
25 A una solución de (2R)-2-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de etilo (520 mg) en THF (5 ml) a la ta se añadió NaOH (60 mg). La mezcla se calentó a 70 °C durante 25 min. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho corto de sílice y se concentró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice Biotage (5-35 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto del título. CL / EM 464,0 (M + 1). Valor de la Cl<sub>50</sub> = valoración B

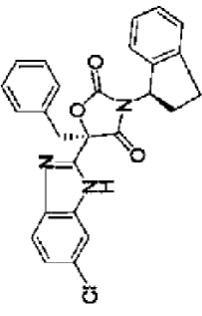
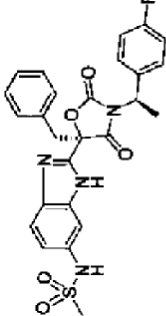
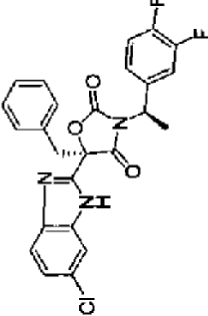
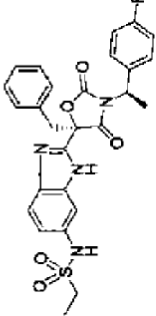
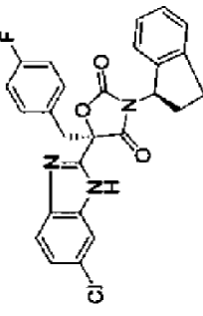
30 Mediante el uso de las técnicas descritas en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el 3,4-diamino-clorobenceno por otros diversos diaminobencenos sustituidos que pueden ser fácilmente deducidos a partir de las estructuras de bencimidazol enumeradas, se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 1.

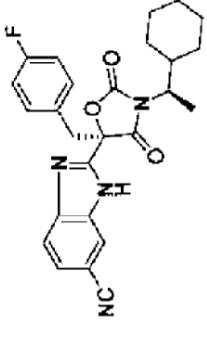
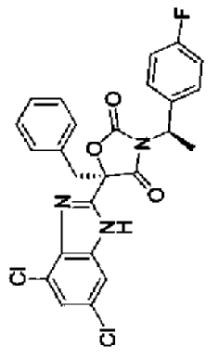
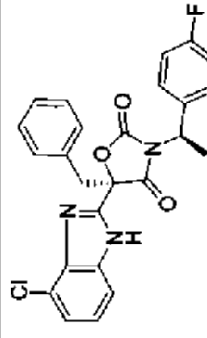
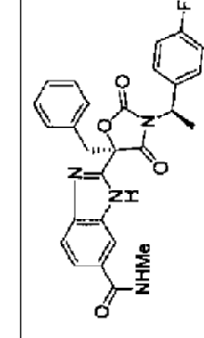
35

TABLA 1

Número de compuesto	Valoración de la C <sub>150</sub>	Estructura	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M + H] <sup>+</sup>
2	B		(5R)-5-Bencil-5-(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	448,2
3	B		(5R)-5-(1H-Benzimidazol-2-yl)-5-bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	430,1
4	B		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(trifluorometoxi)-1H-benzimidazol-2-yl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	514,1
5	B		2-[(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo	488,2
6	B		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[6-(1H-tetrazol-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	498,2

7	C		(5R)-5-Bencil-5-(4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	466,2
8	A		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-yl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	498,1
9	A		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-yl)-1,3-oxazolidin-2,4-diona	515,2
10	B		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(morfolinimetil)-1H-benzimidazol-2-yl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	529,3
11	A		(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-yl)-3-[1-(4,4-difluorociclohexil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	488,1
12	A		(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-yl)-3-[(1R)-1-ciclohexil]etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	452,2

