

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 818**

51 Int. Cl.:

C07D 263/44 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/454 (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/US2012/059170**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13055608**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2012 E 12839780 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2765858**

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

30 Prioridad:

13.10.2011 US 201161546774 P

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

01.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHEN, HONG;
COX, JASON, M. y
CHU, HONG DONG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 592 818 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**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional USSN 61/546.774, presentada el 13 de octubre de 2011.

10 **Antecedentes de la invención**

El receptor de mineralocorticoides (RM) es un receptor de hormonas nuclear que se activa por la aldosterona y regula la expresión de muchos genes implicados en la homeostasis de electrolitos y la enfermedad cardiovascular. El aumento de aldosterona circulante aumenta la presión sanguínea a través de sus efectos sobre la natriuresis, con efectos potencialmente adicionales sobre el cerebro, el corazón y la vasculatura. Además, se ha vinculado al hiperaldosteronismo con muchos procesos fisiopatológicos que dan como resultado enfermedades renales y cardiovasculares. Aunque el hiperaldosteronismo es provocado habitualmente por adenomas productores de aldosterona, los pacientes con hipertensión resistente frecuentemente padecen niveles de aldosterona aumentados denominados con frecuencia "escape de aldosterona" como resultado de los aumentos del potasio sérico o de la actividad AT1R residual. El hiperaldosteronismo y el escape de aldosterona normalmente dan como resultado un aumento de la actividad de RM y se ha demostrado que los antagonistas de RM son eficaces como agentes antihipertensivos y también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y el 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. También parece que la expresión de RM en el cerebro desempeña un papel en el control de la excitabilidad neuronal, en la regulación de la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal 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 de RM que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, en particular la hipertensión y la insuficiencia cardíaca (Investigadores de RALES (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 eplerenona reduce significativamente la presión sanguínea sistólica en pacientes con hipertensión resistente, obesidad, presión sistólica, PHA leves a moderadas (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; Los investigadores de RALES. (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; Bombardieri 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.* Oct 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 pruebas en modelos preclínicos también sugieren que los antagonistas de RM serían eficaces en el tratamiento del síndrome metabólico y 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).

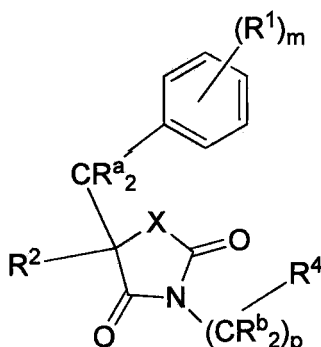
Además, la solicitud PCT publicada WO 2002/17895 desveló que los antagonistas de aldosterona son útiles en el tratamiento de sujetos que padecen una o más disfunciones cognitivas, incluyendo, pero no limitadas a la psicosis, trastornos cognitivos (tales como alteraciones de la memoria), trastornos del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

La elevación de los niveles de aldosterona o la estimulación en exceso de los receptores de mineralocorticoides, están vinculadas a varios trastornos fisiológicos o patologías, incluyendo el síndrome de Conn, el hiperaldosteronismo primario y secundario, el aumento de la retención de sodio, el aumento de la excreción de magnesio y potasio (diuresis), el aumento de la retención de agua, la hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), las arritmias, la fibrosis miocárdica, el infarto de miocardio, el síndrome de Bartter y los trastornos asociados a los niveles de catecolaminas en exceso. (Hadley, M.E., *ENDOCRINOLOGY*, 2ª edición, págs. 366-81, (1988); Brilla *et al.*, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 25 (5), págs. 563-75 (1993). Puede esperarse que los compuestos y/o composiciones farmacéuticas que actúan como antagonistas de RM sean de valor en el tratamiento de cualquiera de las afecciones anteriores.

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

Sumario de la invención

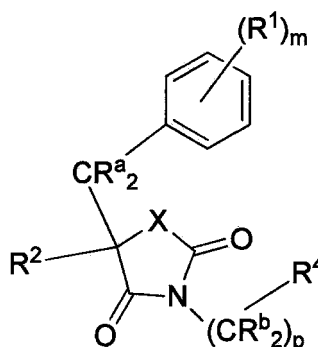
La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad antagonista del receptor de mineralocorticoides (RM), que podría esperarse que sean compuestos farmacéuticamente activos valiosos para el posible tratamiento de enfermedades, por ejemplo para el tratamiento de trastornos mediados por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



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

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



I

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

X es NH u O;

Cada R¹ es independientemente halo, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ u OR, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

5 Cada R es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o CF₃ en el que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OH, alcoxi C₁-C₆, CF₃ o CN;

Cada R^a es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o CF₃ en el que dichos alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

10 Cada R^b es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, CF₃ o arilo, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

15 R² es triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo o oxazolilo, donde triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo u oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos de R⁵;

20 R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dicho alquilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;

25 Cada R⁵ es independientemente OR, (CR^{c2})₀₋₃-CF₃, alquilo C₁-C₆, (CR^{c2})₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR^{c2})₀₋₃-arilo o (CR^{c2})₀₋₃-heteroarilo o (CR^{c2})₀₋₃-halo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, OR, halo, CF₃ o NH₂; y en el que dichos arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido están opcionalmente sustituidos una a cuatro veces con halo, CF₃, NH₂ u OR.

Cada R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

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

p es 0, 1, 2 o 3.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables,

X es NH u O;

35 Cada R¹ es independientemente halo, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ u OR, en el que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

Cada R es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o CF₃ en el que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

40 Cada R^a es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o CF₃ en el que dichos alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

Cada R^b es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, CF₃ o arilo, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

45 R² es triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo o oxazolilo, donde triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo u oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos entre R⁵;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dicho alquilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;

50 Cada R⁵ es independientemente OR, (CR^{c2})₀₋₃-CF₃, alquilo C₁-C₆, (CR^{c2})₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR^{c2})₀₋₃-arilo o (CR^{c2})₀₋₃-heteroarilo o (CR^{c2})₀₋₃-halo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo, heterociclilo, OR, halo, CF₃ o NH₂;

Cada R^c es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

m es 0, 1, 2 o 3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

55

En otra realización de los compuestos de Fórmula I,

Cada R^a es independientemente H o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

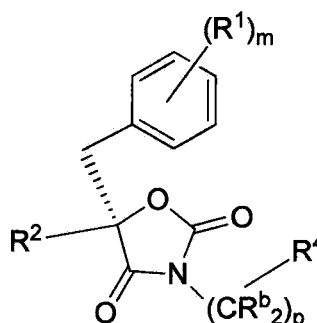
60 R² es triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo u oxazolilo, donde triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo u oxazolilo está opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos de R⁵;

R⁴ es arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dicho arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;

65 Cada R⁵ es independientemente OR, alquilo C₁-C₆, (CR₂)₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR₂)₀₋₃-arilo, (CR₂)₀₋₃-heteroarilo o (CR₂)₀₋₃-halo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo o heterociclilo;

m es 0 o 1;
 p es 0, 1 o 2;
 y todas las demás variables son como se ha definido anteriormente en la Fórmula I.

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



II

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

10 Cada R¹ es independientemente halo, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ u OR, en el que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

15 Cada R es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o CF₃ en el que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OH, alcoxi C₁-C₆, CF₃ o CN;

Cada R^b es independientemente H o alquilo C₁-C₆, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

20 Cada R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

25 R² es triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo u oxazolilo, donde triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo u oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos de R⁵;

R⁴ es alquilo C₁-C₆, arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dicho alquilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;

30 Cada R⁵ es independientemente (CR^c₂)₀₋₃-CF₃, alquilo C₁-C₆, (CR^c₂)₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR^c₂)₀₋₃-arilo o (CR^c₂)₀₋₃-heteroarilo o (CR^c₂)₀₋₃-halo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo, heterociclilo, OR, halo, CF₃ o NH₂;

m es 0 o 1; y

35 p es 1 o 2.

En otra realización de Fórmula II,

Cada R^b es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

40 R⁴ es arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dicho arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;

Cada R⁵ es independientemente (CR^c₂)₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR^c₂)₀₋₃-arilo o (CR^c₂)₀₋₃-heteroarilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo, heterociclilo, OR, halo, CF₃ o NH₂;

p es 1;

45 y todas las demás variables son como se ha definido anteriormente en la Fórmula II.

En una realización, un compuesto que es

ES 2 592 818 T3

Número de compuesto	Nombre IUPAC
1	5-Bencil-5-[5-(3, S-dimetoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
2	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3, S-dimetoxibencil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
3	(5R)-5-Bencil-5-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
4	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
5	(5R)-5-Bencil-5-[5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
6	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
7	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
8	(5R)-5-Bencil-5-[5-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
9	(5R)-5-Bencil-5-[5-[1-(3,5-difluorofenil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
10	(5R)-5-[5-(3-Amino-5-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
11	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
12	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
13	(5R)-5-Bencil-5-[5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
14	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-[5-(1-piridin-4-ilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
15	(5R)-5-Bencil-5-[4-(3, S-dimetoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
16	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
17	(5R)-5-Bencil-5-(5-bencil-1H-imidazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
18	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
19	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
20	(5R)-5-Bencil-5-(5-bencil-1,3-oxazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
21	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
22	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]imidazolidin-2,4-diona
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.	

En una realización adicional, un compuesto que es

Número de compuesto	Nombre IUPAC
1	5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

2	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxibencil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
3	(5R)-5-Bencil-5-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
4	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
5	(5R)-5-Bencil-5-[5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
8	(5R)-5-Bencil-5-[5-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
13	(5R)-5-Bencil-5-[5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
15	(5R)-5-Bencil-5-[4-(3,5-dimetoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
22	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]imidazolidin-2,4-diona
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.	

Como se usa en el presente documento excepto cuando se indique, se pretende que "alquilo" incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número especificado de átomos de carbono. El término "cicloalquilo" significa carbociclos que no contienen heteroátomos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftilo y similares. En una realización, cicloalquilo es ciclopropilo. En toda la memoria descriptiva se usan abreviaturas utilizadas habitualmente para los grupos alquilo, por ejemplo, el metilo pueden estar representado por abreviaturas convencionales incluyendo "Me" o CH₃ o un símbolo que es un enlace prolongado sin grupo terminal definido, por ejemplo, "—", el etilo puede estar representado por "Et" o CH₂CH₃, el propilo puede estar representado por "Pr" o CH₂CH₂CH₃, el butilo puede estar representado por "Bu" o CH₂CH₂CH₂CH₃, etc. "Alquilo C₁₋₆" (o "alquil C₁₋₆"), por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆ incluye todos los isómeros de hexilalquilo y pentilalquilo, así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. "Alquilo C₁₋₄" significa n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Si no se especifica ningún número, se pretenden 1-10 átomos de carbono para grupos alquilo lineales o ramificados. La frase "alquilo C₁₋₆, en el 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 "CF₃", por ejemplo, es un grupo metilo que tiene tres átomos de flúor unidos al mismo átomo de carbono.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno. Por ejemplo, alcoxi C₁ es un grupo metoxi (-OCH₃), alcoxi C₂ es un grupo etoxi (-OCH₂CH₃) y similares.

"Ariilo", a menos que se indique lo contrario, significa anillos aromáticos mono- y bicíclicos que contienen 6-12 átomos de carbono. Los ejemplos de ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo y similares. "Ariilo" también incluye anillos monocíclicos condensados con un grupo ariilo. Los ejemplos incluyen dihidroindenilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares. En una realización, el ariilo es fenilo.

"Heteroarilo", a menos que se indique lo contrario, significa un anillo o sistema de anillo aromático mono- o bicíclico que tiene de 5 a 10 átomos y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirimidilo, 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 de cicloalquilo. Los ejemplos adicionales de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, indazolilo, tienopirazolilo, imidazopiridazinilo, pirazolopirazolilo, pirazolopiridinilo, imidazopiridinilo e imidazotiazolilo. Heteroarilo también incluye dichos grupos en forma cargada, por ejemplo, piridinio. En una realización, heteroarilo es oxadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, piridinilo e imidazolilo.

