

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 119**

51 Int. Cl.:

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011 E 11732540 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2588197**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos condensados como moduladores de canales iónicos**

30 Prioridad:

02.07.2010 US 361056 P

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

17.02.2015

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**KOBAYASHI, TETSUYA;
KOLTUN, DMITRY;
NOTTE, GREGORY;
PARKHILL, ERIC y
ZABLOCKI, JEFF**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 529 119 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

Compuestos heterocíclicos condensados como moduladores de canales iónicos

5 **Campo**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, a su uso en el tratamiento de diferentes patologías, incluyendo enfermedades cardiovasculares y diabetes, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Se describen también métodos para su preparación.

10

Antecedentes

La corriente de sodio tardía (INaL) es un componente continuo de la corriente de Na⁺ rápida de los miocitos y neuronas cardiacas. Muchas dolencias neurológicas y cardiacas frecuentes están asociadas con una potenciación anómala (INaL), que contribuye a la patogénesis de disfunciones tanto eléctricas como contráctiles en mamíferos. Véase, por ejemplo, Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current", Pharmacology and Therapeutics 119 (2008) 326-339. Por consiguiente, los compuestos farmacéuticos que inhiben selectivamente (INaL) en mamíferos son útiles para tratar dichas patologías.

15

20

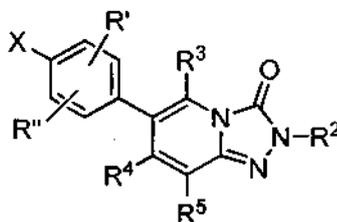
Un ejemplo de un inhibidor selectivo de (INaL) es RANEXA®, un compuesto que ha recibido autorización de la FDA para el tratamiento de la angina de pecho estable crónica. También se ha demostrado que RANEXA® es útil para el tratamiento de varias enfermedades cardiovasculares, incluyendo isquemia, lesión por reperfusión, arritmia y angina inestable, y también para el tratamiento de la diabetes. Sería deseable proporcionar compuestos novedosos que inhibieran selectivamente (INaL) en mamíferos y tuvieran la misma selectividad para la inhibición de las puntas de INa que RANEXA®.

25

Sumario

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos novedosos que funcionan como bloqueante del canal del sodio tardío. En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II:

30

**II**

en la que:

35

X es -O-CF₃ o -CF₃;

cada R' y R'' es hidrógeno;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alcoxi C₁₋₈, -C(O)-O-R²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁶), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo,

40

donde dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, halo, -NO₂, -O-CF₃, -O-CHF₂, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y

donde dicho alcoxi C₁₋₈, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y

45

en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰.

50

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, -R²⁵-N(R²⁰)(R²²), -R²⁵-O-R²⁰, -R²⁵-C(O)-O-R²⁰, -R²⁵-C(O)-N(R²⁰)(R²²), -R²⁵-C(O)-O-N(R²⁰)(R²²), -R²⁵-N(R²⁰)-C(O)-R²², y -R²⁵-O-C(O)-N(R²⁰)(R²²), y

en las que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

55

hidroxilo y halo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, -CF₃, -halo, y -O-R²⁴, y donde dicho arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰; y

en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, están sustituidos adicionalmente de manera opcional con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, amino, alcoxi opcionalmente sustituido, -CF₃, -O-CF₃, -CN, y -N(R²⁰)C(O)-R²²;

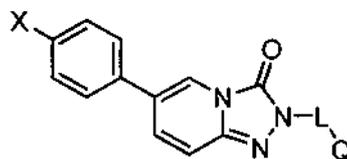
R²⁰ y R²² se seleccionan cada uno independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, y en la que el alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, monoalquilamino o dialquilamino, aminocarbonilo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, cicloalquilo, y heteroarilo; o cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común, R²⁰ y R²² se pueden unir para formar un anillo heterocíclico que a continuación está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo, aralquilo, fenilo, fenoxi, aralquilo, monoalquilamino o dialquilamino, aminocarbonilo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, y cicloalquilo;

R²⁵ es independientemente en cada caso un enlace o se ha seleccionado entre alquilenos C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃; y

R²⁴, R²⁶, y R²⁸ en cada caso se han seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, o cicloalquilo, donde el alquilo, arilo y cicloalquilo se pueden sustituir adicionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃, y -OCF₃.

o una sal, éster, profármaco, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las realizaciones preferidas del compuesto del primer aspecto se definen en la reivindicación 2.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula IV:



IV

en la que:

X es -O-CF₃ o -CF₃;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace y alquilenos C₁₋₆ lineal o ramificado, y en el que dicho alquilenos C₁₋₆ lineal o ramificado está sustituido adicionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi, halo, -NO₂, -O-CF₃, -O-CHF₂, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y en el que dicho alcoxi, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰; y

en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰;

Q se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, halo, -NO₂, -O-CF₃, -O-CHF₂, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y

en el que dicho alcoxi, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están de manera opcional adicionalmente

sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰; y

en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰;

5 R²⁰ y R²² se seleccionan cada uno independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, alquilo C₁₋₁₅, alquenoilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, y en la que el alquilo C₁₋₁₅, alquenoilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, monoalquilamino o dialquilamino, aminocarbonilo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, cicloalquilo, y heteroarilo; o

15 cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común, R²⁰ y R²² se pueden unir para formar un anillo heterocíclico que a continuación está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, monoalquilamino o dialquilamino, aminocarbonilo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, y cicloalquilo;

20 R²⁶ en cada caso se ha seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, o cicloalquilo, donde el alquilo, arilo y cicloalquilo se pueden sustituir adicionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃, y -OCF₃;

o una sal, éster, profármaco, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las realizaciones preferidas del compuesto del segundo aspecto se definen en las reivindicaciones 4 y 5.

25 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona los compuestos del primer y segundo aspecto para su uso en un método de tratamiento de una patología en un mamífero que se alivia mediante el tratamiento con un agente que puede reducir la corriente de sodio tardía. En algunas realizaciones, la patología se selecciona entre el grupo que consiste en arritmias auriculares, arritmias ventriculares, insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia cardiaca diastólica, insuficiencia cardiaca sistólica, insuficiencia cardiaca aguda), angina estable, angina inestable, angina inducida por ejercicio, cardiaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, 30 síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar, Claudicación intermitente, diabetes, y neuropatía diabética periférica. En algunas realizaciones, la patología da como resultado uno o más de dolor neuropático, epilepsia, convulsiones, o parálisis.

35 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del primer y segundo aspecto y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula II incluyen, pero no se limitan a:

40 2-(((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
45 2-(((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
50 2-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
55 2-((3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((benzo[c] [1,2,5]oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
60 2-(((5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((4-(trifluorometoxi)encil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
65 2-((quinolin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-((1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
5 2-((piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((4-fenil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
10 2-(((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((oxazol-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
15 2-(((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
20 2-((3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
25 2-(((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
30 2-((2-fenoxietil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
5-metoxi-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
35 2-(((3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
40 2-((2-(piridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
45 2-((3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(4-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
50 2-((2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
55 2-((2-hidroxi-3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(2,6-dimetilfenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
60 2-((2-(2-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
65 2-((2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-((2-(piridin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5 2-((3-(2-fluorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(2-clorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 10 2-((2-(3-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-fluorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-bromopiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 15 2-((2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 20 2-((4-fluorofenetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 25 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2,6-difluorofenetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(3-bromo-4-fluorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 30 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(6-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 35 2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(4-cloropiridin-3-il)prop-2-ynil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(2-metoxifenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 40 2-((3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propoxi)benzoniitrilo;
- 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 45 (R)-2-(3-metoxi-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(piridin-3-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 50 2-((2-(3,3'-bipiridin-6-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(p-toliloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(4-fluorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 55 2-((chroman-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2,4-difluorofenetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 60 2-((3-(piridazin-3-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(piridazin-3-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 65 2-((2-(5-metilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-((2-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(pirazin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5 2-((2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 10 2-((3-(2-clorofenoxi)-2-(pirimidin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-ciclopropilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 15 (S)-2-(3-metoxi-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(5-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 acetato de
 (3-((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo;
- 20 (S)-2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 25 2-((2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxiopropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 30 2-((3-(2-etoxifenoxi)-2-hidroxiopropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(bifenil-2-iloxi)-2-hidroxiopropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 35 2-((2-hidroxi-3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propoxi)benzonitrilo;
 2-((2-(piridin-2-il)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 40 2-((2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 45 2-((2-etoxi-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-etoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 50 2-((2-hidroxi-3-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 ;
- 55 2-((2-hidroxi-3-(2-isopropoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((4-(pirimidin-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 60 2-((2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(2-oxo-3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 65 2-((2-(pirimidin-4-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(pirazin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-fenilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(5-metoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-metilpirazin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(4-fluoro-3-(oxazol-2-il)fenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-((3-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-etoxi-3-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5 2-((4-(4-etoxipirimidin-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-(dimetilamino)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 10 2-(((5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etoxi)pirimidina-4-carbonitrilo;
- 15 2-((2-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-(4-clorofenoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-(3,3-difluoroazetid-1-il)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 20 2-((2-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)isoidolina-1,3-diona;
- 25 2-(((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 30 2-((2-(2-cloropirimidin-5-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(isoquinolin-1-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 35 2-(((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-(3-metilpiridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 40 2-((1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 45 2-cinamil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- (S)-2-((5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 50 2-(((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 55 2-(((5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-2-((5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 60 2-((2-(4-(metiltio)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etoxi)pirimidin-4-iloxi)acetoneitrilo;
- 2-(((5-((pirimidin-2-iloxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 65

- 2-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5 2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 10 2-(((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-trideuterometil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 15 2-(((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 20 2-(((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 25 2-(((5-((piridin-2-iloxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-((2-etoxifenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 30 2-((2-(4-isopropoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 35 2-((2-(4-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((2-ciclopropiloxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 40 2-(((5-terc-butiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-terc-butiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 45 2-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 50 5-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5-metil-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2,2,2-trifluoroetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 55 2-isopropil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((4-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((4-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 60 2-(((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 65 8-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-(((2-metiloxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-((3-(4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxiopropil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

5 2-(((5-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

y 2-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona,

10

o una sal, éster, profármaco, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Descripción detallada

15 Definiciones y parámetros generales

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se pretende que las siguientes palabras y frases tengan los significados que se definen a continuación, salvo en la medida que el contexto en el que se utilice indique otra cosa.

20 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado monorradicalaria ramificada o no ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo, y similares.

El término "alquilo sustituido" se refiere a:

25

1) un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, (en algunas realizaciones, 1, 2, o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto-, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO- heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

30

2) un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1-10 átomos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 átomos) seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y NR^a, en la que R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclitio. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

40

3) un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que tiene tanto 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes tal como se ha definido anteriormente y que también está interrumpido por 1-10 átomos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 átomos) tal como se ha definido anteriormente.