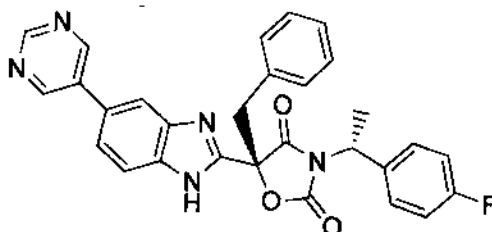
13	B		(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	458,1
14	B		N-(2-((5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il)-1H-bencimidazol-7-il) metansulfonamida	523,2
15	B		(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	482,1
16	B		N-(2-((5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il)-1H-bencimidazol-6-il) etansulfonamida	537,2
17	B		5-(6-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-Inden-1-il]-5-(4-fluorobencil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona	476,1

18	B		2-(3-[(1R)-1-Ciclohexiletil]-5-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo	461,2
19	A		(5R)-5-Bencil-5-(4,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	498,0
20	B		5-Bencil-5-(4-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	464,1
21	B		2-((5R)-5-bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida de metilo	487,2



**Ejemplo 2**

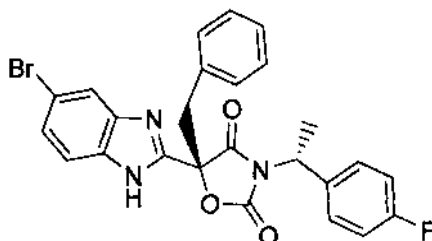
(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-pirimidin-5-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona  
(Compuesto 22)



5

Etapa A: (5R)-5-Bencil-5-(5-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

10 Siguiendo el mismo procedimiento que para la preparación del EJEMPLO 1, puede obtenerse el intermedio del título, la (5R)-5-bencil-5-(5-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona.



Etapa B: (5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-pirimidin-5-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

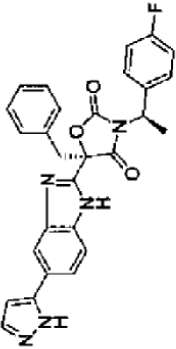
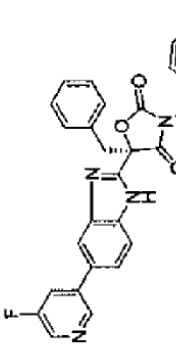
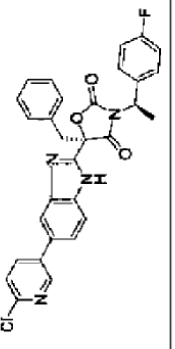
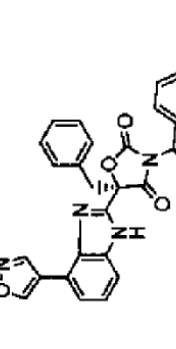
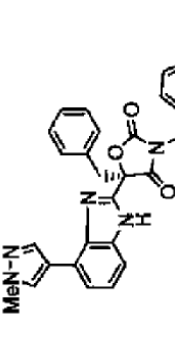
15 A una mezcla de (5R)-5-bencil-5-(5-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona (25 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mg), dppf (5,5 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (31 mg), ácido 3-pirimidinil borónico (12 mg) en 0,5 ml de etanol se calentó a 120 °C en un microondas durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró y después se purificó a través de una Gilson RP-HPLC (30-100 % de MeCN/agua w/0,1 % de TFA) para dar el compuesto del título. CL / EM 508,1 (M + 1). Valor de la Cl<sub>50</sub> = valoración A

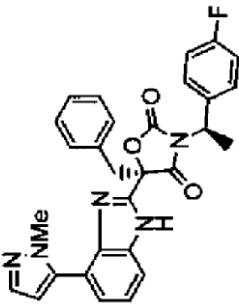
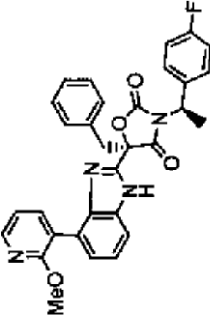
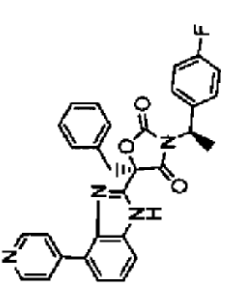
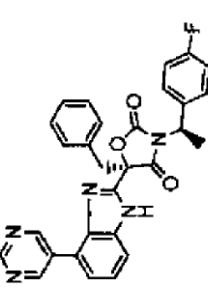
20

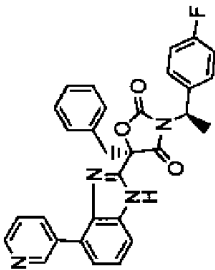
Mediante el uso de las mismas condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas anteriormente, pero mediante el uso de varios ácidos/ésteres borónicos, se prepararon los siguientes Compuestos 23 a 36 de la Tabla 2.