"Heterociclilo", a menos que se indique lo contrario, significa un anillo saturado monocíclico de 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. Los ejemplos de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, oxazolidino, imidazolidino, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo y similares. El término incluye también 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, dichos restos en forma cargada, por ejemplo, piperidinilo. En una realización, heterociclilo es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y oxazolidinilo.

5 "Halógeno (o halo)", a menos que se indique lo contrario, incluye flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) y yodo (yodo). En una realización, halo es fluoro o cloro.

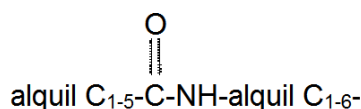
Por "oxo" se quiere decir el grupo funcional "=O", que es un átomo de oxígeno conectado a la molécula a través de un doble enlace, tal como, por ejemplo, (1) "C=O", es decir un grupo carbonilo; (2) "S=O", es decir, un grupo sulfóxido; y (3) "N=O", es decir, un grupo *N*-óxido, tal como *N*-óxido de piridilo.

10 A menos que se indique expresamente lo contrario, se permite la sustitución con un sustituyente nombrado en cualquier átomo de un anillo (por ejemplo, arilo, un anillo heteroarilo o un anillo heterocíclico saturado) siempre que dicha sustitución del anillo esté permitida químicamente y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen, o puede
15 provocarse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un período 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 pertenecen al alcance de la Fórmula I, incluyendo pero no limitadas a la Fórmula II.

25 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R, R^a, R¹, 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 cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

30 Con la nomenclatura convencional utilizada en toda la presente divulgación, se describe primero la porción terminal de la cadena lateral señalada, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino C₁₋₅-alquilo C₁₋₆ es equivalente a



35 En la elección de los compuestos de la presente invención, un experto habitual en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R^a, R^b, R¹, R², etc., deben elegirse de conformidad con principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de estructuras químicas.

40 Se considerará que el término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución con un sustituyente nombrado. Cuando se desvelan o se reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede estar sustituido independientemente con uno o más de los restos sustituyentes desvelados o reivindicados, individualmente o pluralmente. Por independientemente sustituido, se quiere decir que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

45 Cuando un sustituyente o variable tiene múltiples definiciones, se entiende que el sustituyente o variable se define como que está seleccionado entre el grupo que consiste en la definiciones indicadas.

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

50 Los compuestos de Fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden, por tanto, presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoisoméricas y diastereoisómeros individuales. La presente invención tiene por objeto comprender todas las formas isoméricas de este tipo de los compuestos de Fórmula estructural I.

55 Los compuestos de Fórmula estructural I pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La esteoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, en caso necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

60 Como alternativa, cualquier estereoisómero o isómero de un compuesto de Fórmula estructural general I puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración absoluta conocida.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereoisomérica, seguido de la separación de los diastereoisómeros individuales mediante métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es, con frecuencia, la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Después, los derivados diastereoméricos pueden convertirse en los enantiómeros puros mediante la escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente mediante métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica.

En cuanto a los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento que contienen dobles enlaces olefínicos, a menos que se especifique lo contrario, tienen por objeto incluir los isómeros geométricos tanto E como Z.

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

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

La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I. Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de Fórmula I pueden tener todos, independientemente unos de otros, la configuración S o la configuración R. La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diastereómeros y las mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo las mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Por tanto, los enantiómeros son un objeto de la invención en forma enantioméricamente pura, tanto como antipodas levógiras y como dextrógiras, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. 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 estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la separación de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o mediante la síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa de los compuestos de Fórmula I o en la etapa de un intermedio durante la síntesis. La presente invención también incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I.

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

Sales:

Se entenderá que, como se usan en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula estructural I tienen por objeto incluir también 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 administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo las bases inorgánicas u orgánicas y los ácidos inorgánicos u orgánicos.

Las sales de los compuestos básicos incluidas dentro de la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales atóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, 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, metanosulfonato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teocato, tiocianato, tosilato, trietioduro, valerato y similares. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limitan a, las sales derivadas de bases inorgánicas incluyendo aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases atóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas, dicitohexilaminas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como 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, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Además, en el caso de que un ácido carboxílico (-COOH) o un grupo alcohol estén presentes en los compuestos de la presente invención, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácido carboxílico, tales como metilo, etilo o pivaloiloximetilo, o derivados de acilo de alcoholes, tales como O-acetilo, O-pivaloilo, O-benzoilo y O-aminoacilo. Se incluyen aquellos ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica por modificar las características de solubilidad o de hidrólisis, para su uso como formulaciones de liberación sostenida o de profármacos.

Los solvatos y los hidratos de los compuestos de Fórmula estructural I están incluidos en la presente invención también.

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 (zwitteriones). Las sales pueden obtenerse a partir de los compuestos de Fórmula I mediante métodos habituales que son conocidos para el experto en la materia, por ejemplo mediante la combinación con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos en un disolvente o dispersante, o mediante el intercambio de aniones o el intercambio de cationes a partir de otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de Fórmula I que, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Según corresponda, las siguientes realizaciones pueden aplicarse a las Fórmulas estructurales I y/o II.

En una realización, R¹ es independientemente halo, alquilo C₁-C₆ u OR, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN. En una realización adicional, R¹ es independientemente halo o alquilo C₁-C₆. En otra realización, R¹ es independientemente halo.

En una realización, cada R^a es independientemente H o alquilo C₁-C₆, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, OR, CF₃, o CN. En otra realización, cada R^a es H.

En una realización, cada R^b es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN. En otra realización, cada R^b es independientemente H o alquilo C₁-C₆, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃, o CN. En una realización adicional, cada R^b es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En una realización, R² es triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo u oxazolilo, donde triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo u oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos de R⁵.

En una realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆, arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dicho alquilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo o OR. En una realización adicional, R⁴ es arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dicho arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR. En otra realización, R⁴ es arilo, donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR. En otra realización, R⁴ es fenilo, donde dicho arilo está

opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre halo u OR.

En una realización, R⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, (CR^{c2})₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR^{c2})₀₋₃-arilo o (CR^{c2})₀₋₃-heteroarilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo, OR, halo, CF₃ o NH₂. En otra realización, R⁵ es independientemente (CR^{c2})₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR^{c2})₀₋₃-arilo o (CR^{c2})₀₋₃-heteroarilo, donde dicho cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo, OR, halo, CF₃ o NH₂. En otra realización, R⁵ es independientemente (CR^{c2})₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR^{c2})₀₋₃-arilo, o (CR^{c2})₀₋₃-heteroarilo, donde dicho cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos OR, arilo, heteroarilo, heterociclilo o halo.

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

En una realización, p es 1, 2 o 3. En una realización adicional, p es 1.

La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de Fórmula I que se describen a continuación y por los cuales son obtenibles los compuestos de la invención.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención competitivamente antagonizan el receptor de aldosterona (RM) y por tanto pueden ser agentes útiles para la terapia de trastornos relacionados con los niveles de aldosterona aumentados. La capacidad de los compuestos de Fórmula I de antagonizar el RM puede examinarse, por ejemplo, en el ensayo de actividad que se describe a continuación.

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 podrían ser útiles en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante 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 puede ser útil como un agente antihipertensivo en un ser humano o animal.

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 enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión, la aterosclerosis, el hiperaldosteronismo primario o una afección relacionada en un paciente humano en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 el síndrome de Conn, el hiperaldosteronismo primario o secundario, el aumento de la retención de sodio, el aumento de la excreción de magnesio y potasio (diuresis), el aumento de la retención de agua, la hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), las arritmias, la fibrosis miocárdica, el infarto de miocardio, el síndrome de Bartter y trastornos asociados a los niveles de catecolaminas en exceso en un paciente humano que necesita tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 que necesita dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 limitada a, la hipertensión esencial, la hipertensión resistente, la hipertensión sistólica, la hipertensión arterial pulmonar y similares.

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 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 ser humano diabético.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables en la prevención o la profilaxis de una o más patologías asociadas a la inhibición del RM en un mamífero administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable a un mamífero que lo necesite.

5 Los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a animales, preferentemente a mamíferos y, en particular, a seres humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, mezclados entre ellos o en forma de preparaciones farmacéuticas. El término "paciente" incluye animales, preferentemente mamíferos y especialmente seres humanos, que usan los presentes agentes activos para la
10 prevención o el tratamiento de una afección médica. La administración del medicamento al paciente incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por otra persona. El paciente puede necesitar un tratamiento para una enfermedad o afección médica existente, o puede desear un tratamiento profiláctico (prevención) para evitar o reducir el riesgo de dicha enfermedad o afección médica.

15 También son un objeto de la presente invención, por tanto, los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos, su uso para antagonizar los receptores de mineralocorticoides y, en particular, su uso en la terapia y la profilaxis de los síndromes mencionados anteriormente, así como su potencial uso para preparar medicamentos para estos fines.

20 Se pretende que las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz (o eficaz)" y descripciones similares tales como "una cantidad eficaz para el tratamiento" signifiquen esa cantidad de un fármaco que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o ser humano buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico. Se pretende que las expresiones "cantidad profilácticamente eficaz (o eficaz)" y descripciones similares, tales como "una cantidad eficaz para la prevención" signifique esa cantidad de un fármaco
25 que previene o reduce el riesgo de aparición del acontecimiento biológico o médico que es se pretende evitar en un tejido, un sistema, un animal o un ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico. Los términos "prevenir" o "prevención", como se usan en el presente documento se refieren a la administración de un compuesto de Fórmula I o a su sal farmacéuticamente aceptable antes de la aparición de los síntomas clínicos. A modo de ejemplo, la dosificación que recibe un paciente puede seleccionarse a fin de lograr la reducción deseada de la presión arterial; la dosificación que recibe un paciente también puede ajustarse con el tiempo con el fin de alcanzar una presión arterial objeto. La pauta posológica que usa un compuesto de la presente invención se selecciona de acuerdo con diversos factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la gravedad de la afección que se trata; la potencia del compuesto elegido para ser administrado; la vía de administración; y la función renal y hepática del paciente. Un estudio de estos factores pertenece claramente al ámbito de competencia del médico de experiencia habitual en la materia con el fin de determinar la cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección. Se entiende que una cantidad de dosificación 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.

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

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

50 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, 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 realizarse por vía parenteral, por ejemplo por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa en forma de soluciones para inyección o infusión. Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, tinturas, pulverizaciones o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en
60 forma de pulverizaciones nasales o mezclas en aerosol, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o varillas. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad que se trata y de su gravedad.

65 La cantidad de compuesto activo de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas normalmente es de 0,2 a 700 mg, preferentemente de 1 a 500 mg, por dosis, pero dependiendo del tipo de preparación farmacéutica también puede ser mayor. Las preparaciones farmacéuticas por lo general comprenden del 0,5 al 90 por ciento en peso de los compuestos de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente

mencionadas anteriormente incluyendo el nitroprusiato y el diazóxido.