45

El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado monorradicalaria ramificada o no ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, y similares.

50

El término "alquilo inferior sustituido" se refiere a un alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2, o 3 sustituyentes), tal como se ha definido para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1, 2, 3, 4, o 5 átomos tal como se ha definido para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente que tienen también 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes tal como se ha definido anteriormente y que también está interrumpido 1, 2, 3, 4, o 5 átomos tal como se ha definido anteriormente.

55

El término "alquilenos" se refiere a un diradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado, en algunas realizaciones, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-10 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término se ilustra por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-), y similares.

60

El término "alquilenos inferior" se refiere a un diradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado, en algunas realizaciones, que tienen 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

65

El término "alquileo sustituido" se refiere a:

(1) un grupo alquileo tal como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2, o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto-, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO- heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

(2) un grupo alquileo tal como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1-10 grupos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 grupos) seleccionados independientemente entre -O-, -S-, sulfonilo, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N-, y -NR^a, en la que R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo; o

(3) un grupo alquileo tal como se ha definido anteriormente que tiene tanto 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes tal como se ha definido anteriormente y que también está interrumpido por 1-10 grupos tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de alquileos sustituidos incluyen clorometileno (-CH(Cl)-), aminoetileno (-CH(NH₂)CH₂-), metilaminoetileno (-CH(NHMe)CH₂-), isómeros de 2-carboxipropileno (-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), etoxietil (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), etilmetilaminoetil (-CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂-), 1- etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-), y similares.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo, donde arilo y alquileo son como se definen en el presente documento. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo. Dichos grupos aralquilo se ilustran por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, y similares.

El término "aralquilo" se refiere al grupo -O-aralquilo. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo. Dichos grupos aralquilo se ilustran por benciloxi, feniletiloxi, y similares.

El término "alcoxi" se refiere al grupo R-O-, donde R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en la que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido; o cicloalqueno opcionalmente sustituido, donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno son como se han definido anteriormente en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi son alquilo-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

El término "alquilo inferior" se refiere al grupo R-O- en el que R es alquilo inferior opcionalmente sustituido tal como se ha definido anteriormente. Este término se ejemplifica mediante grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t- butoxi, n-hexiloxi, y similares.

El término "alqueno" se refiere a una cadena de un hidrocarburo saturado monorradicario ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2, o 3 dobles enlaces carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alqueno incluyen grupos etenilo (o vinilo, es decir, -CH=CH₂), 1-propileno (o alilo, -CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂), biciclo[2.2.1]hepteno, y similares. En el caso en que alqueno está unido a nitrógeno, el enlace doble no puede estar en posición alfa con respecto al nitrógeno.

El término "alquilo inferior" se refiere a alqueno tal como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno tal como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2, o 3 sustituyentes), seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto-, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO- heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "alquinilo" se refiere a un monoradical de un hidrocarburo insaturado que, en algunas realizaciones, tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 triples enlaces carbono-carbono, por ejemplo 1, 2, o 3 triples enlaces carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo incluyen etinilo ($-C\equiv CH$), propargilo (o propinilo, $-C\equiv CCH_3$), y similares.

5 En el caso en que alquinilo está unido a nitrógeno, el enlace triple no puede estar en posición alfa con respecto al nitrógeno.

El término "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo tal como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2, o 3 sustituyentes), seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto-, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -arilo y $-SO_2$ -heteroarilo. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

10

15

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-C(O)NRR$ donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclitio o donde ambos grupos R están unidos para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

20

25

El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo $-C(O)OR$, en la que R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclitio, que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, o $-S(O)_nR^a$, en la que R^a es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

30

El término "acilamino" se refiere al grupo $-NRC(O)R$ donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclitio. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, o $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

35

El término "aciloxi" se refiere a los grupos $-OC(O)$ -alquilo, $-OC(O)$ -cicloalquilo, $-OC(O)$ -arilo, $-OC(O)$ -heteroarilo, y $-OC(O)$ -heterociclitio. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

40

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o varios anillos (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo, fluorenilo, y antrilo). En algunas realizaciones, arilos incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo, y similares.

45

Salvo que se impida por la definición del sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2, o 3 sustituyentes), seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto-, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -arilo y $-SO_2$ -heteroarilo. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

50

55

El término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos como también se ha definido anteriormente. El término "ariltio" se refiere al grupo R-S-, donde R es como se ha definido para arilo.

60

El término "amino" se refiere al grupo $-NH_2$.

El término "amino sustituido" se refiere al grupo $-NRR$ donde cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclitio con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo $-Y-Z$, en la que Y es alquilo opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno, o alquinilo. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi,

65

carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

5 El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo son como se han definido anteriormente en el presente documento, y pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico o varios anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo simple tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de anillo múltiples tales como adamantilo, y biciclo[2.2.1]heptano, o grupos alquilo cíclicos a los que está condensado un grupo arilo, por ejemplo, indano, y similares.

15 El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico o varios anillos condensados y que tiene al menos un doble enlace y, en algunas realizaciones, de 1 a 2 dobles enlaces.

20 Los términos "cicloalquilo sustituido" y "cicloalqueno sustituido" se refieren a grupos cicloalquilo o cicloalqueno que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2, o 3 sustituyentes), seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto-, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicililo, heterociciloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO- heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. El término "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más de los átomos de carbono del anillo del grupo cicloalquilo es un grupo carbonilo (es decir, un átomo de oxígeno es oxo para el anillo). Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro, y yodo.

35 El término "acilo" denota el grupo -C(O)R, donde R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicililo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

40 El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo -N(R^d)C(O)OR en la que R es alquilo opcionalmente sustituido y R^d es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

El término "alquilamina" se refiere a R-NH₂ en la que R es alquilo opcionalmente sustituido.

El término "dialquilamina" se refiere a R-NHR en la que R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

45 El término "trialquilamina" se refiere a NR₃ en la que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

El término "azido" se refiere al grupo



El término "hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

55 El término "ariltio" se refiere al grupo -S-arilo.

El término "heterociciltio" se refiere al grupo -S-heterocicililo.

El término "alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo.

60 El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂NRR, en el que cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicililo. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo,

cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetoxi, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliiltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicliilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO- heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -SO₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo.

5 El término "aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR^cC(O)NRR, en la que R^c es hidrógeno y cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicliilo. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetoxi, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliiltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicliilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -SO₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo.

15 El término "heterociclooxi" se refiere al grupo -O-heterocicliilo.

El término "alcoxiamino" se refiere al grupo -NHOR en la que R es opcionalmente alquilo sustituido.

20 El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

El término "heteroarilo" se refiere un grupo que incluye anillos simples o múltiples que comprenden de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, y azufre en al menos un anillo. El término "heteroarilo" es genérico de los términos "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado". El término "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático, independientemente del punto de conexión. Los ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina. El término "heteroarilo parcialmente saturado" se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático subyacente que tiene uno o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo aromático saturado subyacente. Los ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, cromano, y similares.

Salvo que se impida por la definición del sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2, o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetoxi, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo (un éster de alquilo), ariltio, heteroarilo, heteroariltio, heterocicliiltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicliilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un anillo simple (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazol, o benzotienilo). Los ejemplos de heterocicliilos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero sin limitación, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares así como compuestos de heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

50 El término "heteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-O-.

El término "heterocicliilo", "heterociclo," o "heterocíclico" se refiere a un grupo monoradical saturado que tiene un solo anillo o varios anillos condensados, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, y de 1 a 4 heteroátomos, seleccionado entre nitrógeno, azufre, fósforo, y/u oxígeno dentro del anillo.

55 Salvo que se impida por la definición del sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2, o 3 sustituyentes), seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetoxi, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliiltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicliilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO- heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -SO₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. Salvo que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Los ejemplos de heterociclicos incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo, y similares.

El término "tiol" se refiere al grupo -SH.

El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

- 5 El término "heteroariltiol" se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es tal como se ha definido anteriormente incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos tal como se ha definido anteriormente también.

10 El término "sulfóxido" se refiere al grupo -S(O)R, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere al grupo -S(O)R, en la que R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, tal como se ha definido en el presente documento.

15 El término "sulfona" se refiere al grupo -S(O)₂R, en la que R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere al grupo -S(O)₂R, en la que R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, tal como se ha definido en el presente documento.

El término "ceto" u "oxo" se refiere al grupo -C(O)-.

El término "tiocarbonilo" se refiere al grupo -C(S)-.

- 20 El término "carboxi" se refiere al grupo -C(O)-OH.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe a continuación puede tener lugar o no, y que la descripción incluye instancias donde dicho evento o circunstancia tiene lugar e instancias en las que no tiene lugar.

25 Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monorradicalario está unido a un solo átomo del grupo sustituyente (por ejemplo, formando una ramificación), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo puente diradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando de esta manera un anillo condensado del grupo sustituido.

30 Donde un grupo dado (resto) se describe en este documento como unido a un segundo grupo y el sitio de unión no está explicitado, el grupo dado se puede unir en cualquier sitio disponible del grupo dado y con cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un fenilo inferior sustituido con alquilo", donde los sitios de unión no están explicitados, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. A este respecto, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el cual un hidrógeno del grupo puede estar sustituido con un sustituyente.

40 Se pretende que una Fórmula dada abarque los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, hidratos, polimorfos, y profármacos de estos compuestos. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, y se pueden producir como una mezcla racémica o como enantiómeros o diastereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una Fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (hay 2ⁿ estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales se pueden obtener por resolución de una mezcla racémica o no racémica de un compuesto intermedio en alguna etapa adecuada de la síntesis, o por resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros individuales y diastereoisómeros) así como mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros quedan abarcadas en el alcance de la presente invención, se pretende que todas las anteriores estén representadas gráficamente por las estructuras de la presente memoria descriptiva salvo que se indique específicamente otra cosa.

50 Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros, y diastereómeros.

55 "Los estereoisómeros" son isómeros que se diferencian solamente en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio.

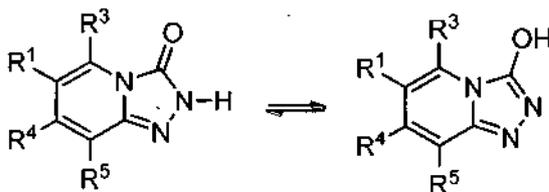
60 Los "enantiómeros" son una pareja de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles de cada uno. Una mezcla 1:1 de una pareja de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea adecuado.

Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos simétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

65 La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R S de Cahn Ingold Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica de cada carbono quiral se puede especificar por R o por S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan como (+) o (-) dependiendo de la dirección

(dextrorrotatoria o levorrotatoria) en la que hacen girar el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

- Algunos de los compuestos existen como formas tautómeras. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los grupos que contienen amida pueden existir en equilibrio con compuestos amídicos y tautómeros. Sin tener en cuenta el tautómero mostrado, y sin tener en cuenta la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, una persona experta en la materia entiende que los compuestos comprenden ambos tautómeros de amida y de ácido imídico. De esta manera, se entiende que los compuestos que contienen triazolona (cuando R² es H) incluyen sus compuestos de triazolol. Del mismo modo, se entiende que los compuestos que contienen triazolol incluyen sus tautómeros de triazolona. Se muestran a continuación ejemplos no limitantes de dichos tautómeros.



- El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define más adelante, cuando se administra a un mamífero necesitado de dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y la patología en tratamiento, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la patología, la forma de administración y similares, que puede determinar fácilmente la persona normalmente experta en la materia.

- El término "polimorfo" se refiere a diferentes estructuras cristalinas de un compuesto cristalino. Los diferentes polimorfismo pueden ser el resultado de diferencias en el empaquetamiento del cristal (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional).

- El término "solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula II o IV con un disolvente.

El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula II o IV y agua.

- El término "profármaco" se refiere a compuestos de Fórmula II o IV que incluyen grupos químicos que, *in vivo*, se pueden convertir y/o se pueden separar del resto de la molécula para proporcionar el fármaco activo, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un metabolito biológicamente activo del mismo.

- También se pretende que cualquier fórmula o estructura proporcionada en el presente documento represente tanto formas no marcadas como formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen las estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento excepto en que uno o más átomos se han sustituido con un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tal como, pero no se limitan a ²H (deuterio, D), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, y ¹²⁵I. Varios compuestos marcados con isótopos de la presente invención son, por ejemplo, los que están incluidos en isótopos radiactivos tales como ³H, ¹³C, y ¹⁴C se incorporan. Dichos compuestos marcados con isótopos pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacciones, técnicas de detección o formación de imágenes, tal como la tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de fármaco o sustrato en tejidos, o en radioterapia de pacientes.

- Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos con deuterio de la invención pueden tener propiedades DMPK (metabólicas y farmacocinéticas del fármaco) mejoradas con respecto a la distribución, metabolismo, y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados como deuterio puede dar como resultado algunas ventajas terapéuticas como resultado de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior. Un compuesto marcado con ¹⁸F puede ser útil en estudio con PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención y sus profármacos se pueden preparar por lo general llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más adelante sustituyendo reactivos no marcados con isótopos por reactivos marcados con isótopos fácilmente disponibles. Además, la sustitución con isótopos más pesados, especialmente deuterio (es decir, ²H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior o un índice terapéutico mejorado. Es sabido que el deuterio, en este contexto, se considera como un sustituyente en los compuestos de la invención.

La concentración de dicho isótopo pesado, específicamente deuterio, se puede definir mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular se entiende que representan cualquier isótopo estable de dicho átomo. Salvo que se indique de otra forma, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene un hidrógeno en su composición isotópica natural. Por consiguiente, en los compuestos de la presente invención cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) se pretende que represente deuterio.

El término "tratamiento" o "tratar" significan cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo:

- (i) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o
- (iii) aliviar la enfermedad, es decir, conseguir la regresión de los síntomas clínicos.

En muchos casos, Los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácido y/o base debido a la presencia de aminoácido y/o grupos carboxilo o grupos similares al citado.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas del compuesto dado, y que no son biológicamente indeseables, o indeseables de otro modo. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialkuilaminas, alquilaminas sustituidas, aminas (dialquil) sustituidas, aminas (trialquil) sustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, aminas (dialquenil) sustituidas, aminas (trialquenil) sustituidas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquil amina disustituida, cicloalquil aminas trisustituidas, cicloalquenil aminas disustituidas, cicloalquenil aminas trisustituidas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroarilaminas, diheteroaril aminas, triheteroaril aminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, diaminas y triaminas mixtas donde al menos dos de los sustituyentes de la amina son diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclicas, y similares. También se incluyen aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno del amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. La aminas tienen la estructura general $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$, donde las aminas monosustituidas tienen 2 de los tres sustituyentes en el nitrógeno (R^{30} , R^{31} , y R^{32}) como hidrógeno, las aminas disustituidas tienen 1 de los tres sustituyentes en el nitrógeno (R^{30} , R^{31} , y R^{32}) como hidrógeno, donde las aminas trisustituidas no tienen ninguno de los tres sustituyentes en el nitrógeno (R^{30} , R^{31} , y R^{32}) es hidrógeno. R^{30} , R^{31} , y R^{32} se seleccionan a partir de varios sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico, y similares. Las aminas anteriormente mencionadas se refieren a los compuestos donde cualquiera de uno, dos, o tres sustituyentes del nitrógeno se han relacionado por su nombre. Por ejemplo, el término "cicloalquenilamina" se refiere a cicloalquenil-NH₂, en la que "cicloalquenilo" es tal como se define en el presente documento. El término "diheteroarilamina" se refiere a NH(heteroarilo)₂, en la que "heteroarilo" es tal como se define en el presente documento, y así sucesivamente.

Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen sales de ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares.

Como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en el caso de que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el compuesto activo, está contemplado su uso en las composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también principios activos suplementarios en las composiciones.

"Enfermedades coronarias" o "enfermedades cardiovasculares" se refieren a las enfermedades de la cardiovascular que surgen de uno cualquiera o más de, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia

cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca diastólica e insuficiencia cardiaca sistólica), insuficiencia cardiaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, infarto de miocardio, arritmias, angina (incluyendo angina inducida por ejercicio, angina variante, angina estable, angina inestable), síndrome coronario agudo, diabetes, y claudicación intermitente.

5 "Claudicación intermitente" se refiere al dolor asociado con la arteriopatía periférica. "Arteriopatía periférica" o PAD es un tipo de enfermedad oclusiva vascular periférica (PVD). PAD afecta las arterias fuera del corazón y el cerebro. El síntoma más frecuente de PAD es un calambre doloroso en las caderas, muslos, o pantorrillas al caminar, subir escaleras, o hacer ejercicio. El dolor se denomina claudicación permanente. Cuando se hace una lista de los síntomas, se pretende que la claudicación intermitente incluya tanto PAD como PVD.

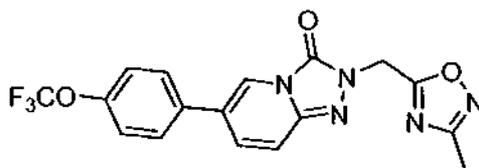
10 La arritmia se refiere a cualquier frecuencia cardiaca anómala. Bradicardia se refiere a una frecuencia cardiaca anormalmente lenta, mientras que la taquicardia se refiere a una frecuencia cardiaca anormalmente rápida. Como se usa en el presente documento, el tratamiento de la arritmia está previsto para incluir el tratamiento de las taquicardias supraventriculares tales como la fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia de reentrada del nódulo AV, taquicardia auricular, y las taquicardias ventriculares (VT), incluyendo tanto taquicardia ventricular idiopática, fibrilación ventricular, síndrome pre-excitación, y Torsade de Pointes (TdP).

15 Donde un grupo dado (resto) se describe en este documento como unido a un segundo grupo y el sitio de unión no está explicitado, el grupo dado se puede unir en cualquier sitio disponible del grupo dado y con cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un fenilo inferior sustituido con alquilo", donde los sitios de unión no están explicitados, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. A este respecto, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el cual un hidrógeno del grupo puede estar sustituido por un sustituyente.

20 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros obtenidos definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a ellos mismos (*por ejemplo*, arilo sustituido que tiene como sustituyente un grupo arilo que está él mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no están previstos para su inclusión en el presente documento. Tampoco están incluidas cantidades infinitas de sustituyentes, ya sean los sustituyentes iguales o diferentes. En esos casos, el número máximo de estos sustituyentes es tres. Cada una de las anteriores definiciones está restringida, por tanto mediante una limitación por la que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos están limitados a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

Nomenclatura

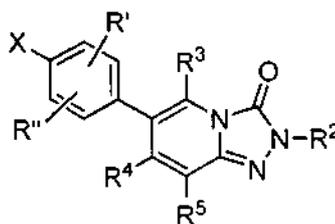
35 Los nombres de los compuestos de la presente invención se proporcionan usando el programa informático ACD/Name para nombrar compuestos químicos (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto). Otros compuestos o radicales se pueden nombrar con nombres comunes, o nombres sistemáticos o no sistemáticos. El nombrado y la numeración de los compuestos de la presente invención se ilustra mediante un compuesto representativo de Fórmula II:



40 que se denomina 2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona.

45 Compuestos

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos que funcionan como bloqueantes del canal del sodio tardío. En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula II:



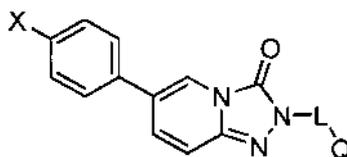
II

en la que X, R', R'', y de R² a R⁵ son tal como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-O-R²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁸), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo, donde dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, halo, -NO₂, -O-CF₃, -O-CHF₂, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y donde dicho alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de manera adicional con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, están sustituidos adicionalmente de manera opcional con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰.

En algunas realizaciones, R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₅, donde dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi, halo, -NO₂, -O-CF₃, -O-CHF₂, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y donde dicho alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de manera adicional con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula IV:

30



IV

en la que X, L, y Q son tal como se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones, L es alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado, en la que dicho alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado está sustituido adicionalmente de manera opcional con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi, halo, -NO₂, -O-CF₃, -O-CHF₂, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y en el que dicho alcoxi, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰; y en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰; y

45

5 Q se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y -O-R²⁰, en la que dicho alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²)-CN, y -O-R²⁰, y en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰.

10 En algunas realizaciones, Q es arilo o heteroarilo, en la que dicho arilo o heteroarilo está sustituido adicionalmente de manera opcional con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y
 15 en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰.