TABLA 2

Número de compuesto	Valoración de la C <sub>150</sub>	Estructura	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M + H] <sup>+</sup>
23	A		(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	525,2
24	A		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	510,2
25	A		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-piridin-3-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona	507,2
26	A		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	496,2

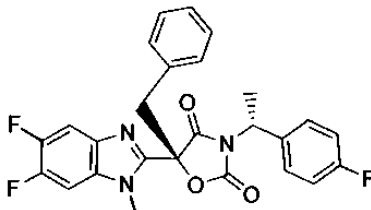
27	B		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	496,2
28	A		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(5-fluoro-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	525,2
29	A		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(4-cloro-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	541,2
30	C		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-isoxazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	497,2
31	B		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	510,2

32	B		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	510,2
33	A		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[4-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	537,2
34	B		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-piridin-4-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona	507,2
35	B		(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-pirimidin-5-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona	508,1

36	B	 <p>The image shows the chemical structure of (5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-(4-pyridin-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-1,3-oxazolidin-2,4-dione. It features a central 1,3-oxazolidin-2,4-dione ring system. The 5-position of the oxazolidinone ring is substituted with a benzyl group and a 4-pyridin-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl group. The 3-position is substituted with a (1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl group.</p>	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-(4-pyridin-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-1,3-oxazolidin-2,4-dione	507,2
----	---	---	---	-------

**Ejemplo 3**

(5R)-5-Bencil-5-(5,6-difluoro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona  
(Compuesto 37)



5

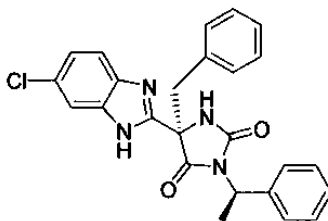
Etapa A: (5R)-5-Bencil-5-(5,6-difluoro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

10 A una mezcla del Compuesto 7 y  $K_2CO_3$  (5 mg) en 5 ml de DMF se añadió Mel (31 mg) a la ta. Después de 4 h, la mezcla se filtró y se purificó mediante una RP-HPLC Gilson (30-100 % de ACN/agua/0,1 % de TFA) para dar el producto del título. CL / EM 480,2 (M + 1). Valor de la  $Cl_{50}$  = valoración B

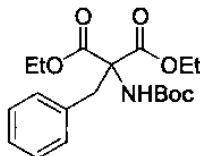
**Ejemplo 4**

15

(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]imidazolidin-2,4-diona (Compuesto 38)

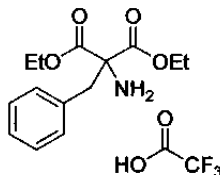


20 Etapa A: [(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanodioato de dietilbencilo

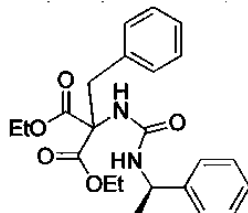


25 A [(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanodioato de dietilo (5,56 ml, 21,79 mmol) en etanol (30 ml) se añadió etóxido de sodio (9,76 ml, 26,2 mmol) seguido de bromuro de bencilo (2,59 ml, 21,79 mmol). La mezcla se agitó durante 6 h y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (1 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL / EM 366,1 (M + 1).