Los ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de Fórmula I, y que se administran ya sea por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a:

- 5 (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 desvelados en los documentos WO02/08188, WO2004/020408 y WO2004/020409.
- 10 (b) bisguanidas tales como metformina y fenformina;
 (c) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
 (d) inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4), tales como sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina y alogliptina;
 (e) insulina o insulínomiméticos;
- 15 (f) sulfonilureas tales como tolbutamida, glimepirida, glipizida y materiales relacionados;
 (g) inhibidores de la α -glucosidasa (tales como acarbosa);
 (h) agentes que mejoran el perfil lipídico del paciente, tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, pitavastatina, ZD-4522 y otras estatinas), (ii) secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) agonistas de receptores de niacina, alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR α tales como derivados de ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como ezetimiba, (vi) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT), tales como avasimiba, (vii) inhibidores de la CETP, tales como torcetrapib, anacetrapib y dalcetrapib y (viii) antioxidantes fenólicos, tales como probucol;
- 20 (i) agonistas duales de PPAR α/γ , tales como muraglitazar, tesaglitazar, farglitazar y JT-501;
 (j) agonistas de PPAR δ tales como aquellos desvelados en el documento WO97/28149;
 (k) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sibutramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, agonistas de MC4R, antagonistas/agonistas inversos del receptor cannabinoide 1 (CB-1) y agonistas del receptor adrenérgico β_3 ;
- 30 (l) inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares;
 (m) agentes destinados para su uso en afecciones inflamatorias tales como aspirina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (Cox-2);
 (n) antagonistas del receptor de glucagón;
 (o) GLP-1,
 (p) GIP-1,
- 35 (q) análogos de la GLP-1 y derivados, tales como exendinas, (por ejemplo exenatida y liruglatida) y
 (r) inhibidores de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (HSD-1).

40 Uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse con los compuestos que se describen en el presente documento. 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. Los ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse incluyen pero no se limitan a inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que incluyen las estatinas en sus formas de dihidroxi ácido abierto de simvastatina o lactonizado y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, incluyendo pero no limitados a la lovastatina (véase la Patente de los EE.UU. N.º 4.342.767), simvastatina (véase la Patente de los EE.UU. N.º 4.444.784), dihidroxi ácido abierto de simvastatina, en particular las sales de amonio o sales de calcio del mismo, pravastatina, en particular la sal de sodio de la misma (véase la Patente de los EE.UU. N.º 4.346.227), fluvastatina en particular la sal de sodio de la misma (véase la Patente de los EE.UU. N.º 5.354.772), atorvastatina, en particular la sal de calcio de la misma (ver la Patente de los EE.UU. N.º 5.273.995), pitavastatina también denominada NK-104 (véase la publicación internacional PCT N.º WO 97/23200) y rosuvastatina, también conocida como CRESTOR®; véase la Patente de los EE.UU. N.º 5.260.440); inhibidores de HMG-CoA sintasa; inhibidores de escualeno epoxidasa; inhibidores de escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de la escualeno sintasa), inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT) incluyendo los inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores duales de ACAT-1 y -2; inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP); inhibidores de la lipasa endotelial; secuestradores de ácidos biliares; inductores del receptor de LDL; inhibidores de la agregación plaquetaria, por ejemplo antagonistas de las glucoproteínas IIb/IIIa del receptor de fibrinógeno y la aspirina; agonistas del receptor gamma activado proliferador de peroxisomas humano (PPAR-gamma) incluyendo los compuestos habitualmente denominados glitazonas por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona, e incluyendo los compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidindionas así como los agonistas de PPAR-gamma fuera de la clase estructural tiazolidindiona; agonistas de PPAR-alfa tales como clofibrato, fenofibrato incluyendo fenofibrato micronizado y gemfibrozilo; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tales como la sal de HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo tal como la sal de sodio y la sal de metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como vitamina C y E y beta caroteno;

65 bloqueantes beta; diuréticos (por ejemplo, clortalidona, hidroclorotiazida), simpaticolíticos, antagonistas de endotelina; agentes que potencian la expresión del gen ABCA1; compuestos inhibidores de la proteína de

transferencia de ésteres de colesterol (CETP), incluyendo anacetrapib; compuestos inhibidores de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP), compuestos que inhiben la 5-lipoxigenasa (5-LO), ligandos del receptor farnesoide X (FXR) incluyendo tanto los antagonistas como los agonistas; ligandos del receptor hepático X alfa (LXR), 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.

A lo largo de los esquemas y ejemplos de síntesis se usan abreviaturas con los siguientes significados a menos que se indique lo contrario:

- 10 ABCA1 familia del casete de unión a adenosiltrifosfato A1
Ac es etilo, acetilo;
ACN es acetonitrilo;
ac. es acuoso;
Ar es arilo;
- 15 Bn es bencilo;
Boc es *tert*-butilcarbamoilo;
Bu es butilo;
CD-FBS es suero fetal bovino tratado con carbón vegetal dextrano
CHO es ovario de hámster chino
- 20 cpm es conteos por minuto;
°C es grados Celsius
δ es desplazamiento químico;
°Pr es ciclopropilo;
DCM es diclorometano;
- 25 DMF es *N,N*-dimetilformamida;
DMSO es dimetilsulfóxido;
dppf es 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
EN-EM es ionización por electronebulización-espectroscopia de masas;
Et es etilo;
- 30 F12FBS es medio F12K que contiene suero fetal bovino;
F12K es la modificación de Kaighn del medio F-12 de Ham;
FBS es suero fetal bovino;
FXR es receptor farnesoide X;
HATU es hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio;
- 35 HMG-CoA es 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A;
RMN-¹H es resonancia magnética nuclear de protones,
HPLC es cromatografía líquida de alta resolución;
Hz es hercio;
i es Iso;
- 40 *i*Pr₂NEt es diisopropiletilamina;
PI es el punto de inflexión para una curva de titulación de dosis-respuesta dada;
kg es kilogramo;
CL/EM es cromatografía líquida/espectroscopia de masas;
LTB₄ es leucotrieno B₄;
- 45 LXR es receptor hepático X;
M es molar;
Me es metilo;
µg es microgramo;
MeCN es acetonitrilo;
- 50 MeOH es metanol;
MHz es megahercio;
mm es milímetro;
µl es microlitro;
mM es milimolar;
- 55 EM es espectro de masas y un espectro de masas obtenido por EN-EM puede indicarse en el presente documento mediante "EN";
mo es microondas;
m/z es relación masa a carga;
n es normal;
- 60 nm es nanómetros;
*n*Pr es *n*-propilo;
p es para;
PBS es solución salina tamponada con fosfato;
Ph es fenilo;
- 65 PPARα es receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas;
Pr es propilo;

HPLC-FI es cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa;
 ta es la temperatura ambiente;

sec es secundario;

CFS es cromatografía de fluido supercrítico;

5 ^tBu es *terc*-butilo;

terc es terciario;

TFA es ácido trifluoroacético;

THF es tetrahidrofurano;

TMSCHN₂ es trimetilsilildiazometano;

10 U es unidades;

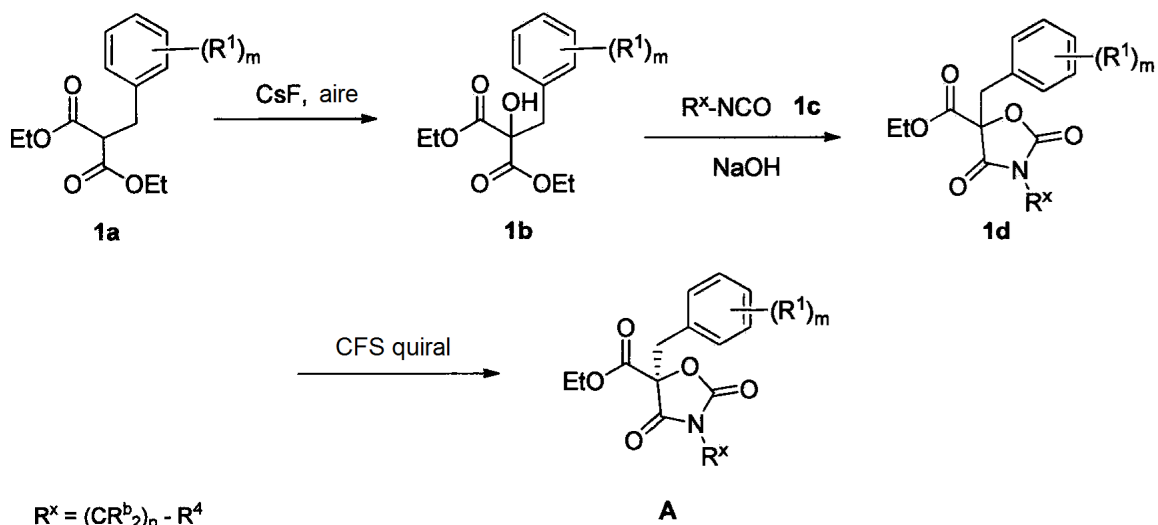
UV es ultravioleta.

ESQUEMAS

15 Se ilustran métodos de síntesis para preparar los compuestos de la presente invención en los siguientes esquemas y ejemplos. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento.

20 Los esquemas de reacción 1-7 ilustran los métodos empleados en la síntesis de los compuestos de Fórmula I. Todas las abreviaturas son como se han definido anteriormente a menos que se indique lo contrario. En los Esquemas, todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula I a menos que se indique lo contrario.

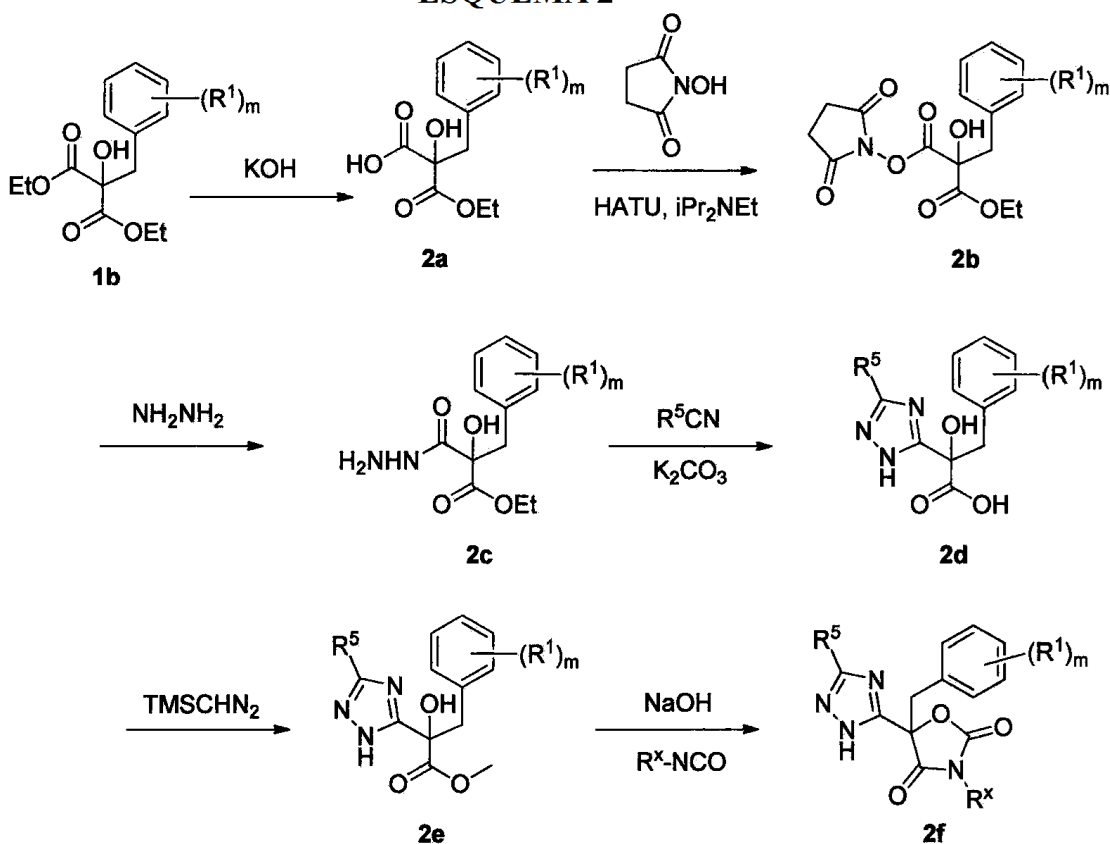
ESQUEMA 1



25 Como se muestra en el **ESQUEMA 1**, se trató derivado de malonato de dietilo **1a** con fluoruro de cesio y se oxidaron en presencia de aire para proporcionar hidroximalonato **1b**. El tratamiento de **1b** con isocianato **1c**, seguido de ciclación proporcionó oxazolidindiona **1d**. Se resolvió éster de etilo **1d** usando un método de CFS quiral para proporcionar intermedio **A**.