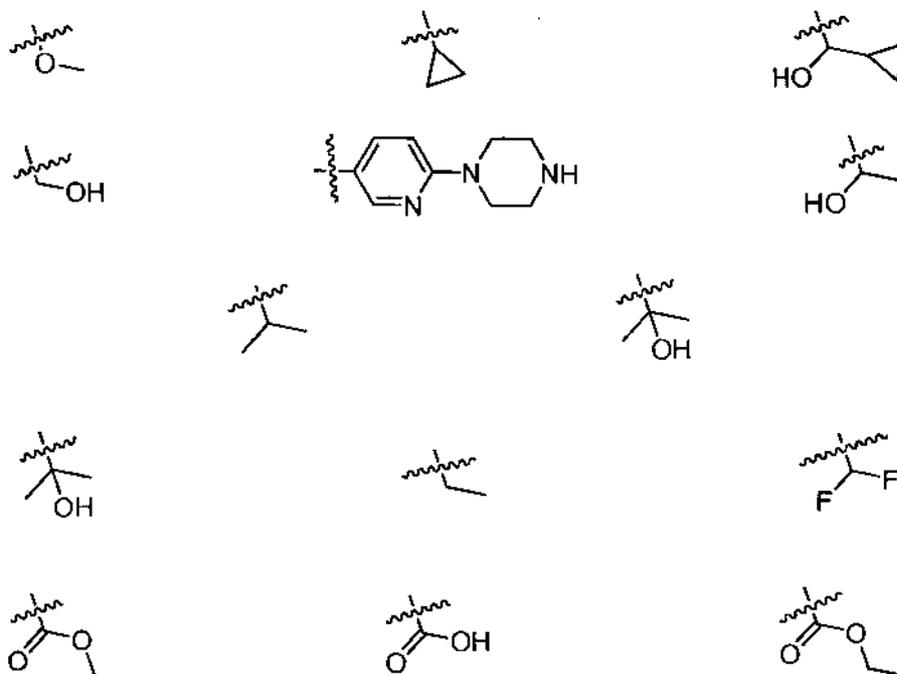
Los grupos R⁵ habituales incluyen, pero no se limitan a hidrógeno, halo, metilo, metoxi, hidroximetilo, CF₃, ciano, amino, acetamido, alquilamido, y cicloalquilcarboxamido.

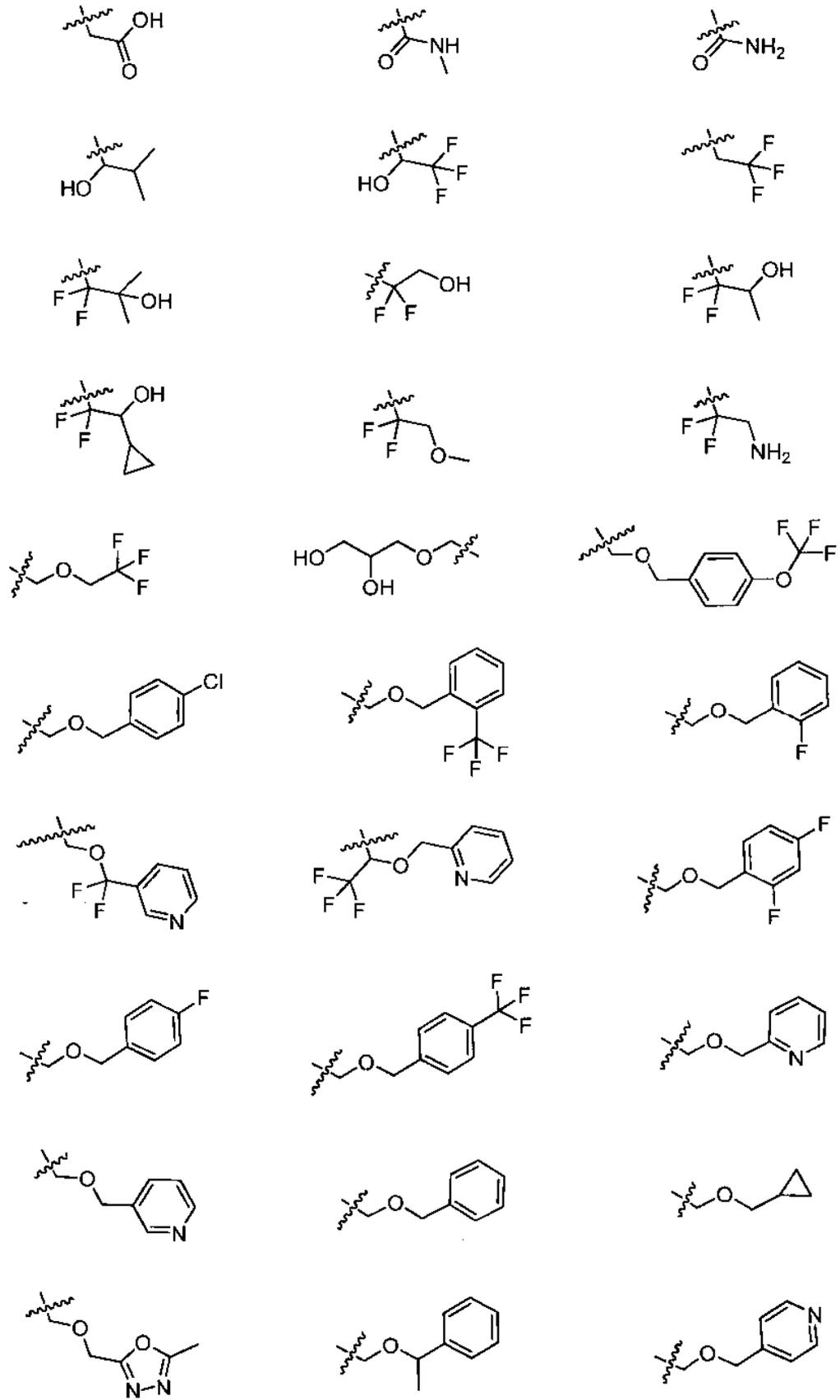
20 En algunas realizaciones, los restos R⁴ incluyen, pero no se limitan a hidrógeno, metoxi, y metilo.

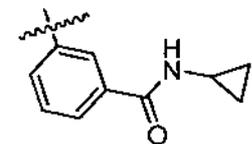
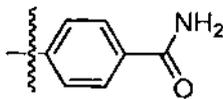
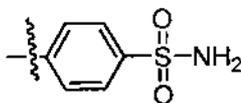
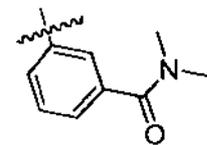
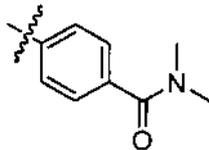
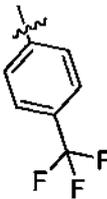
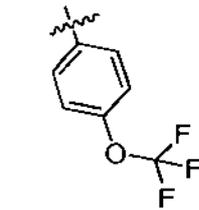
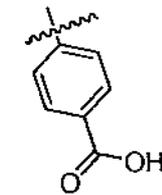
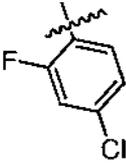
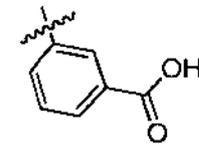
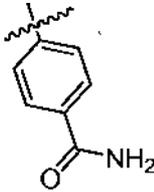
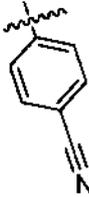
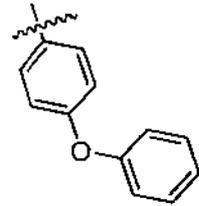
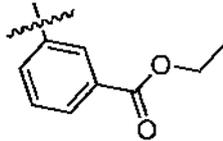
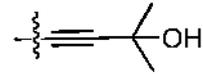
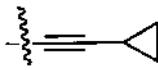
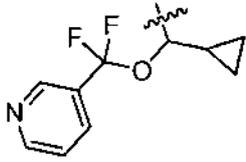
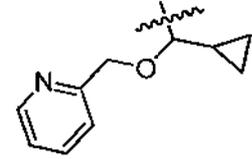
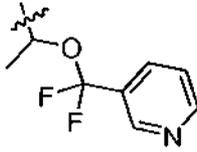
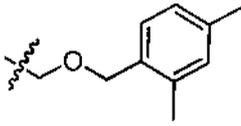
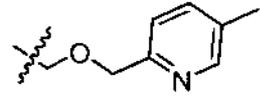
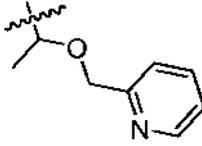
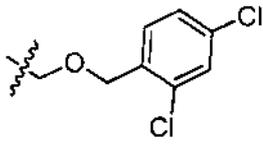
Los grupos R³ habituales incluyen, pero no se limitan a hidrógeno, halo, metilo, metoxi, hidroximetilo, (morfolina-4-carbonilo)metilo, (dimetilcarbamoilo)metilo, (cianometoxi)metilo, metoximetilo, amino, dimetilamino, y cicloalquilcarboxamido.

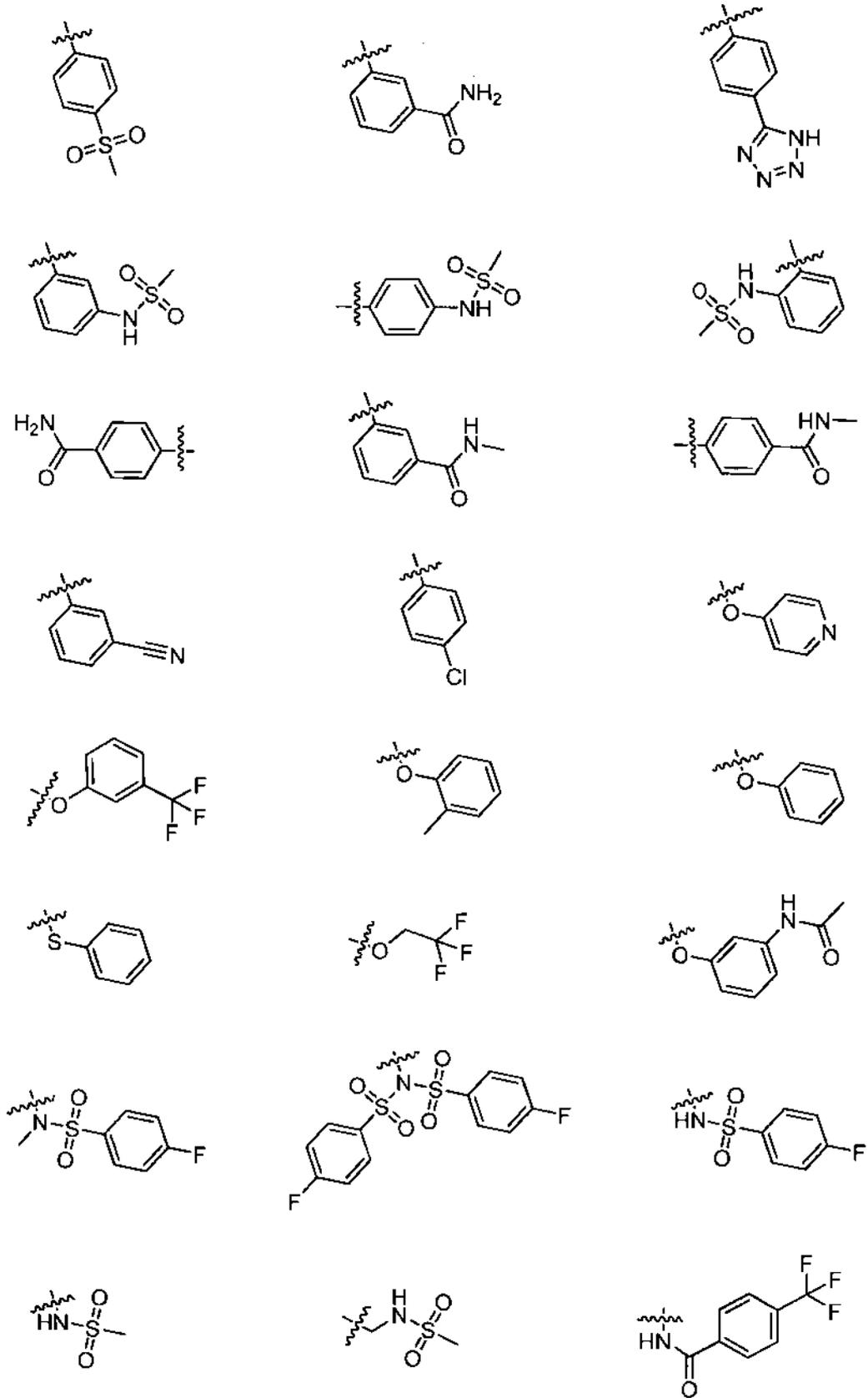
Algunos restos R² incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, metilo, amino, dimetilamino, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂COOH, -NHCH₂CH₃, -CONHCH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CONHCH₃, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CONH(CH₂)₂OH, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂COOH, -COOCH₂CH₃, -CH₂COOCH₂CH₃, -CH₂OH, -COOH, carboxifenilo, metoxycarbonilfenilo.