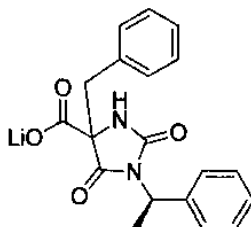
30 Etapa B: propanodioato trifluoroacetato de dietilamino(bencilo)



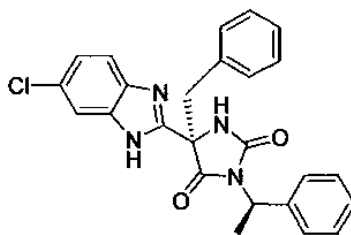
35 Al producto de la Etapa A (7,5 g, 20,52 mmol) en diclorometano (24 ml) se añadió ácido trifluoroacético (12 ml, 156 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío y el aceite se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color oscuro. CL / EM 266,1 (M + 1).

Etapa C: ((1R)-1-feniletil)carbamoil}amino)propanodioato de dietilbencilo

5 Al producto de la Etapa B (7,79 g, 20,54 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se añadió diisopropil-etilamina (10,76 ml, 61,6 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 5 min después se añadió gota a gota isocianato de (R)-(+)-1-feniletilo (3,76 ml, 26,7 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura ambiente durante 30 min y se agitó durante 16 h. Se añadió agua (150 ml) y cayó un sólido de color blanco, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se diluyó en acetato de etilo (250 ml) y se añadió la mitad de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (saturada, 1 x 100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL / EM 413,1 (M + 1).

Etapa D: 4-bencil-2,5-dioxo-1-[(1R)-1-feniletil]imidazolidin-4-carboxilato de litio

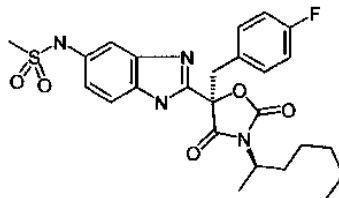
15 A una solución del producto de la Etapa C (7,8 g, 18,91 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y metanol (20,00 ml) se añadió a una solución 1 M de hidróxido de litio (19,86 ml, 19,86 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 25 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL / EM 339,1 (M + 1).

Etapa E: (5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]imidazolidin-2,4-diona

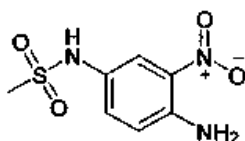
25 Al producto de la Etapa D (200 mg, 0,581 mmol), 4-clorobenceno-1,2-diamina (91 mg, 0,639 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml) se añadieron secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (0,152 ml, 0,871 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (265 mg, 0,697 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), con salmuera acuosa saturada (1 x 10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. CL / EM 463,0 (M + 1). El residuo en bruto se disolvió en ácido acético (5 ml) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (columna de gel de sílice, 40 g) eluyendo con acetato de etilo/hexano (gradiente del 0 % al 100 %) para dar una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido amorfo de color marrón. Los isómeros se separaron a través de una HPLC quiral (ChiralPak AS-H; al 40 % de 2:1 de metanol:acetonitrilo/dióxido de carbono) para proporcionar el primer isómero eluyente, la (5R)-5-bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]imidazolidin-2,4-diona (1,9 minutos), y el segundo isómero eluyente, la (5S)-5-bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]imidazolidin-2,4-diona (2,97 minutos) en forma de sólidos amorfos incoloros. CL / EM 445,0 (M + 1). Valor de la  $Cl_{50}$  = valoración C

**Ejemplo 5**

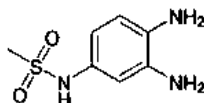
N-(2-((R)-5-(4-fluorobencil)-3-((R)-heptan-2-il)-2,4-dioxooxazolidin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il) metansulfonamida (Compuesto 39)



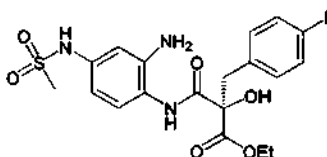
5

Etapa A: N-(4-amino-3-nitrofenil) metansulfonamida

10 Se añadió cloruro de metansulfonilo (11,5 g, 0,1 mmol) gradualmente durante 3 min a una solución de 2-nitrobencen-1,4-diamina (15,3 g) en piridina (70 ml). La temperatura de la mezcla se elevó hasta aproximadamente 70 °C. La solución se apartó durante 10 min, y después se puso a reflujo durante 15 min. La piridina se evaporó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en etanol (con carbón vegetal) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco.