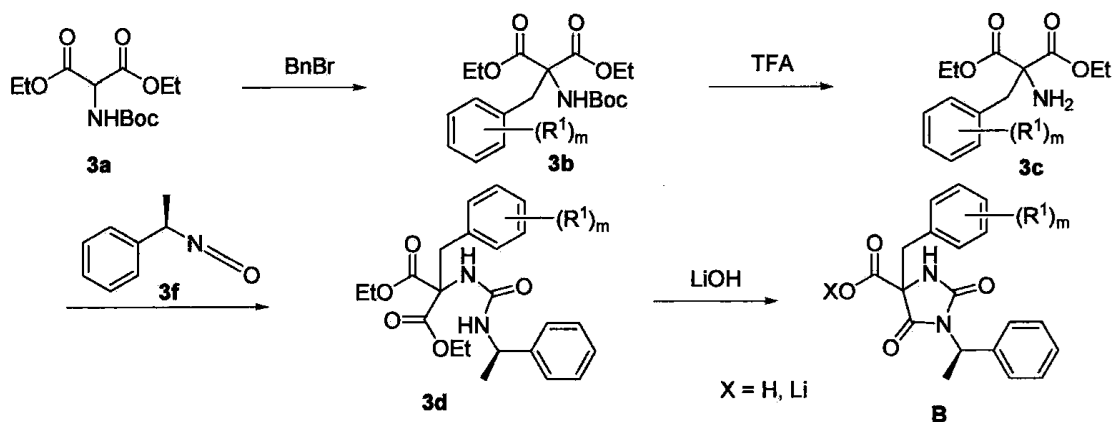
30

ESQUEMA 2



5 Como se muestra en el **ESQUEMA 2**, el tratamiento de éster de etilo **1b** con ácido hidróxido de potasio acuoso proporcionó ácido carboxílico **2a**. El ácido **2a** se trató con N-hidroxisuccinimida para proporcionar éster activado **2b**, que después se hizo reaccionar con hidrazina para generar hidrazida **2c**. Posteriormente, se condensó la hidrazida **2c** con un nitrilo de alquilo en condiciones básicas para formar 1,2,4-triazol **2d**, que se esterificó usando trimetilsilildiazometano para proporcionar éster de metilo **2e**. Después, se hizo reaccionar hidroxi éster **2e** con un isocianato, sufriendo a una ciclación intramolecular en tándem para proporcionar oxazolidindiona **2f**.

ESQUEMA 3



10

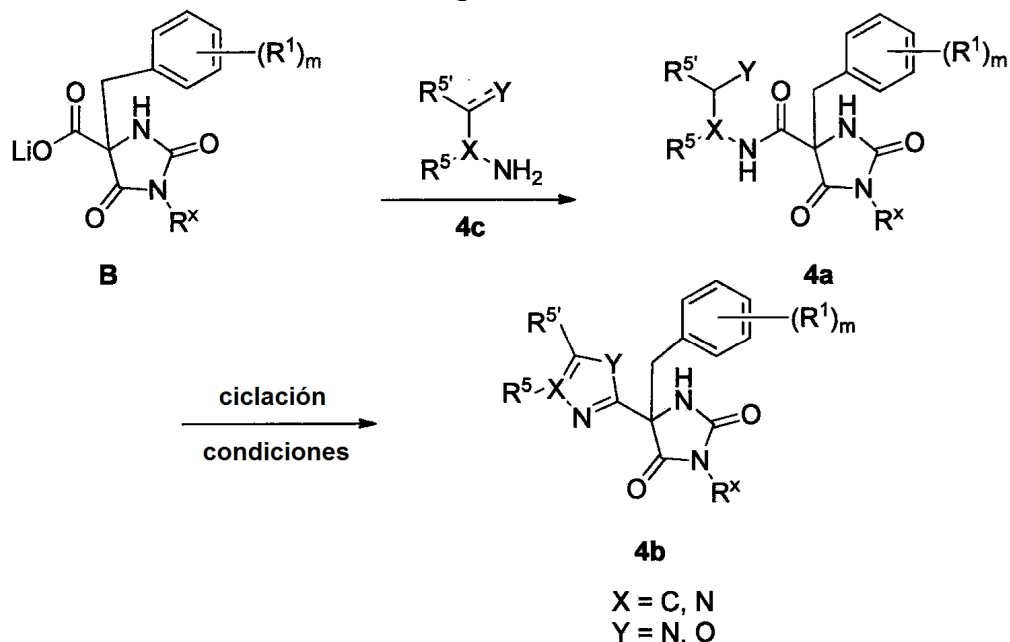
15

Los intermedios de Fórmula B se conocen en la bibliografía o pueden prepararse convenientemente mediante diversos métodos familiares para los expertos en la materia. Una vía común se ilustra en el **Esquema 3**. Se trató amino-malonato **3a** con bromuro de bencilo en presencia de una base, tal como etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como etanol para proporcionar **3b**. La eliminación del grupo protector Boc usando ácido, tal como

ácido trifluoroacético proporcionó amina **3c**. La amina **3c** se hace reaccionar con un isocianato apropiado, tal como **3f**, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina para proporcionar urea **3d**. La urea **3d** se convierte en intermedio **B** mediante tratamiento de **3d** con una base, tal como hidróxido de litio acuoso, en un disolvente adecuado, tal como metanol, tetrahidrofurano o una combinación de ambos.

5

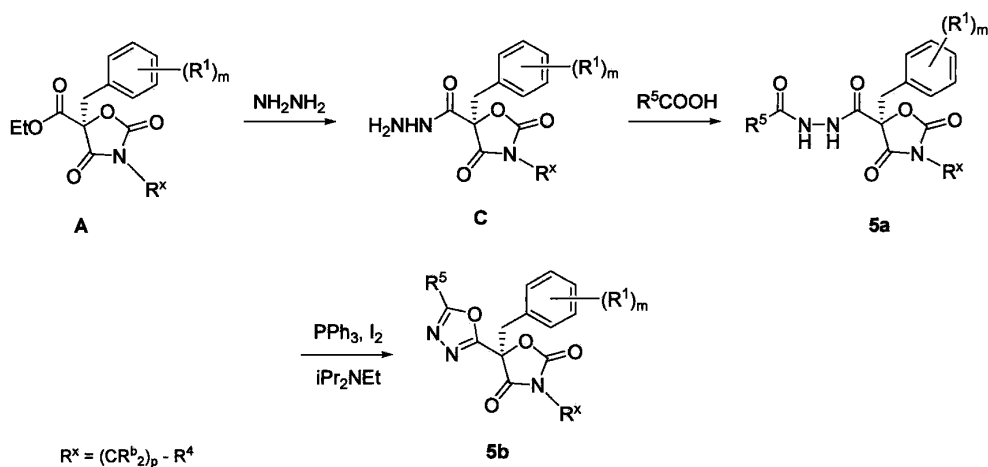
ESQUEMA 4



R^5 y $R^{5'}$ pueden ser iguales o diferentes, como se define en R^5 de Fórmula I/II

10 Como se ilustra en el ESQUEMA 4, los compuestos de fórmula **4b** pueden prepararse primero mediante tratamiento del intermedio **B** con aminas sustituidas, tales como **4c** mediante diversos procedimientos familiares para los expertos en la materia, para proporcionar la amida **4a**. La amida **4a** puede ciclarse con diversos procedimientos familiares para los expertos en la materia, para proporcionar un heterociclo **4b**.

ESQUEMA 5



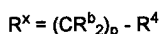
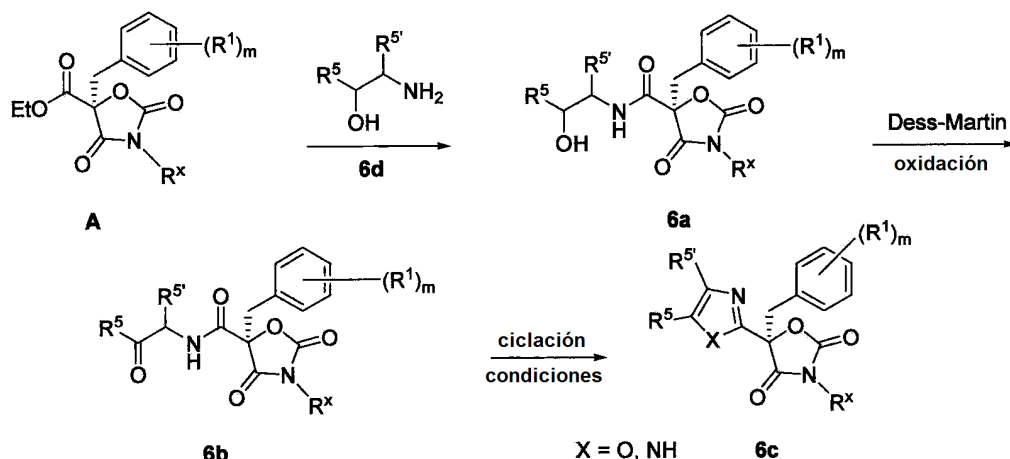
15

Como se ilustra en el ESQUEMA 5, los compuestos de la presente invención con la fórmula estructural **5c** pueden prepararse a partir del Intermedio **A** primero mediante la adición de hidrazina en un disolvente adecuado tal como metanol para proporcionar el intermedio **C**. El tratamiento de **C** con un ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico o anhídrido de ácido carboxílico adecuado en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como

hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio y una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina proporciona **5a**. El compuesto **5a** puede ciclarse a oxadiazol **5b** a través de métodos apropiados, tales como el tratamiento con trifenilfosfina en presencia de yodo y una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

5

ESQUEMA 6

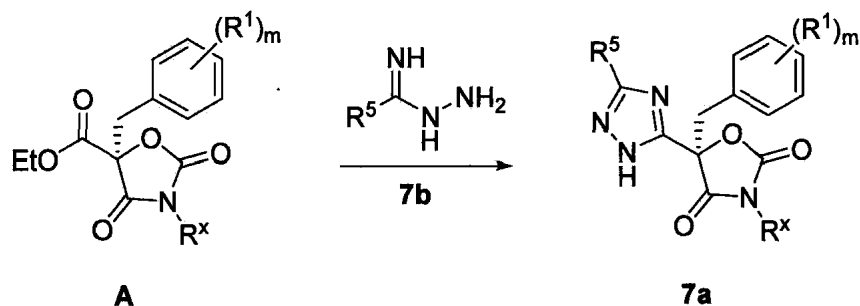


R^5 y R^5 pueden ser iguales o diferentes, como se define en R^5 de Fórmula I/II

Como se ilustra en el **ESQUEMA 6**, los compuestos de la presente invención con fórmula estructural **6c** pueden prepararse a partir de Intermedio **A** primero mediante calentamiento en presencia de amino alcohol **6d** en un disolvente adecuado tal como etanol para proporcionar **6a**. La oxidación del alcohol **6a** con un oxidante tal como peryodinano de Dess-Martin peryodinano, en un disolvente adecuado tal como diclorometano proporciona **6b**. La reacción de **6b** en condiciones de ciclación adecuadas familiares para los expertos en la materia, proporciona heterociclo **6c**.

10

ESQUEMA 7



15

El compuesto **7a** puede prepararse como se describe en el **ESQUEMA 7**, mediante el calentamiento de Intermedio **A** con **7b** en un disolvente adecuado, tal como 2-metoxietanol.