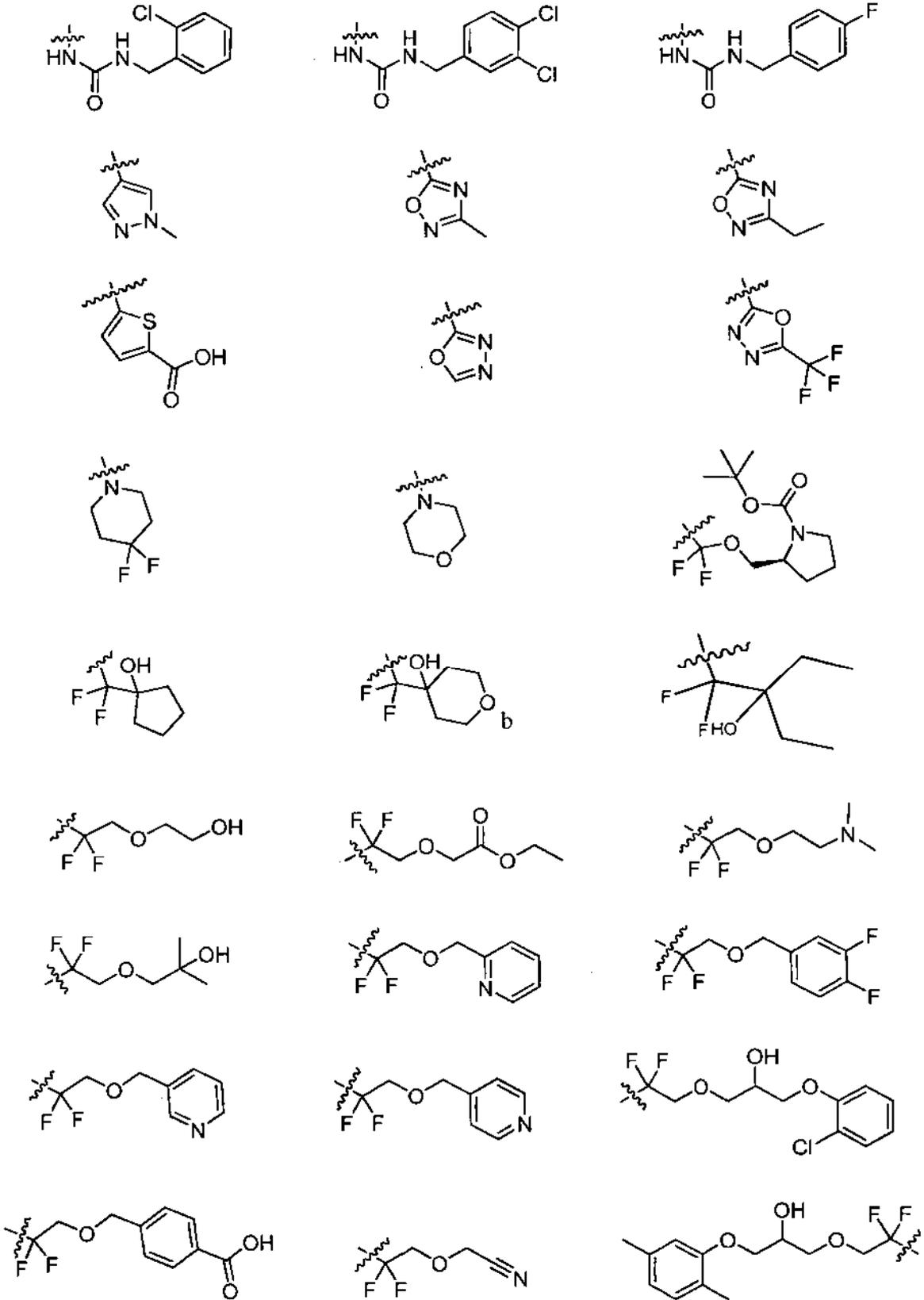
30 Los restos R² ilustrativos incluyen, incluyendo, pero sin limitación, los siguientes:

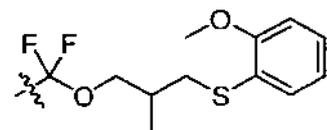
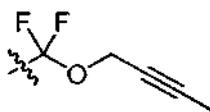
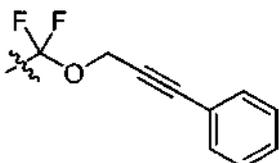
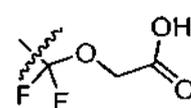
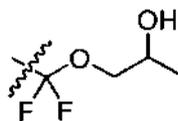
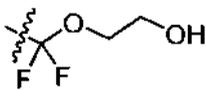
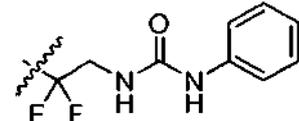
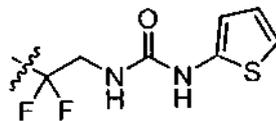
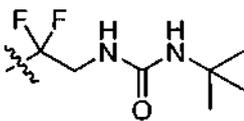
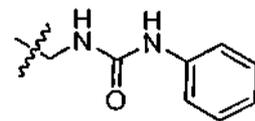
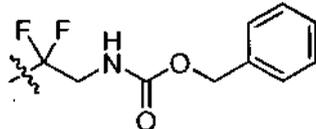
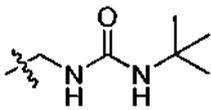
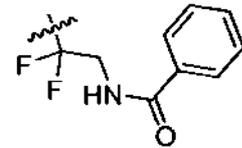
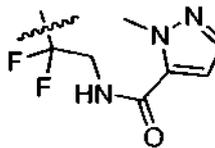
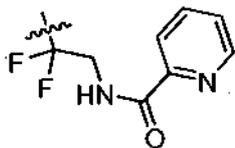
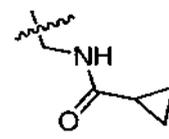
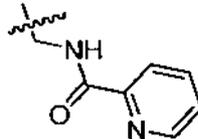
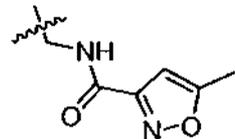
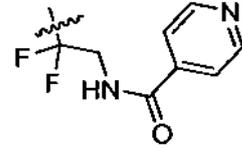
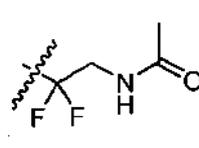
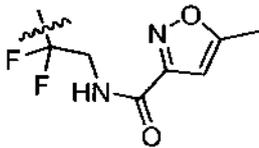
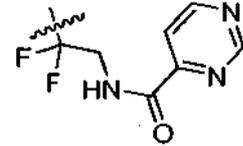
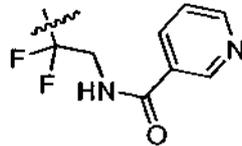
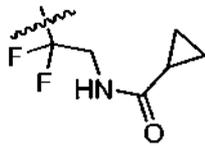
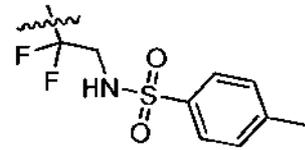
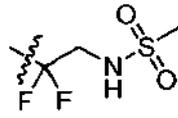
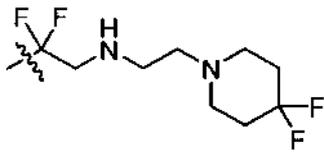


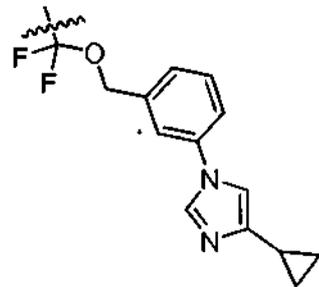
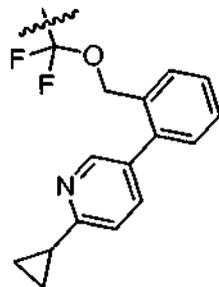
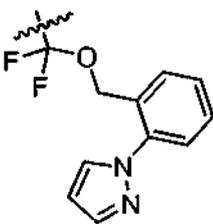
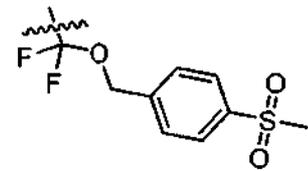
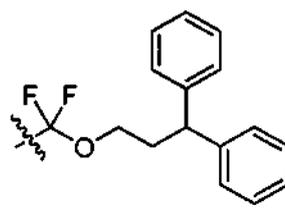
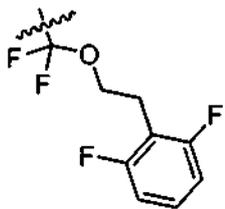
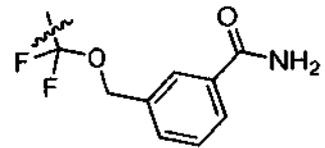
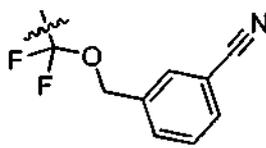
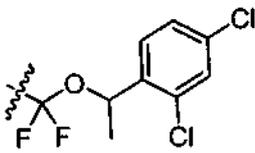
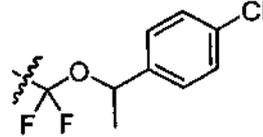
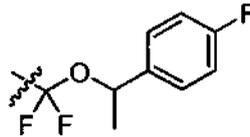
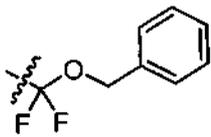
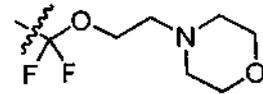
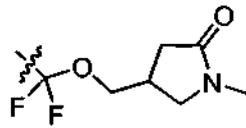
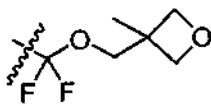
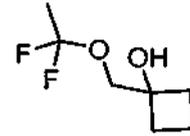
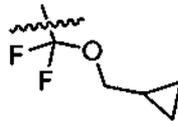
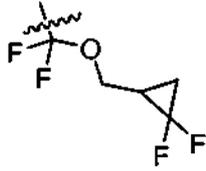
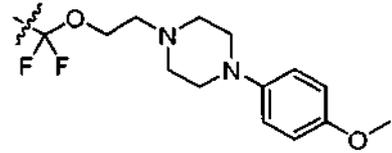
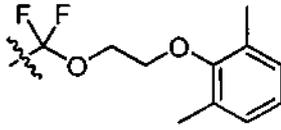
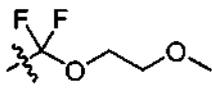