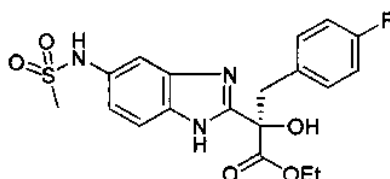
15 Etapa B: N-(3,4-diaminofenil) metansulfonamida

20 Se disolvió N-(4-amino-3-nitrofenil) metansulfonamida (1,5 g, 6,5 mmol) en MeOH/EtOAc (1:1, 160 ml). A la solución anterior se añadieron lentamente Pd al 10 %/C (110 mg) y NaBH<sub>4</sub> (418 mg, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, tras lo cual la TLC mostró una ausencia del material de partida. Después de la adición de NH<sub>4</sub>Cl (400 mg), la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE. El filtrado se concentró y el producto se usó sin ninguna purificación adicional.

Etapa C: 3-(2-amino-4-(metilsulfonamido)fenilamino)-2-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-oxopropanoato de (R)-etilo

25

30 Se agitó una mezcla del ácido (R)-3-etoxi-2-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-oxopropanoico (1,28 g, 5 mmol), HATU (1,9 g 5 mmol), N-(3,4-diaminofenil) metansulfonamida (1 g, 5 mmol) en 4 ml de DMF a la ta durante una noche. A esta mezcla se añadió agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml) y después se concentró a vacío después de haberse secado sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El residuo se purificó mediante una PREP-HPLC para dar el producto en forma de un sólido de color blanco.

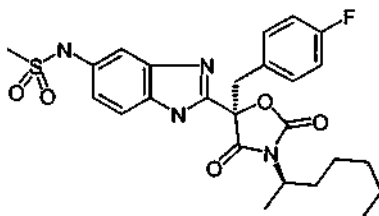
Etapa D: 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-(5-(metilsulfonamido)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanoato de (R)-etilo

35



Se disolvió 3-(2-amino-4-(metilsulfonamido)fenilamino)-2-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-oxopropanoato de (R)-etilo (600 mg, 1,5 mmol) en 3 ml de ácido acético y se calentó a 75 °C durante 2 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante una Combiflash (columna de gel de sílice, 8-35 % de acetato de etilo en hexano) para dar el producto del título.

5 Etapa E: N-(2-((R)-5-(4-fluorobencil)-3-((R)-heptan-2-il)-2,4-dioxooxazolidin-5-in-1H-benzo[d]imidazol-5-il) metansulfonamida



10 A una solución de 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-(5-(metilsulfonamido)-1H benzo[d]imidazol-2-il)propanoato de (R)-etilo (50 mg, 0,12 mmol) en THF (0,5 ml) a la ta se añadieron (R)-2-isocianatoheptano (25 mg, 0,18 mmol) y NaOH (6 mg, 0,15 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 25 min. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho corto de sílice y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante una Combiflash (columna de gel de sílice, 5-35 % de acetato de etilo en hexano) para dar el producto del título. CL / EM (*m/z*): 517,0 [*M* + 1]; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,8 - 10,9 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,7 - 3,8 (m, 2H), 3,5 (d, 1H), 2,9 (s, 3H), 1,3 (c, 2H), 0,9 - 1,1 (m, 5H), 0,6 - 0,9 (m, 7H);

15 Mediante el uso de las técnicas descritas en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el (R)-2-isocianatoheptano por otros diversos isocianatos sustituidos que pueden ser deducidos fácilmente a partir de las estructuras de bencimidazol enumeradas, se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 3.

TABLA 3

Número de ejemplo	CI50 (nM)	Estructura	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M + H] <sup>+</sup>
40	C		N-(2-((R)-5-bencil-3-((R)-heptan-2-il)-2,4-dioxooxazolidin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il) metansulfonamida	499,2
41	C		N-(2-((R)-5-(4-fluorobencil)-3-((R)-octan-2-il)-2,4-dioxooxazolidin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il) metansulfonamida	531,2
42	C		N-(2-((R)-5-bencil-3-((R)-octan-2-il)-2,4-dioxooxazolidin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il) metansulfonamida	513,2

## 25 Ensayo biológico

La actividad de los compuestos de la presente invención relativa al antagonismo del receptor de mineralocorticoides fue evaluada mediante el uso del siguiente ensayo.