20 Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda entenderse con todo detalle. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida están disponibles en el mercado. No deben interpretarse como limitantes de la invención de ningún modo.

EJEMPLOS REPRESENTATIVOS

25

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar más completamente la presente invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance de ninguna manera. A menos que se indique lo contrario:

Todas las operaciones se realizaron a temperatura normal o ambiente (ta), es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C;

Las reacciones se realizan generalmente usando disolventes anhidros disponibles en el mercado en una atmósfera inerte, ya sea nitrógeno o argón;

5 Las reacciones de microondas se realizaron usando un sistema Biotage Initiator™ o CEM Explorer®;

La evaporación del disolvente se realizaron usando un evaporador rotatorio a presión reducida (4,5-30°mmHg) con una temperatura del baño de hasta 50 °C,

10 El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina (CCF) y/o cromatografía líquida de alto rendimiento en tándem (HPLC) seguida de espectroscopía de masas con electronebulización (EM), en el presente documento denominado CLEM y cualquier tiempo de reacción se proporciona solo para ilustración;

La estructura de todos los compuestos finales se aseguró mediante al menos una de las siguientes técnicas: EM o espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones (RMN 1H) y la pureza se aseguró mediante al menos una de las siguientes técnicas: CCF o HPLC;

15 Los espectros de RMN 1H se registraron ya sea en un instrumento Varian Unity o Varian Inova a 400, 500 o 600 MHz usando el disolvente indicado; cuando se enumeran en línea, los datos de RMN están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, proporcionados en partes por millón (ppm) con respecto a los picos de disolvente residual (multiplicidad y número de hidrógenos); las abreviaturas convencionales utilizadas para la forma de la señal son: s. singulete; d. doblete (aparente); t. triplete (aparente); m. multiplete; a. ancho; etc.;

20 Los datos de EM se registraron en una unidad Waters Micromass, en interfaz con un instrumento de HPLC Hewlett-Packard (Agilent 1100) y que operando en el software MassLynx/OpenLynx; se usó ionización por electronebulización con detección de iones positivos (EN+) o negativos (EN-); y detección por diodos en serie.

25 La purificación de los compuestos mediante HPLC preparativa de fase inversa se realizó en un sistema Gilson usando una columna YMC-Pack Pro C18 (150 x 20°mm de d.i.) eluyendo a 20 ml/min con un gradiente de agua/acetronitrilo (TFA al 0,1 %) (5 % de acetronitrilo a 95 % de acetronitrilo) o en un sistema Shimadzu usando una columna Sunfire Prep C18 OBD 5°µM (100 x 30°mm de d.i.) eluyendo a 50 ml/min con un gradiente de agua/acetronitrilo (TFA al 0,1 %);

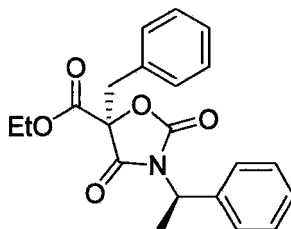
30 La purificación de compuestos mediante cromatografía en capa fina preparativa (CCFP) se realizó sobre placas de vidrio de 20 x 20°cm recubiertas con gel de sílice, disponible en el mercado de Analtech; o E. Merck.

35 La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó en una columna de vidrio gel de sílice usando Kieselgel 60, 0,063-0,200°mm (SiO₂), o en un sistema de cartucho Biotage SiO₂ usando los sistemas Biotage Horizon y Biotage SP-1; o un cartucho Teledyne Isco SiO₂ usando el sistema CombiFlashRf; los símbolos químicos tienen sus significados habituales y también se han utilizado las siguientes abreviaturas: h (horas), min (minutos), d (días), v (volumen), p (peso), p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión punto), l (litro o litros), ml (mililitros), g (gramo o gramos), mg (miligramos o miligramos), mol (moles), mmol (milimoles), eq o equiv (equivalentes o equivalentes), CI50 (concentración molar que da como resultado el 50 % de la inhibición máxima posible), CE50 (concentración molar que da como resultado el 50 % de la máxima eficacia posible), µM (micromolar), nM (nanomolar).

40 En las Tablas en los siguientes Ejemplos, los compuestos que tienen datos de los espectros de masas se prepararon mediante síntesis.

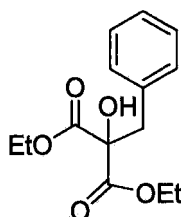
INTERMEDIO A

45 (5*R*)-Bencil-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de etilo



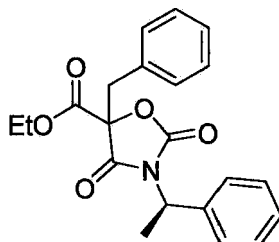
Etapa A: Bencil(hidroxi)propanodioato de dietilo

50



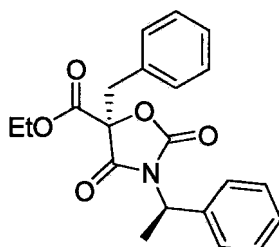
Una mezcla de bencilpropanodioato de dietilo (41 g) y CsF (49,8 g) en 90 ml de DMF se calentó a 40 °C con burbujeo de aire vigoroso durante 3 días. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (800 ml) y se lavó con agua (1 l, 3 veces). La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Biotage (acetato de etilo al 5-20 % en hexanos) para proporcionar el producto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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).

Etapa B: 5-Bencil-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de etilo



A una mezcla de NaOH (25 g) y 15,7 g de tamices moleculares activados en 1159 ml de THF a 0 °C se añadieron 1,159 ml de una solución en THF de bencil(hidroxi)propanodioato de dietilo (153 g). Después de 5 min, a esta mezcla se le añadió [(1*R*)-1-isocianatoetil]benceno (118 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se purificó directamente usando un sistema de cromatografía en gel de sílice Biotage (acetato de etilo al 5-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

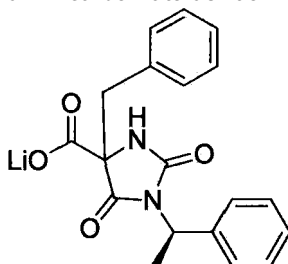
Etapa C: (5*R*)-Bencil-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de etilo



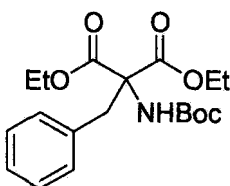
La purificación de 5-bencil-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de etilo mediante CFS quirral siguiendo las siguientes condiciones proporcionó el compuesto del título en forma de un solo diastereómero. RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃) δ: 7,170-7,253 (m, 8H), 6,957-6,980 (m, 2H), 5,018 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,196-4,337 (m, 2H), 3,545 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,401 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 1,503 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,242 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). CFS Quiral (cromatografía de fluidos supercríticos) Condiciones de separación:

Instrumento: CFS Berger MultiGramTM, Mettler Toledo Co, Ltd.
 Columna: AD 250°mm x 50°mm
 Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH, A:B = 75:25 a 160 ml/min
 Temperatura de la columna: 38 °C
 Presión de la boquilla: 100 Bar
 Temperatura de la boquilla: 60 °C
 Temperatura del evaporador: 20 °C
 Temperatura de la recortadora: 25 °C
 Longitud de onda: 220 nm

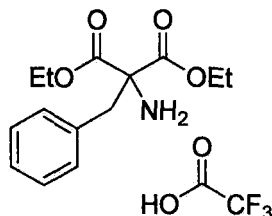
INTERMEDIO B

4-Bencil-2,5-dioxo-1-[(1*R*)-1-feniletil]imidazolidin-4-carboxilato de litio

5

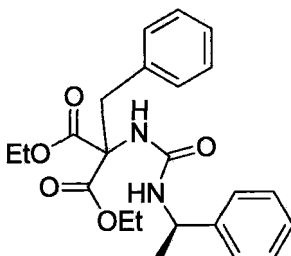
Etapa A: Dietilbencil[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanodioato

- 10 Al dietil[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanodioato (5,56 ml, 21,79°mmol) en etanol (30 ml) se le 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 retiró al vacío. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (50 ml, 1 vez), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL/EM 366,1 (M+1).

Etapa B: Trifluoroacetato de dietilamino(bencil)propanodioato

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

25

Etapa C: Dietilbencil(1-(1*R*)-1-feniletil)carbamoil]amino]propanodioato

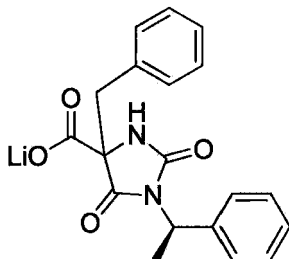
- 30 Al producto de la Etapa B (7,79 g, 20,54°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se le añadió diisopropiletilamina (10,76 ml, 61,6°mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 5 min después se añadió isocianato de (*R*)-(+)-1-feniletilo (3,76 ml, 26,7°mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se agitó durante 16 h. Se añadió agua (150 ml) y precipitó 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 hidrogenocarbonato de sodio acuoso medio saturado (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 4 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (saturada, 100 ml, 1 vez), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente

35

se retiró al 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-[(1*R*)-1-feniletil]imidazolidin-4-carboxilato de litio

5

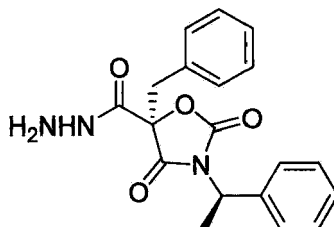


A una solución del producto de la Etapa C (7,8 g, 18,91°mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y metanol (20,00 ml) se le añadió una solución 1 M de hidróxido de litio (19,86 ml, 19,86°mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con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

10

INTERMEDIO C

15



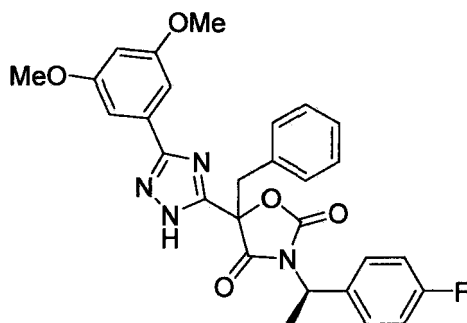
(5*S*)-5-Bencil-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidina-5-carbohidrazida

A una suspensión del Intermedio A (4 g, 10,89°mmol) en metanol (18 ml) se le añadió hidrazina anhidra (0,376 ml, 11,98°mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido incoloro. CL/EM 354,1 (M+1).

20

EJEMPLO 1

25



5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidina-2,4-diona (Compuesto 1)

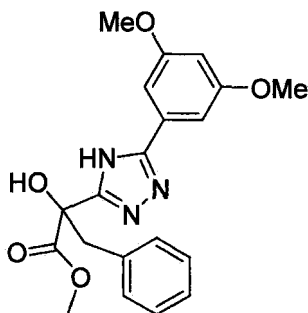
Etapa A: 2-Bencil-3-hidrazinilo-2-hidroxi-3-oxopropanoato de etilo

30



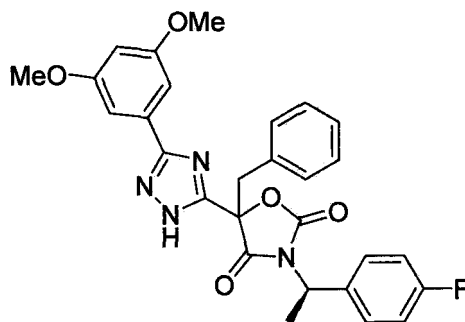
Una mezcla de ácido 2-bencil-3-etoxi-2-hidroxi-3-oxopropanoico (250 mg), HATU (479 mg), diisopropiletilamina (149 mg) y *N*-hidroxisuccinimida (145 mg) en 4 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el producto deseado 2-bencil-3-hidrazinilo-2-hidroxi-3-oxopropanoato de etilo (352 mg), que se usó directamente para la siguiente etapa. Al 2-bencil-3-hidrazinilo-2-hidroxi-3-oxopropanoato de etilo (352 mg) en DCM (5 ml) se le añadió hidrazina (anhidra, 101 mg) a temperatura ambiente. Instantáneamente la solución se volvió turbia y después de 15 min se retiró el disolvente al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amorfo. CL/EM 275,2 (M+23).