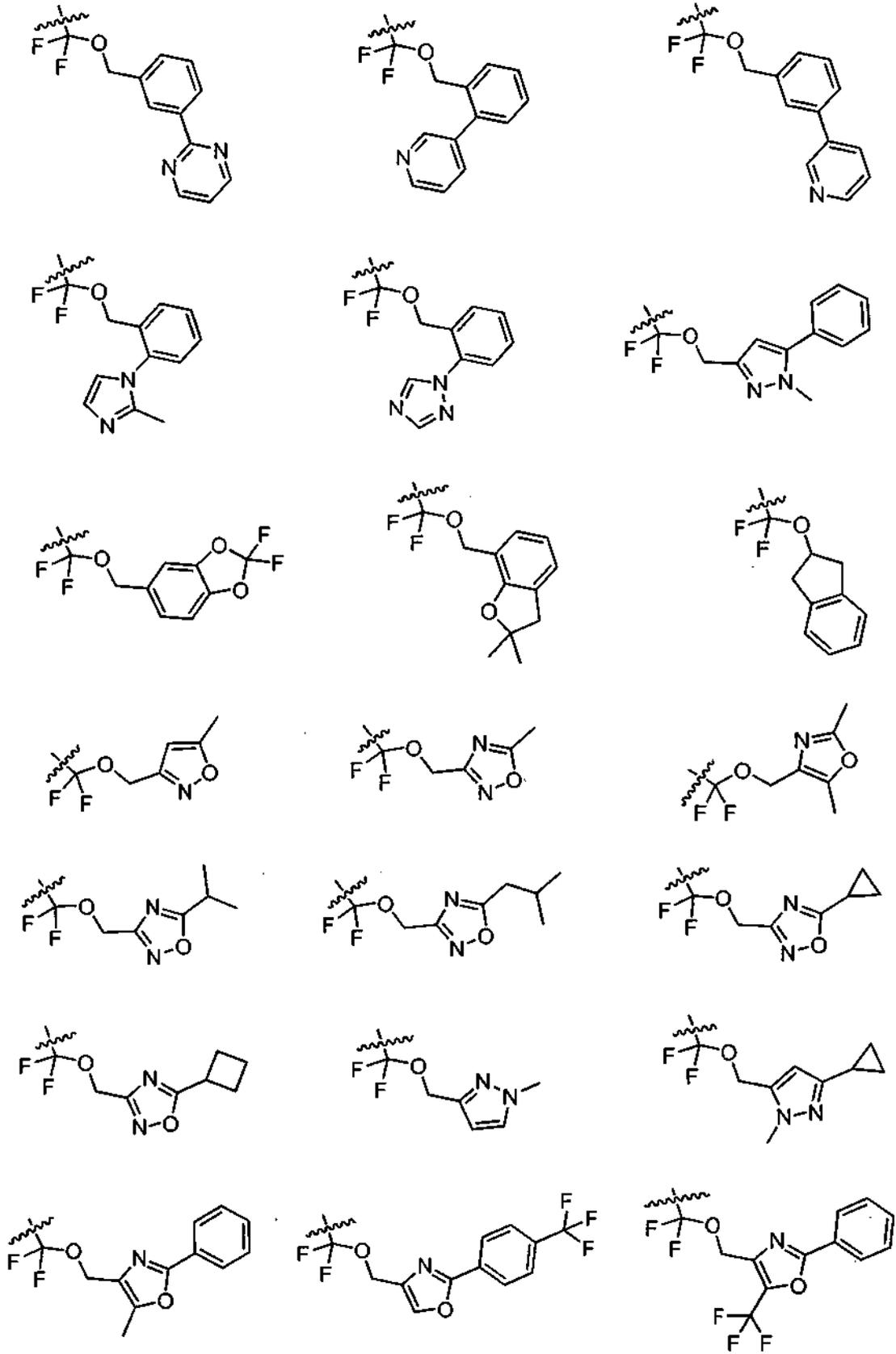


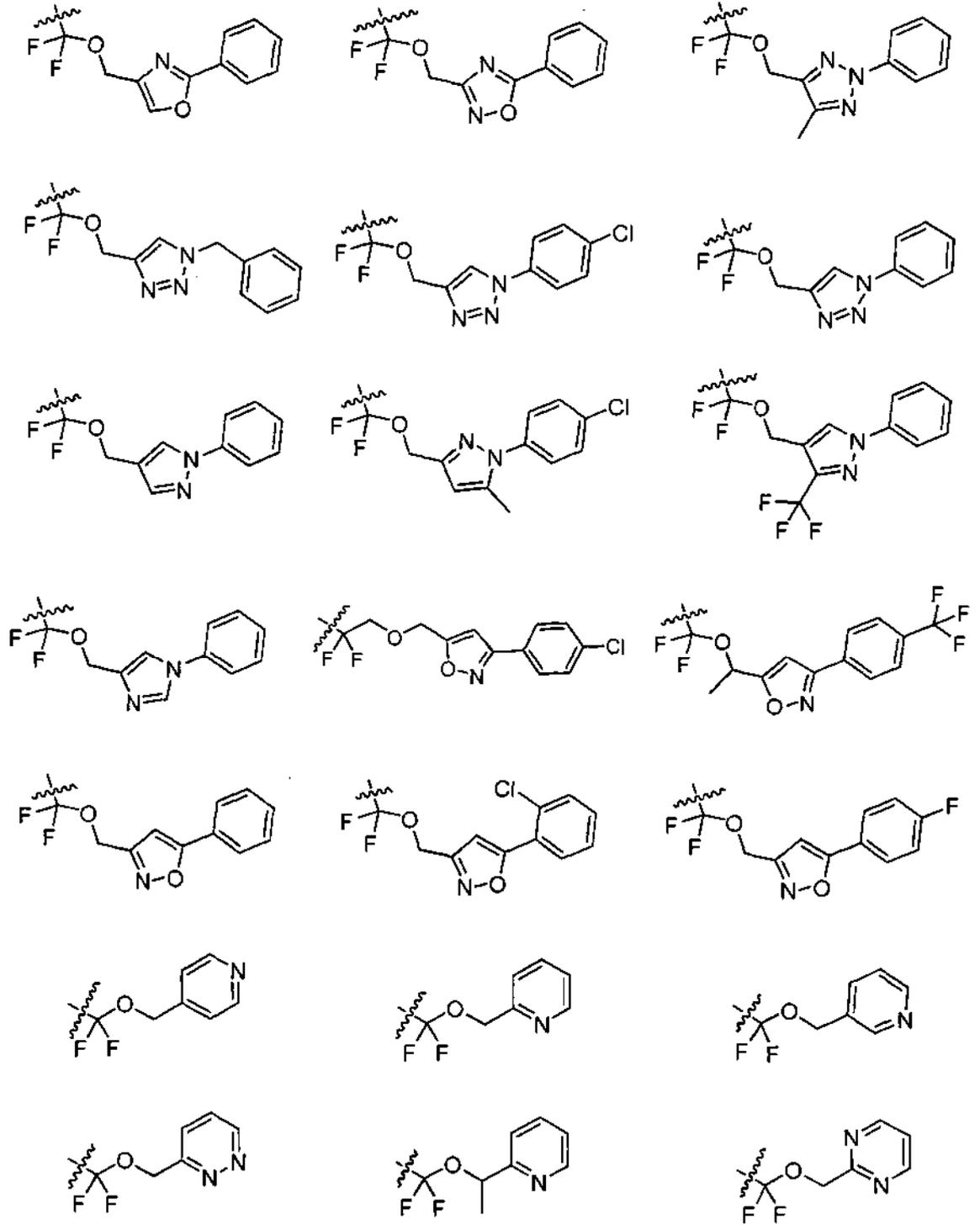


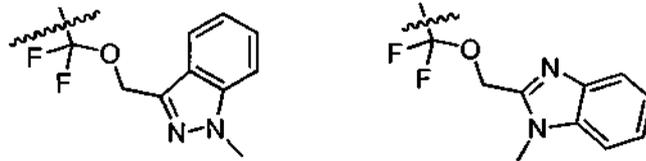
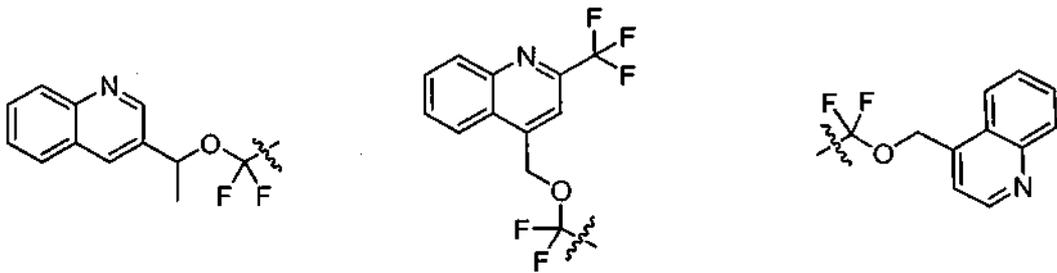
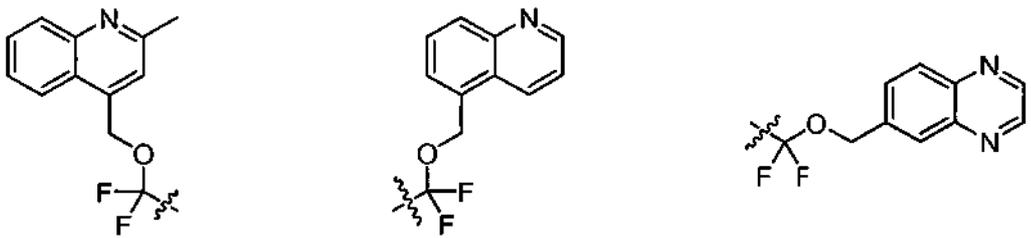
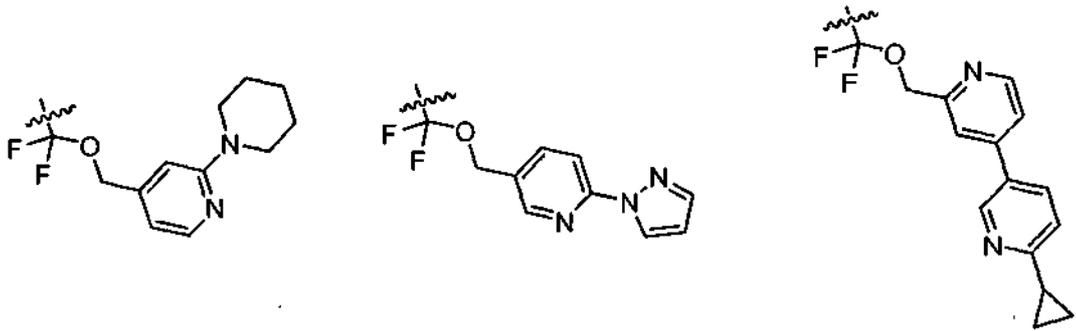