30

**ENSAYO DE EVALUACIÓN DE LA POTENCIA DEL RM EN HRM NH PRO**

El ensayo RM NH Pro humano es un ensayo de interacción de proteínas disponible comercialmente PathHunter™ Protein: (DiscoverX; <http://www.discoverx.com/nhrs/prod-nhrs.php>) que mide la capacidad de los compuestos para antagonizar la unión del receptor de mineralocorticoides humano completo (RM) a un péptido coactivador. Se cultivaron células CHO-K1 PathHunter™ que sobreexpresan el RM humano (nº de cat. 93-0456C2, Lote nº: 09B0913) en medio de crecimiento (F12K w/Glutamina y rojo de fenol (Gibco 11765-047) complementado con un 10 % de HI FBS (Gibco 16000); 0,25 mg/ml de higromicina en PBS (Invitrogen 10687-010, 50 mg/ml); 100 U. I./ml y 100 µg/ml de Pen/Estrep (Gibco 15140-122); 0,6 mg/ml de geneticina).

Se evaluó la actividad antagonista del RM de los compuestos mediante la incubación de las células con una dosis de valoración del compuesto en medio de cultivo de F12K w/Glutamina y rojo de fenol (Invitrogen 11765-047) complementado con un 1 % de carbón vegetal / FBS tratado con dextrano (Hyclone #SH30068.01) y aldosterona (0,3 nM) durante 6 horas a 37 °C. Después las células se trataron con el reactivo de detección DiscoverX durante 1 hora a la temperatura ambiente y se leyeron mediante el uso de un lector de placas de luminiscencia Envision. Se midió el % de actividad con respecto a las células tratadas solo con aldosterona y se calcularon los valores de la CI<sub>50</sub> mediante el uso del programa informático ADA.

1. Medio de crecimiento:

- F12K w/Glutamina y rojo de fenol (Gibco 11765-047)
- 10 % de HI FBS (Gibco 16000)
- 0,25 mg/ml de higromicina en PBS (Invitrogen 10687-010, 50 mg/ml)
- 100 U. I./ml y 100 µg/ml de Pen/Estrep (Gibco 15140-122)
- 0,6 mg/ml de geneticina (Gibco 10131,50 mg/ml)

2. Medio de ensayo:

- F12K w/Glutamina y rojo de fenol (Invitrogen 11765-047)
- 1 % de carbón vegetal / FBS tratado con dextrano (Hyclone #SH30068.01)

3. 3x de los reactivos de detección PathHunter (nº de cat. 93-0001) (se necesitan ~ 6 ml/placa). No congelar y descongelar los reactivos más de 3 veces.

- 19x de tampón de ensayo celular PathHunter
- 5x de Emerald II
- 1x de Galacton Star

4. Agonista de control: aldosterona: Sigma nº de cat. A9477 Preparar una solución madre - 10 µM en DMSO mantenida a -20 °C para el ensayo, diluir en medio de ensayo hasta 1,8 o 6 nM (6x de concentración final = entre aproximadamente 0,3 nM y aproximadamente 1,0 nM)

5. Línea celular: células de RM PathHunter CHO-K1 nº de cat. 93-0456C2, Lote nº: 09B0913, de la operación de una reserva en nitrógeno líquido.

6. Antagonista de control: espirolactona: Sigma #S-3378 y Eplerenona Sigma #107724-20-9 (concentración de la solución madre 10 mM, preparada también en DMSO y almacenada -20 °C).