10 Etapa B: 2-[5-(3,5-Dimetoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo



15 La mezcla de 2-bencil-3-hidrazinil-2-hidroxi-3-oxopropanoato de etilo (40 mg), 3,5-dimetoxibenzonitrilo (55 mg) y K_2CO_3 (44 mg) en 2 ml de *n*-butanol se calentó a 160 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y después se acidificó hasta pH = 1. La mezcla se extrajo después con isopropanol al 30 % en cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el ácido en bruto, que después se disolvió en metanol. Se añadió $TMSCHN_2$ (0,3 ml, 2 M en Et₂O) a la solución resultante a ta. Después de 30 min, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC-FI Gilson (ACN al 30-100 %/agua/TFA al 0,05 %) para proporcionar 2-[5-(3,5-dimetoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo

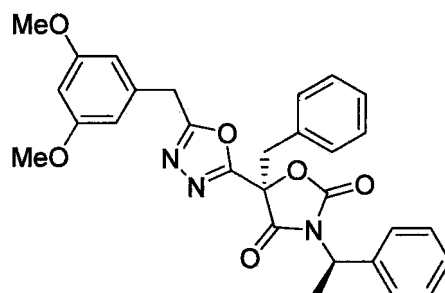
20 Etapa C: 5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona



25 A una solución de 2-[5-(3,5-dimetoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (7 mg) en 1 ml de THF se le añadió NaOH (4 mg) y (R)-1-fluoro-4-(1-isocianatoetil)benceno (15 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y después se inactivó con agua. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna YMC Pro-C18, elución en gradiente, del 30 % al 100 % de acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. CL/EM 517,2 (M+1). Valor de Cl_{50} = Clasificación C.

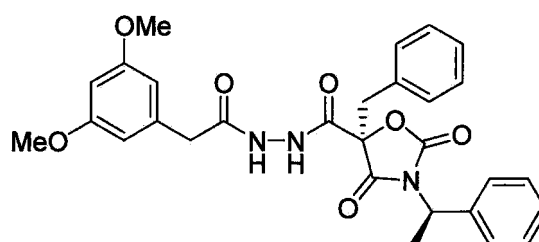
EJEMPLO 2

(5*R*)-5-bencil-5-[5-(3,5-dimetoxibencil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona (Compuesto 2)



5

Etapa A: (5*S*)-5-Bencil-*N'*-[(3,5-dimetoxifenil)acetil]-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-5-carbodrazida



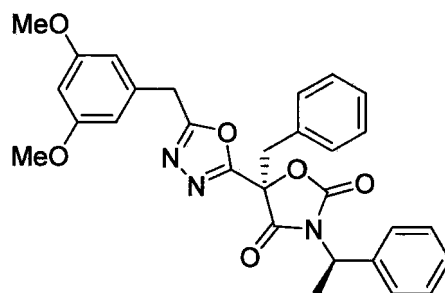
10

Al Intermedio C (75 mg, 0,212°mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido (3,5-dimetoxifenil)acético (51,0 mg, 0,255°mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,074 ml, 0,424°mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabensotriazolil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (105 mg, 0,276°mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (5 ml, 1 vez), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color amarillo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de 40 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo/hexano (gradiente del 0 % al 70 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL/EM 532,1 (M+1).

15

20

Etapa B: (5*R*)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxibencil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona



25

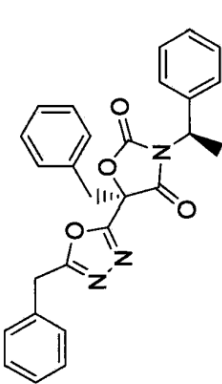
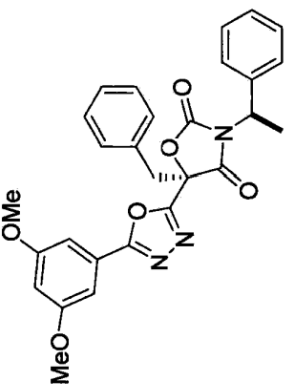
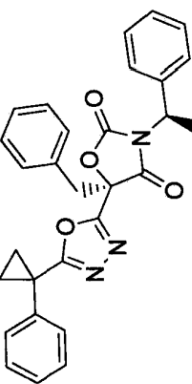
A yodo (102 mg, 0,400°mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió trifenilfosfina (108 mg, 0,41°mmol). Después de 5 min se añadió trietilamina (0,112 ml, 0,8°mmol). Después de 5 min se añadió una solución del producto de la Etapa A (53,2 mg, 0,1°mmol) en diclorometano (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió una mezcla 1:1 de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio acuoso saturado (5 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 10 min, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (5 ml, 1 vez), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color amarillo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna YMC Pro-C18, elución en gradiente, del 20 % al 100 % de acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL/EM 514,1 (M+1). Valor de Cl50 = Clasificación A.

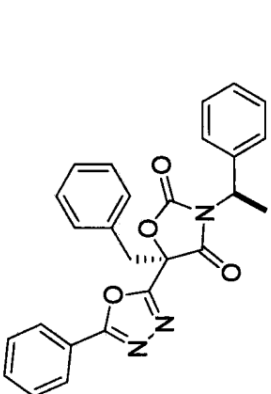
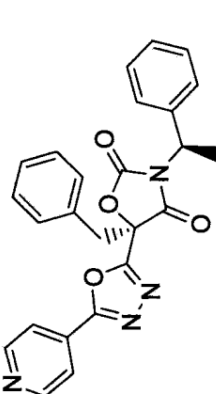
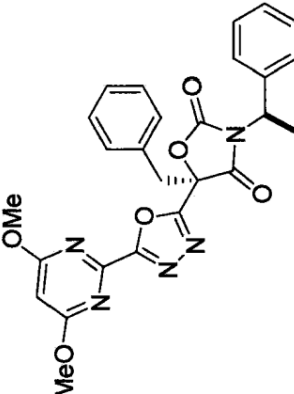
30

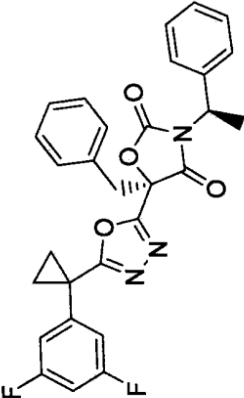
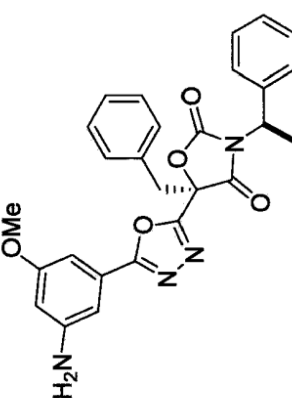
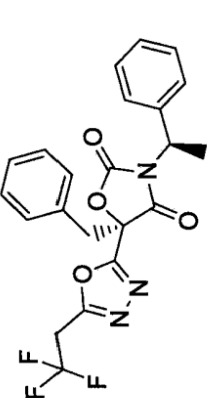
35

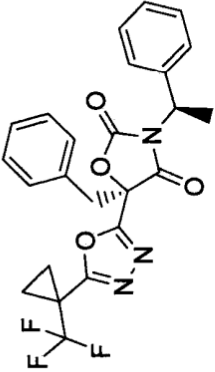
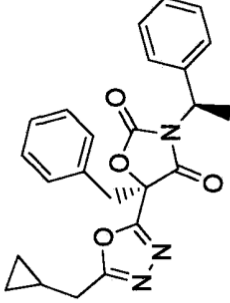
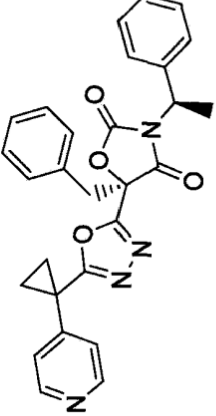
Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, pero usando el ácido carboxílico apropiadamente sustituido, se hicieron los compuestos de la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1

Número de compuesto	Clasificación de Cl ₅₀	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta [M+H] ⁺
3	B		(SR)-5-Bencil-5-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-[(1R)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	454, 1
4	A		(SR)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(1R)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	500, 1
5	A		(SR)-5-Bencil-5-[5-(1-feniliciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(1R)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	480, 1

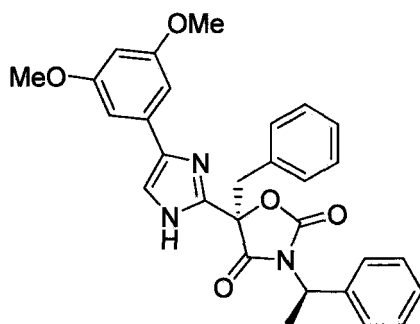
6	B		<p>(SR)-5-Bencil-3-[(1R)-1-fenilettil]-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona</p>	440, 1
7	C		<p>(SR)-5-Bencil-3-[(1R)-1-fenilettil]-5-(5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona</p>	441, 1
8	B		<p>(SR)-5-Bencil-5-[5-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-fenilettil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona</p>	502, 1

9	B		<p>(SR)-5-Bencil-5-[5-[1-(3,5-difluorofenil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-fenilettil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona</p>	516, 1
10	B		<p>(SR)-5-[5-(3-Amino-5-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-bencil-3-[(1R)-1-fenilettil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona</p>	485, 1
11	C		<p>(SR)-5-Bencil-3-[(1R)-1-fenilettil]-5-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona</p>	446, 1

12	C		<p>(SR)-5-Bencil-3-[(1R)-1-fenilil]-5-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona</p>	472,1
13	B		<p>(SR)-5-Bencil-5-[5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-fenilil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona</p>	418,1
14	B		<p>(SR)-5-Bencil-3-[(1R)-1-fenilil]-5-[5-(1-piridin-4-ilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona</p>	481,1

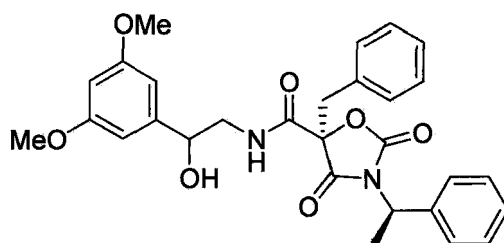
EJEMPLO 3

(5*R*)-5-Bencil-5-[4-(3,5-dimetoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona (Compuesto 15)



5

Etapa A: (5*R*)-5-Bencil-*N*-[2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etil]-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-5-carboxamida

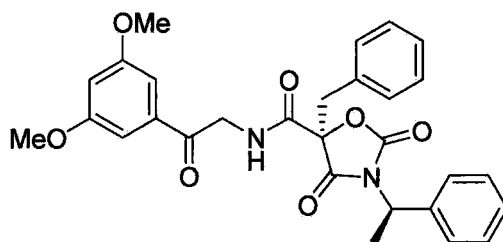


10

Al Intermedio A (250 mg, 0,680^ommol) en etanol (3 ml) se le añadió 2-hidroxi-2-(3,5-dimetoxifenil)etilamina (268 mg, 1,361^ommol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de 40 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo/hexano (gradiente del 0 % al 100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL/EM 519,1 (M+1).