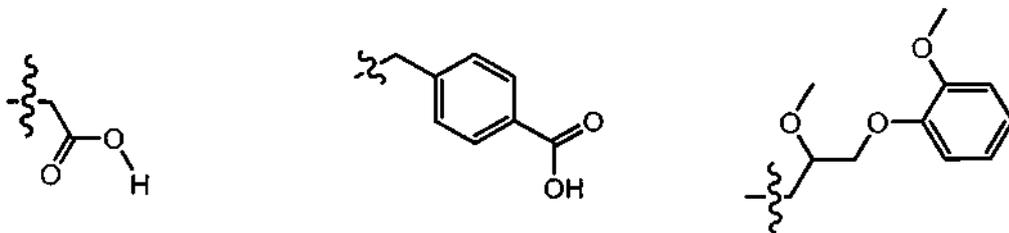
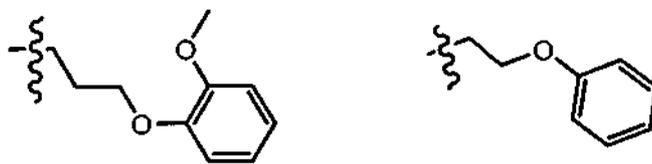


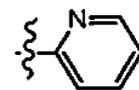
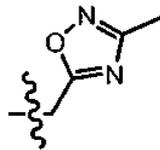
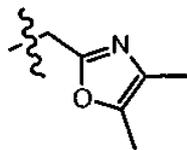
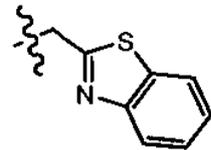
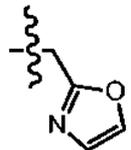
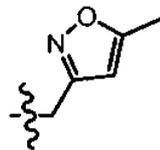
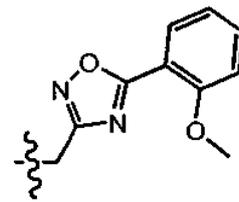
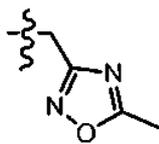
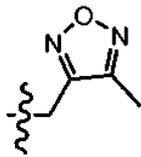
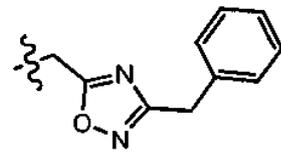
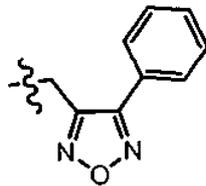
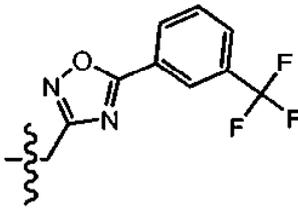
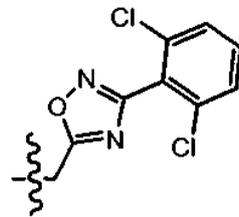
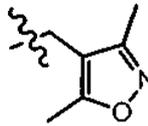
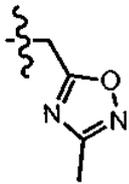
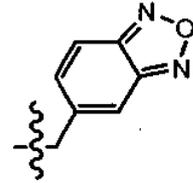
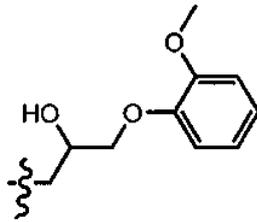
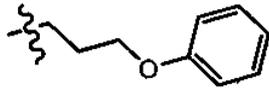
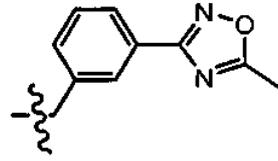
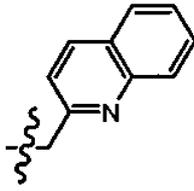
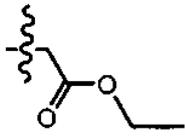


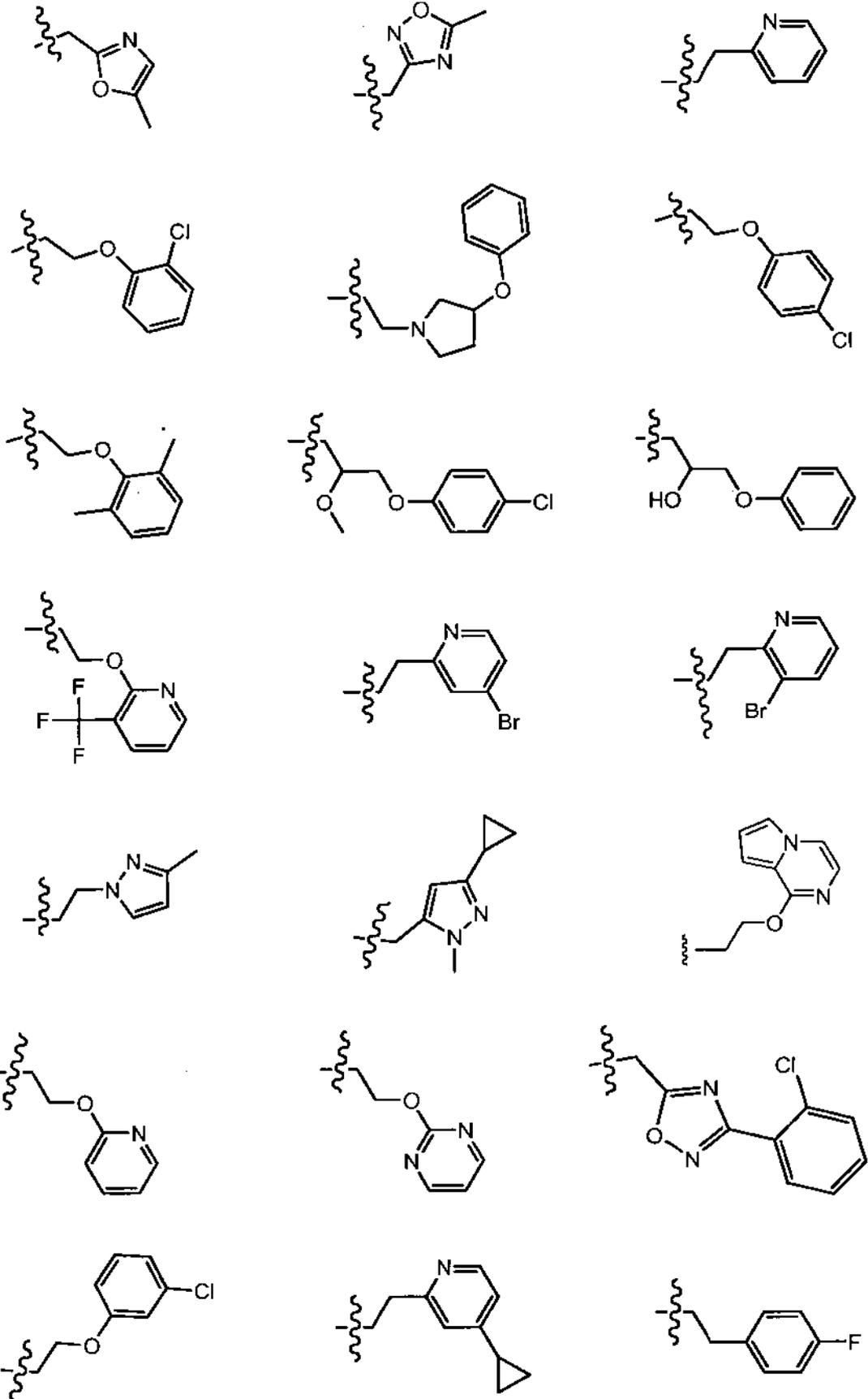


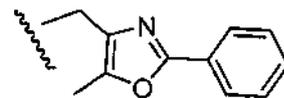
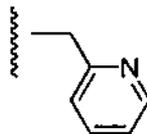
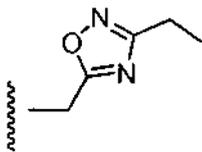
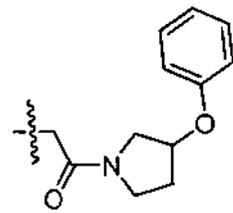
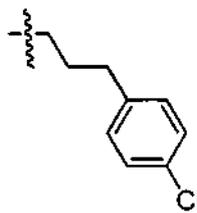
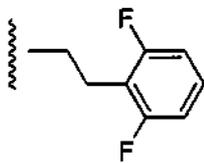
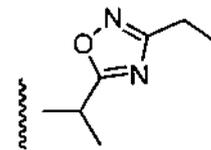
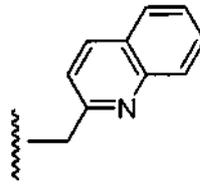
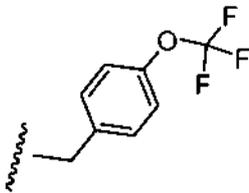
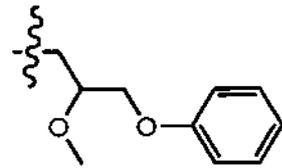
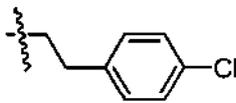
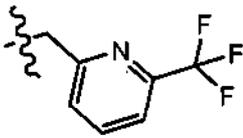
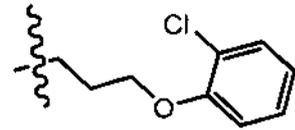
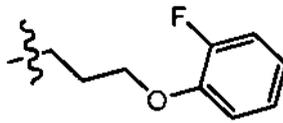
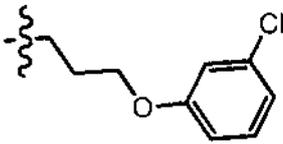
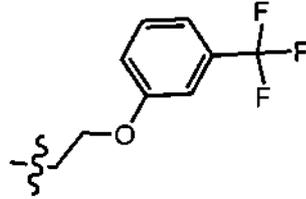
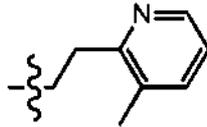
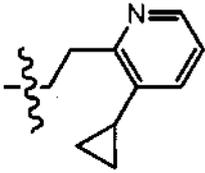
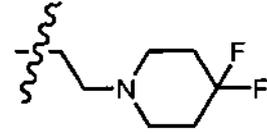
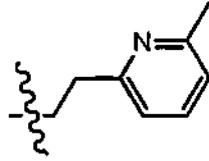
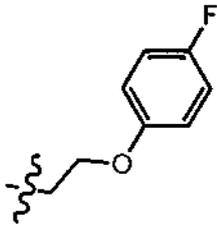