Métodos:

Preparación del ensayo y cálculos:

1. Las células se cultivaron en F12 + FBS + higromicina + Pen/Estrep + geneticina
2. Las células se recogieron en tripsina al 0,05 % y la suspensión celular se rotó y se resuspendió en un volumen de F12 + 1,5 % de CD-FBS y se contó.
3. Las células se resuspendieron hasta 4 x 10<sup>5</sup> células/ml.
4. Las células se añadieron (25 µl/pocillo) a los pocillos de una placa de 384 pocillos.
5. Después la placa se incubó a 37 °C durante una noche en una estufa de incubación humidificada con un 5 % de CO<sub>2</sub>.
6. Los compuestos de ensayo se valoraron partiendo de 4,4 mM, valoración de 10 puntos en una dilución de 1:3.
7. La aldosterona se diluyó en medio de ensayo hasta 1,8 nM o 6 nM a partir de una solución madre 10 µM (para que la concentración final esté entre aproximadamente 0,3 nM y aproximadamente 1,0 nM).

Protocolo para el formato de placa de 384 pocillos: tratamiento de 6 h:

1. Se colocaron en placas 10K de células en crecimiento exponencial/pocillo (25 µl) resuspendidas en medio de ensayo en cada pocillo mediante el uso del Multidrop (Thermo Electron) (usar placas de ensayo de fondo

## ES 2 592 518 T3

transparente y paredes blancas (Costar #3570) y se incubaron durante una noche a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>.

2. A cada pocillo se añadieron 0,25 µl de 120x del compuesto de ensayo (la concentración final en DMSO debería ser < 1 %) n = 2, valoraciones de 10 puntos partiendo de una concentración final de 36,7 µM.

5 3. A cada pocillo se añadieron 5 µl de 6x de agonista (la concentración final de aldosterona debería ser de entre aproximadamente 0,3 nM y aproximadamente 1,0 nM) mediante el uso del PlateMate Plus (ThermoFisher) (excepto los pocillos de las columnas 23 y 24)

4. Se añadieron 5 µl de medio de ensayo a los pocillos de las columnas 23 y 24.

5. Las placas se incubaron 6 h a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>.

6. A cada pocillo se añadieron 15 µl de 3x de reactivo de detección DiscoverX.

10 7. Las placas se incubaron durante 1 hora a la temperatura ambiente (placas almacenadas en la oscuridad).

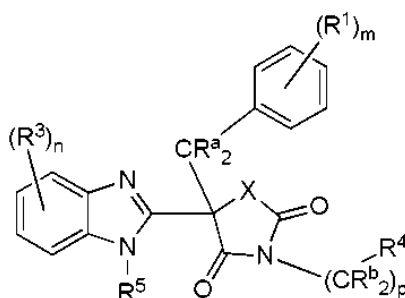
8. Las placas se leyeron con un lector de placas de luminiscencia Envision (PerkinElmer) y se analizaron mediante el uso del ADA.

15 Como se observa en los Ejemplos anteriores, a los compuestos de la presente invención que tenían un valor de CI<sub>50</sub> mayor de 0 pero menor de 100 nM se les proporcionó una valoración de la CI<sub>50</sub> de "A". A los compuestos de la presente invención que tenían un valor de CI<sub>50</sub> igual o mayor de 100 nM, pero menor de 500 nM, se les proporcionó una valoración de la CI<sub>50</sub> de "B". A los compuestos de la presente invención que tenían un valor de CI<sub>50</sub> igual o mayor de 500 nM, pero menor de 2.000 nM, se les proporcionó una valoración de "C".

20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I  
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es NH u O;

Cada R<sup>1</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> u OR, en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H o CN;

Cada R es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

Cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C(O)OR, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heteroarilo, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heterociclilo, NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CN, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-arilo, en donde dichos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o heterociclilo, en donde dichos alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;

R<sup>5</sup> es H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

Cada R<sup>6</sup> es independientemente H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

Cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (CR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o (CR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo arilo, cicloalquilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo o arilo;

Cada R<sup>a</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> en donde dichos alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

Cada R<sup>b</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o arilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;

Cada R<sup>c</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Cada R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2 o 3; y

t es 0 o 1.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que

Cada R<sup>1</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> u OR, en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>3</sub> o CN;

Cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)OR, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heteroarilo, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heterociclilo, NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CN, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-arilo, en donde dichos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>4</sup> es