15

Etapa B: (5*R*)-5-Bencil-*N*-[2-(3,5-dimetoxifenil)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-5-carboxamida

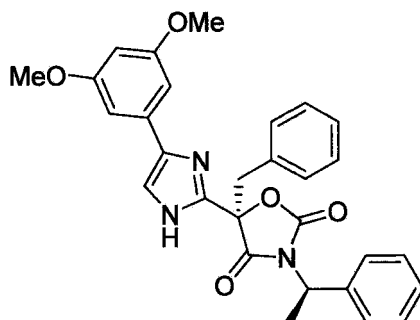


20

Al producto de la Etapa A (310 mg, 0,598^ommol) en diclorometano (5 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (392 mg, 0,897^ommol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 15 min. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (15 ml, 1 vez), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, para proporcionar el compuesto del título incoloro en bruto en forma de un sólido amorfo. CL/EM 517,1 (M+1).

25

Etapa C: (5*R*)-5-Bencil-5-[4-(3,5-dimetoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona



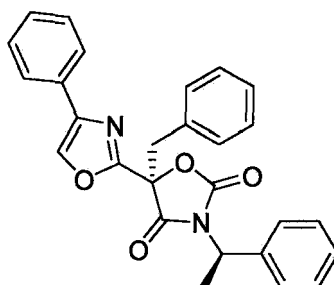
- 5 Al producto de la Etapa B (40 mg, 0,077^ommol) en ácido acético (1 ml) se le añadió acetato de amonio (179 mg, 2,323^ommol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 40 h. El disolvente se retiró y el aceite de color amarillo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna YMC Pro-C18, elución en gradiente, del 20 % al 90 % de acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL/EM 498,1 (M+1). Valor de Cl₅₀ = Clasificación B. Usando los procedimientos descritos anteriormente, se hicieron
- 10 los siguientes Ejemplos de la Tabla adjunta.

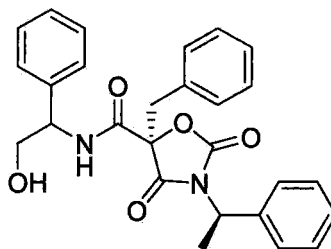
TABLA 2

Número de compuesto	Clasificación de Cl ₅₀	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta [M+H] ⁺
16	B		(5 <i>R</i>)-5-Bencil-3-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-5-(5-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona	438,1
17	B		(5 <i>R</i>)-5-Bencil-5-(5-bencil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-3-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	452,1

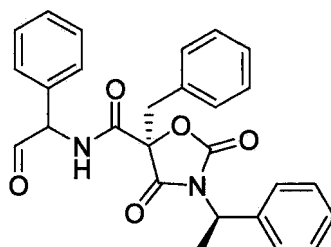
15 EJEMPLO 4

(5*R*)-5-Bencil-3-[(1*R*)-1-feniletil]-5-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona (Compuesto 18)

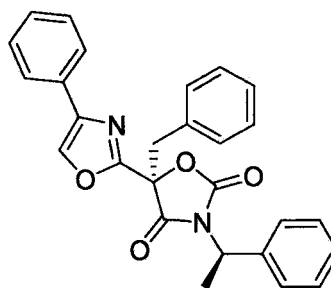


Etapa A: (5R)-5-Bencil-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-5-carboxamida

5 Al Intermedio A (200 mg, 0,544°mmol) en etanol (2 ml) se le añadió 2-fenilglicinol (373 mg, 2,72°mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de 40 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo/hexano (gradiente del 0 % al 50 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL/EM 459,1 (M+1).

10 Etapa B: (5R)-5-Bencil-2,4-dioxo-N-(2-oxo-1-feniletíl)-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-5-carboxamida

15 Al producto de la Etapa A (250 mg, 0,545°mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (358 mg, 0,818°mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 15 min. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (15 ml, 1 vez), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, para proporcionar el compuesto del título incoloro en bruto en forma de un sólido amorfo. CL/EM 457,1 (M+1).

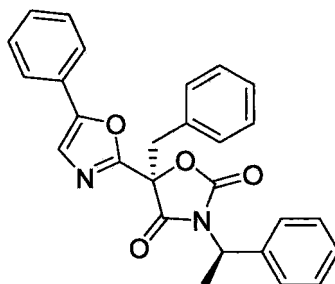
Etapa C: (5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

25 A yodo (111 mg, 0,438°mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió trifenilfosfina (121 mg, 0,46°mmol). Después de 5 min se añadió trietilamina (0,122 ml, 0,876°mmol). Después de 5 min se añadió una solución del producto de la Etapa B (100 mg, 0,219°mmol) en diclorometano (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió una mezcla 1:1 de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio acuoso saturado (5 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 10 min, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (5 ml, 1 vez), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color amarillo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna YMC Pro-C18, elución en gradiente, del 20 % al 100 % de acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro.

35 CL/EM 439,1 (M+1). Valor de Cl_{50} = Puntuación C.

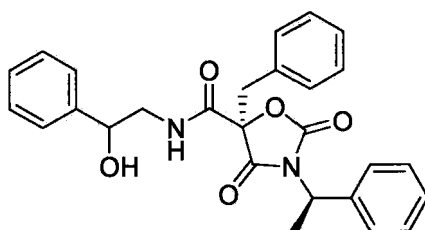
EJEMPLO 5

(5*R*)-5-Bencil-3-[(1*R*)-1-feniletil]-5-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona (Compuesto 19)



5

Etapa A: (5*R*)-5-Bencil-*N*-(2-hidroxi-2-feniletil)-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-5-carboxamida

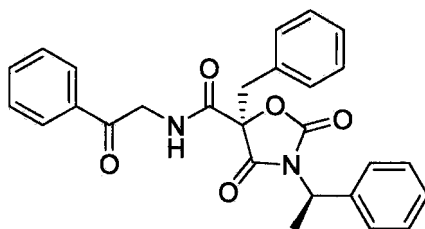


10

Al Intermedio A (200 mg, 0,544^ommol) en etanol (3 ml) se le añadió 2-amino-1-feniletanol (149 mg, 1,09^ommol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de 40 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo/hexano (gradiente del 0 % al 100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL/EM 459,1 (M+1).

15

Etapa B: (5*R*)-5-Bencil-2,4-dioxo-*N*-(2-oxo-2-feniletil)-3-[(1*R*)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-5-carboxamida

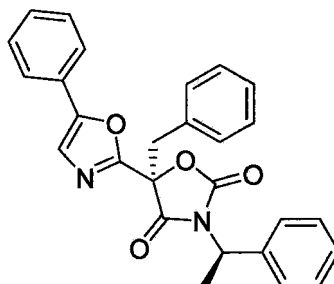


20

Al producto de la Etapa A (100 mg, 0,218^ommol) en diclorometano (3 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (143 mg, 0,327^ommol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 15 min. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (15 ml, 1 vez), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amorfo. CL/EM 457,1 (M+1).

25

Etapa C: (5*R*)-5-Bencil-3-[(1*R*)-1-feniletil]-5-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1,3-oxazolidina-2,4-diona

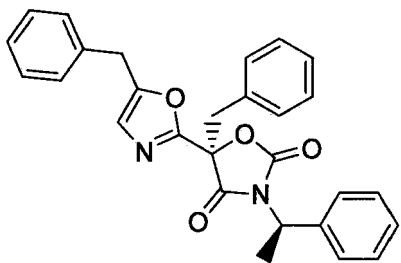


30

Al producto de la Etapa B (40 mg, 0,088^ommol) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml, 9,38^ommol) y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió hielo seguido de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 3 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (15 ml, 1 vez), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color amarillo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna YMC Pro-C18, elución en gradiente, del 20 % al 100 % de acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL/EM 439,1 (M+1). Valor de Cl₅₀ = puntuación C

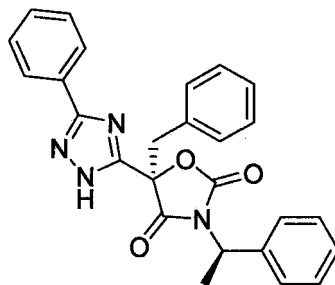
El siguiente Ejemplo de la tabla adjunta se hizo siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos anteriormente.

TABLA 3

Número de compuesto	Clasificación de Cl ₅₀	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta [M+H] ⁺
20	B		(5R)-5-Bencil-5-(5-bencil-1,3-oxazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona	453,1

EJEMPLO 6

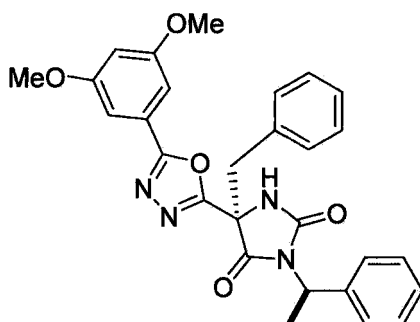
(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletil]-5-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona (Compuesto 21)

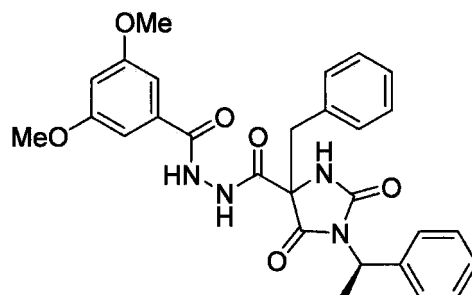


Al Intermedio A (150 mg, 0,408^ommol) en 2-metoxietanol (2 ml) se le añadió hidroyoduro de bencenocarboximidohidrazida (107 mg, 0,408^ommol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,071 ml, 0,408^ommol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h y el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color amarillo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna YMC Pro-C18, elución en gradiente, del 55 % al 85 % de acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL/EM 439,1 (M+1). Valor de Cl₅₀ = Puntuación C.

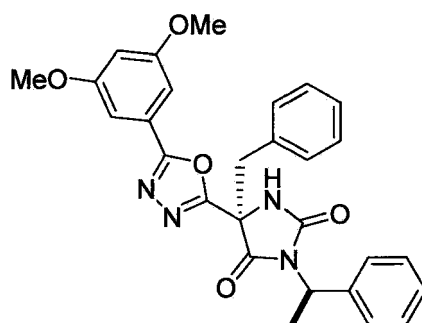
EJEMPLO 7

(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletil]imidazolidin-2,4-diona (Compuesto 22)



Etapa A: 4-Bencil-*N'*-[(3,5-dimetoxifenil)carbonil]-2,5-dioxo-1-[(1*R*)-1-feniletil]imidazolidin-4-carbohidrazida

- 5 Al Intermedio A (200 mg, 0,581°mmol), 3,5-dimetoxibenzhidrazida (125 mg, 0,639°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,152 ml, 0,871°mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazolil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (265 mg, 0,697°mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (10 ml, 2 veces), salmuera acuosa saturada (10 ml, 1 vez), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía en columna (columna de 40 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo/hexano (gradiente del 0 % al 100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. CL/EM 517,1 (M+1).

Etapa B: (5*R*)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1*R*)-1-feniletil]imidazolidina-2,4-diona

- 15 A una solución agitada de yodo (354 mg, 1,394°mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió trifenilfosfina (375 mg, 1,429°mmol). Después de 5 min se añadió trietilamina (0,389 ml, 2,79°mmol). Después de 5 min se añadió una solución del producto de la Etapa A (180 mg, 0,348°mmol) en diclorometano (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió una mezcla 1:1 de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio acuoso saturado (5 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 10 min, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (5 ml, 1 vez), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de 40 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo/hexano (gradiente del 0 % al 100 %) para proporcionar una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido amorfo incoloro. Los isómeros se separaron por medio de HPLC quiral (ChiralPak AS-H; 40 % de 2:1 metanol:acetonitrilo/dióxido de carbono) para proporcionar el primer isómero en eluir (5*R*)-5-bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1*R*)-1-feniletil]imidazolidin-2,4-diona (2,25 minutos) y el segundo isómero en eluir (5*S*)-5-bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1*R*)-1-feniletil]imidazolidin-2,4-diona (3,45 minutos) en forma de sólidos amorfos incoloros. CL/EM 499,1 (M+1). Valor de Cl_{50} = clasificación C para el compuesto del título.