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

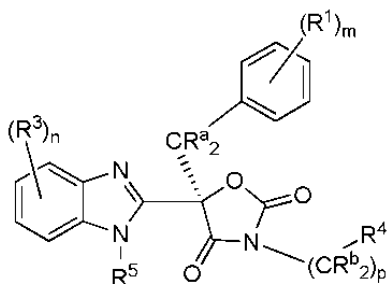
arilo, en donde arilo se selecciona entre fenilo, indenilo, naftilo, dihidroindenilo o tetrahidronaftalenilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

en donde dichos alquilo, arilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, CF<sub>3</sub> u OR; y

m es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, según se ilustra mediante la Fórmula estructural II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 Cada R<sup>1</sup> es independientemente halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H o CN;  
 Cada R es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;  
 10 Cada R<sup>a</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;  
 Cada R<sup>b</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> o CN;  
 15 Cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heteroarilo, (CR<sup>c</sup>)<sub>0-3</sub>-heterociclilo, NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CN, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en donde dichos alquilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, en donde arilo se selecciona entre fenilo, indenilo, naftilo, dihidroindenilo o tetrahidronaftalenilo, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 20 en donde dichos alquilo, arilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, CF<sub>3</sub> u OR;  
 R<sup>5</sup> es H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 Cada R<sup>6</sup> es independientemente H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;  
 Cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro grupos seleccionados entre OR, halo o arilo;  
 25 Cada R<sup>c</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 Cada R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 m es 0, 1 o 2 ;  
 n es 0, 1 o 2; y  
 30 p es 0, 1 o 2.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 que es

Número de compuesto	Nombre de la IUPAC
1	(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
2	(5R)-5-Bencil-5-(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
3	(5R)-5-(1H-Bencimidazol-2-il)-5-bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
4	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
5	2-1(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
6	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[6-(1H-tetrazol-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
7	(5R)-5-Bencil-5-(4,5-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
8	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
9	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
10	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(morfolinilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
11	(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[1-(4,4-difluorociclohexil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
12	(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-ciclohexiletal]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

13	(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
14	N-(2-[(5R)-5-bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1H-bencimidazol-7-il)metansulfonamida
15	(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
16	N-(2-[(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1H-bencimidazol-6-il)etansulfonamida
17	5-(6-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-(4-fluorobencil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
18	2-[3-[(1R)-1-Ciclohexiletíl]-5-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo
19	(5R)-5-Bencil-5-(4,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
20	5-Bencil-5-(4-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
21	2-[(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1H-bencimidazol-5-carboxamida de metilo
22	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-pirimidm-5-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
23	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
24	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
25	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-piridin-3-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
26	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
27	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
28	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
29	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(4-cloro-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
30	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-isoxazol-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
31	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
32	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
33	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[4-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
34	(5)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-piridin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
35	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-pirimidin-5-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
36	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(4-piridin-3-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
37	(5R)-5-Bencil-5-(5,6-difluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
38	(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletíl]imidazolidin-2,4-diona

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El compuesto de la Reivindicación 4 que es

5

Número de compuesto	Nombre de la IUPAC
9	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
11	(5R)-5-Bencil-5-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[1-(4,4-difluorociclohexil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
12	(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-1-ciclohexiletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
13	(5R)-5-Bencil-5-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
14	N-(2-(1(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-il)-1H-bencimidazol-7-il)metansulfonamida
23	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

24	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
25	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(5-piridin-3-il-1H-bencimidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
26	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
28	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(5-fluoro-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
29	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[5-(4-cloro-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 7. La composición farmacéutica de la Reivindicación 6 que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos además del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 20 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una o más de las afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca, hipertensión, aterosclerosis, hiperaldosteronismo primario, síndrome metabólico, insuficiencia renal, síndrome de Conn, hiperaldosteronismos primario y secundario, aumento en la retención de sodio, aumento en la excreción de magnesio y de potasio (diuresis), aumento en la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinadas), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto de miocardio, síndrome de Bartter y trastornos relacionados con un exceso en los niveles de catecolaminas.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el antagonismo del receptor de aldosterona (RM) o para el aumento de la aldosterona.
- 25 11. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otros compuestos farmacológicamente activos.