ENSAYO BIOLÓGICO

- 35 La actividad de los compuestos de la presente invención en relación con el antagonismo del receptor de mineralocorticoides se evaluó usando el siguiente ensayo.

EVALUACIÓN DE LA POTENCIA DE RM EN ENSAYO HMR NH PRO

- 40 El ensayo MR NH Pro humano es un ensayo de interacción de proteína:proteína PathHunter™ disponible en el mercado (DiscoverX; <http://www.discoverx.com/nhrs/prod-nhrs.php>) que mide la capacidad de los compuestos de antagonizar el receptor de mineralocorticoides (RM) de longitud completa humano que se une a un péptido coactivador. Se cultivaron células CHO-K1 PathHunter™ que sobre expresaban el RM humano (n.º del catálogo 93-0456C2, Lote n.º: 09B0913) en medio de crecimiento (F12K con Glutamina y rojo de fenol (Gibco 11765-047) suplementado con HI FBS al 10 % (Gibco 16000); higromicina 0,25 mg/ml en PBS (Invitrogen 10687-010, 50 mg/ml); Pen/Strep 100 UI/ml y 100 µg/ml (Gibco 15140-122); geneticina 0,6 mg/ml).
- 45

ES 2 592 818 T3

Los compuestos se evaluaron para determinar la actividad antagonista de RM mediante la incubación de las células con una dosis de valoración de compuesto en medios de cultivo F12K con glutamina y rojo de fenol (Invitrogen 11765-047) suplementado con FBS tratado con carbón vegetal/dextrano al 1 % (Hyclone n.º SH30068.01) y aldosterona (0,3 nM) durante 6 horas a 37 °C. Las células se trataron después con reactivo de detección DiscoveRx durante 1 hora a temperatura ambiente y se leyeron usando un lector de placas de luminiscencia Envision. El % de actividad se midió con respecto a las células tratadas con aldosterona solos y los valores de CI_{50} se calcularon usando el software ADA.

1. Medios de cultivo:

F12K con glutamina y rojo de fenol (Gibco 11765-047)
HI FBS al 10 % (Gibco 16000)
Higromicina 0,25 mg/ml en PBS (Invitrogen 10687-010, 50 mg/ml)
Pen/Strep 100 UI/ml y 100 µg/ml (Gibco 15140-122)
Geneticina 0,6 mg/ml (Gibco 10131, 50 mg/ml)

2. Medios de ensayo:

F12K con glutamina y rojo de fenol (Invitrogen 11765-047)
FBS tratado con carbón vegetal/dextrano al 1 % (Hyclone n.º SH30068.01)

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

19x Tampón de Ensayo celular PathHunter
5x Emerald II
1x Galacton Star

4. Agonista de control: Aldosterona: Sigma n.º de cat A9477

Preparar solución madre- 10^ºµM en DMSO mantenida a -20 °C

para el ensayo, diluir en medio de ensayo a 1,8 o 6 nM (6x de concentración final = de aproximadamente 0,3 nM a aproximadamente 1,0 nM)

5. Línea celular: células de RM de CHO-K1 PathHunter n.º de cat. 93-0456C2, Lote n.º: 09B0913, de solución madre de nitrógeno líquido de operación.

6. Antagonista de control: Espironolactona: Sigma n.º S-3378 y eplerenona Sigma n.º 107724-20-9 (concentración de solución madre 10^ºmM también preparada en DMSO y almacenada a -20 °C)

Métodos:

Configuración de ensayo y cálculos:

1. Se cultivaron células en F12 + FBS + higromicina + pen/estrep + Genetina
2. Se recogieron células con tripsina al 0,05 % y la suspensión de células se centrifugó y se resuspendió en un volumen de F12 + CD-FBS al 1,5 % y se contaron.
3. Las células se resuspendieron a 4 x 10⁵ células/ml.
4. Se añadieron células (25 µl/pocillo) a los pocillos de una placa de 384 pocillos.
5. Después, la placa se incubó a 37 °C durante la noche en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %.
6. Los compuestos de ensayo se valoraron comenzando a 4,4^ºmM, valoración de 10 puntos en dilución 1:3.
7. Se diluyó aldosterona en medio de ensayo a 1,8 nM o 6 nM a partir de solución madre 10^ºµM (que la concentración final sea de aproximadamente 0,3 nM a aproximadamente 1,0 nM)

Protocolo para formato de placa de 384 pocillos: tratamiento de 6 horas:

1. Se resuspendieron 10K células colocadas en placas en crecimiento exponencial/pocillo (25 µl) en medio de ensayo a cada pocillo usando el Multidrop (Thermo Electron) (usando placas de ensayo de fondo transparente de pared blanca (Costar n.º 3570) y se incubaron durante la noche a 37 °C, CO₂ al 5 %.
2. Se añadieron 0,25 µl de compuesto de ensayo 120x (concentración final de DMSO debe ser <1 %) a cada pocillo n = 2, valoraciones de 10 puntos comenzando a 36,7^ºµM de concentración final.
- Se añadieron 3,5 µl de agonista 6x (la concentración final de aldosterona debería ser de aproximadamente 0,3 nM a aproximadamente 1,0 nM) a todos los pocillos usando el PlateMate Plus.

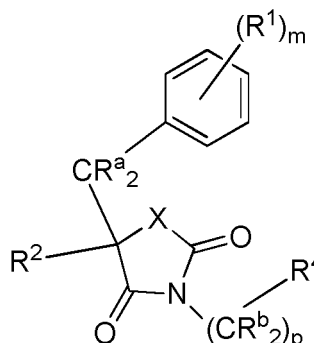
(ThermoFisher) (excepto los pocillos de las columnas 23 y 24)

4. se añadieron 5 µl de medio de ensayo a todos los pocillos de las columnas 23 y 24.
5. Las placas se incubaron durante 6 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %.

6. Se añadieron 15 μ l de reactivo de detección DiscoverX 3x a cada pocillo.
 7. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente (las placas se almacenaron en la oscuridad).
 8. Las placas se leyeron en el lector de placas de luminiscencia Envision (PerkinElmer) y se analizaron usando ADA.
- 5 Método de CL/EM: (LC2M_Bajo/Med_Modo positivo).
Condiciones de LC: CH₃CN al 5-98 %/H₂O + TFA v al 0,1 % durante 1,25 min; Caudal = 1,5 ml/min, Longitud de onda de UV 254 nm; Columna: Waters XTerra® EM C18 3,5 μ m 2,1 x 20°mm IS™
- 10 Como se ve en los ejemplos anteriores, a los compuestos de la presente invención que tuvieron un valor de Cl₅₀ mayor de 0 nM, pero menor de 100 nM se les dio una clasificación de Cl₅₀ "A". A los compuestos de la presente invención que tuvieron un valor de Cl₅₀ igual o mayor de 100 nM, pero menor de 500 nM, se les dio una clasificación "B". A los compuestos de la presente invención que tuvieron un valor de Cl₅₀ igual o mayor de 500 nM, pero menor de 2000 nM, se les dio una clasificación "C".

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
X es NH u O;

10 Cada R¹ es independientemente halo, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ u OR, en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

Cada R es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o CF₃ en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OH, alcoxi C₁-C₆, CF₃ o CN;

Cada R^a es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o CF₃ en donde dichos alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

15 Cada R^b es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, CF₃ o arilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

R² es triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo u oxazolilo, donde triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo u oxazolilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos de R⁵;

20 R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dichos alquilo, arilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;

Cada R⁵ es independientemente OR, (CR^c₂)₀₋₃-CF₃, alquilo C₁-C₆, (CR^c₂)₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR^c₂)₀₋₃-arilo, (CR^c₂)₀₋₃-heteroarilo o (CR^c₂)₀₋₃-halo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, OR, halo, CF₃ o NH₂; y en donde dichos arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido están opcionalmente sustituidos de una a cuatro veces con halo, CF₃, NH₂ u OR.

25 Cada R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀, en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

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

p es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de Fórmula I, de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que

35 cada R^a es independientemente H o alquilo C₁-C₆ en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;

R² es triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo u oxazolilo, donde triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo u oxazolilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos de R⁵;

R⁴ es arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dichos arilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;

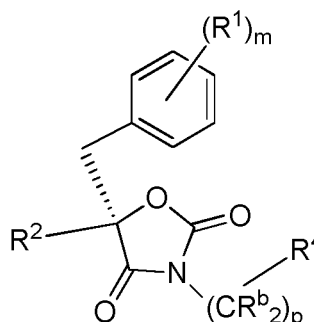
40 Cada R⁵ es independientemente OR, alquilo C₁-C₆, (CR₂)₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR₂)₀₋₃-arilo, (CR₂)₀₋₃-heteroarilo o (CR₂)₀₋₃-halo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo o heterociclilo;

m es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la Fórmula estructural II:



II

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 Cada R¹ es independientemente halo, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ u OR, en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;
 Cada R es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o CF₃ en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;
 10 Cada R^b es independientemente H o alquilo C₁-C₆, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;
 Cada R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀, en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, OR, CF₃ o CN;
 R² es triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo u oxazolilo, donde triazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo u oxazolilo están
 15 opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos de R⁵;
 R⁴ es alquilo C₁-C₆, arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dichos alquilo, arilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;
 Cada R⁵ es independientemente (CR^{c2})₀₋₃-CF₃, alquilo C₁-C₆, (CR^{c2})₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR^{c2})₀₋₃-arilo, (CR^{c2})₀₋₃-heteroarilo o (CR^{c2})₀₋₃-halo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con
 20 uno a tres grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo, heterociclilo, OR, halo, CF₃ o NH₂;
 m es 0 o 1; y
 p es 1 o 2.

4. El compuesto de la Reivindicación 3, que tiene la Fórmula estructural II, en el que cada R^b es independientemente
 25 H o alquilo C₁-C₆;
 R⁴ es arilo o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dichos arilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo u OR;
 Cada R⁵ es independientemente (CR^{c2})₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₁₀, (CR^{c2})₀₋₃-arilo o (CR^{c2})₀₋₃-heteroarilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre
 30 arilo, heteroarilo, heterociclilo, OR, halo, CF₃ o NH₂; y
 p es 1;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

35

Número de compuesto	Nombre IUPAC
1	5-Bencil-5-[5-(3,S-dimetoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
2	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,S-dimetoxibencil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
3	(5R)-5-Bencil-5-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
4	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
5	(5R)-5-Bencil-5-[5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
6	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

7	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
8	(5R)-5-Bencil-5-[5-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
9	(5R)-5-Bencil-5-{5-[1-(3,5-difluorofenil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
10	(5R)-5-[5-(3-Amino-5-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
11	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
12	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
13	(5R)-5-Bencil-5-[5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
14	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-[5-(1-piridin-4-ilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
15	(5R)-5-Bencil-5-[4-(3,S-dimetoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
16	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
17	(5R)-5-Bencil-5-(5-bencil-1H-imidazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
18	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
19	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
20	(5R)-5-Bencil-5-(5-bencil-1,3-oxazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
21	(5R)-5-Bencil-3-[(1R)-1-feniletíl]-5-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona
22	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]imidazolidin-2,4-diona

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la Reivindicación 5, que es

5

Número de compuesto	Nombre IUPAC
1	5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
2	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxibencil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
3	(5R)-5-Bencil-5-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
4	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
5	(5R)-5-Bencil-5-[5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
8	(5R)-5-Bencil-5-[5-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
13	(5R)-5-Bencil-5-[5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

15	(5R)-5-Bencil-5-[4-(3,5-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-3-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona
22	(5R)-5-Bencil-5-[5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]imidazolidin-2,4-diona

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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