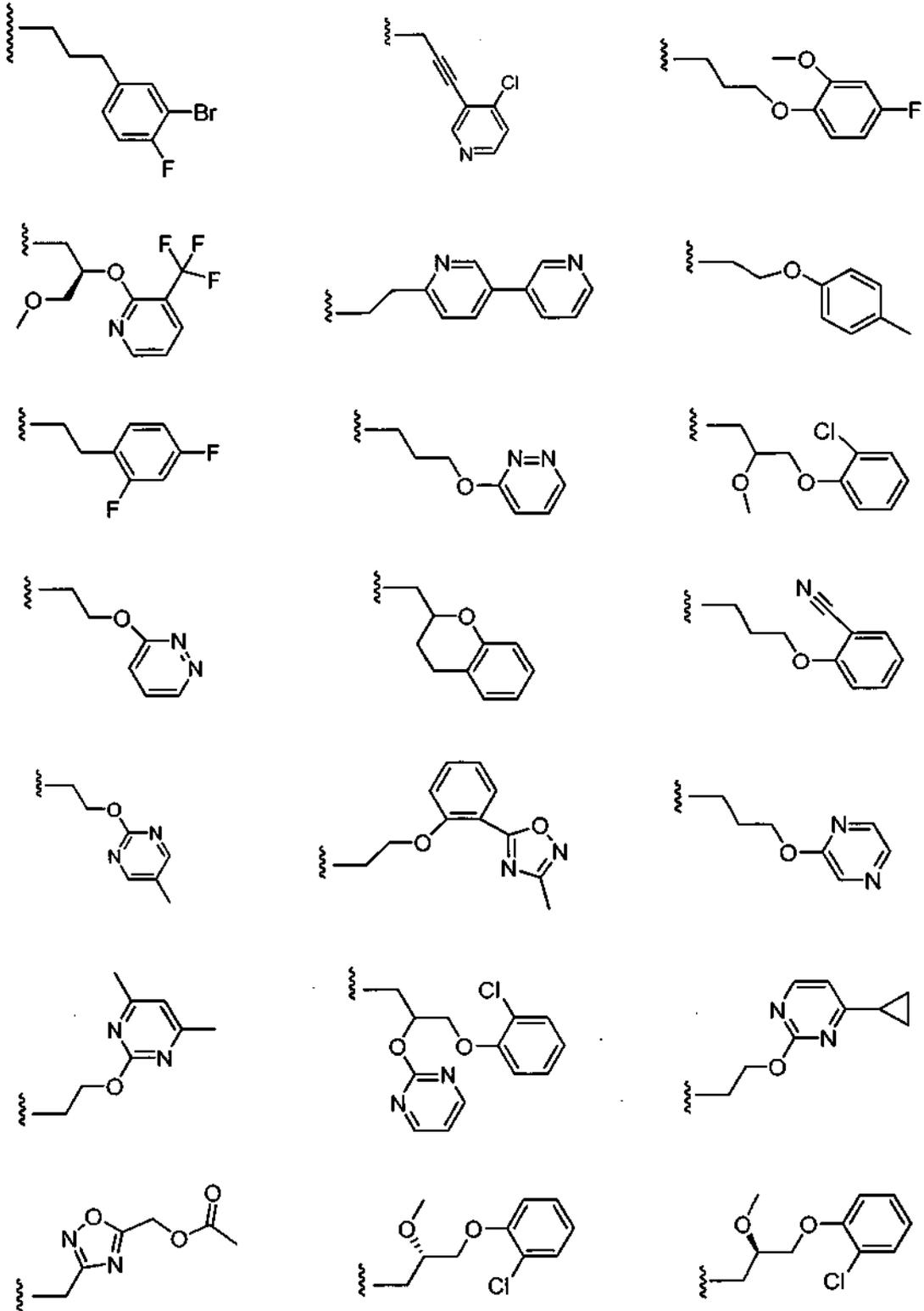
ME

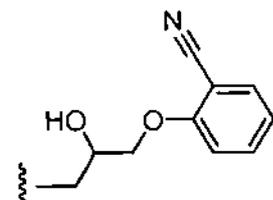
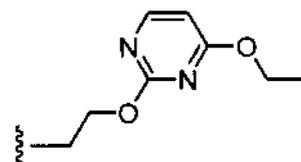
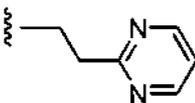
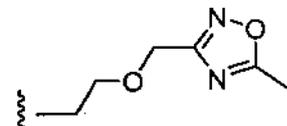
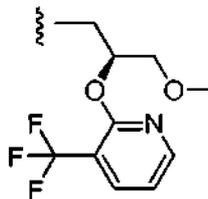
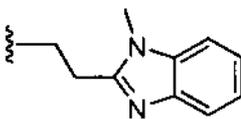
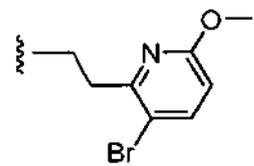
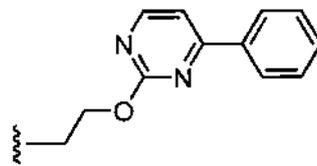
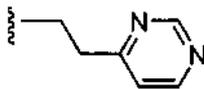
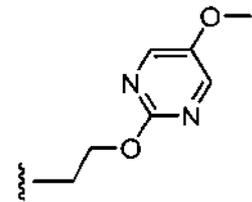
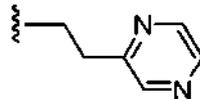
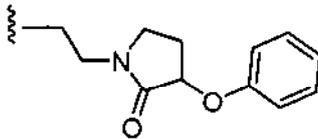
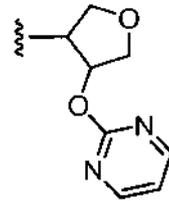
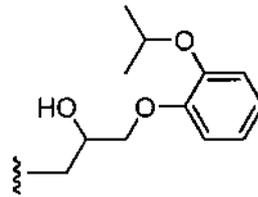
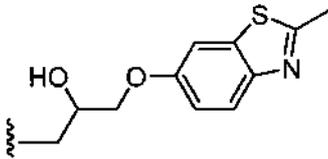
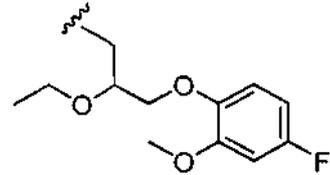
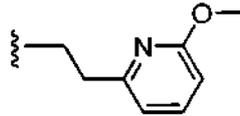
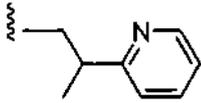
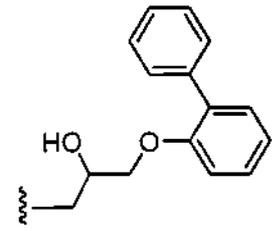
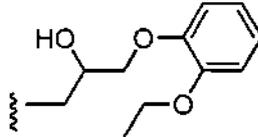
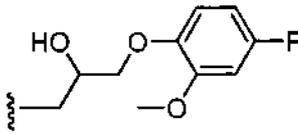


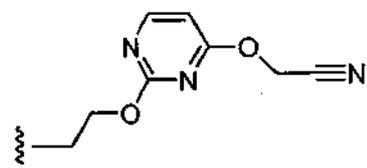
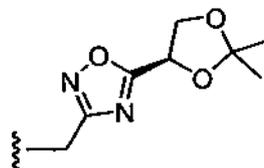
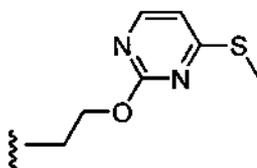
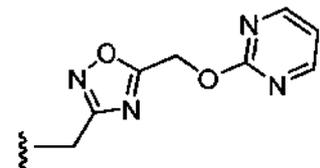
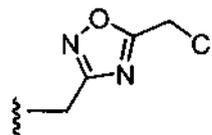
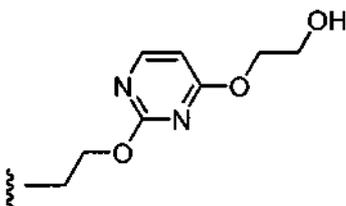
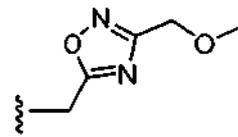
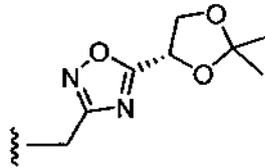
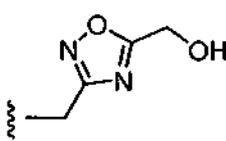
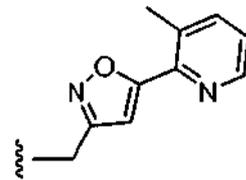
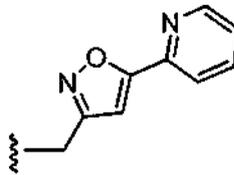
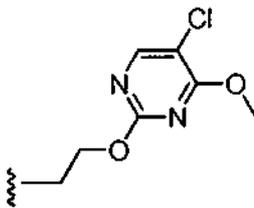
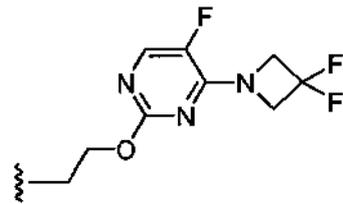
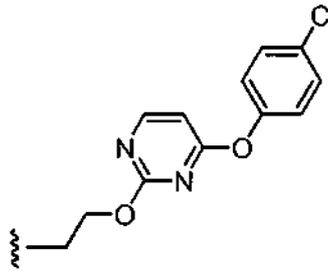
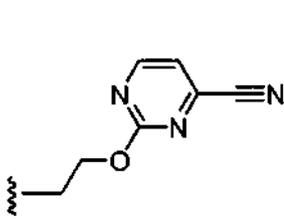
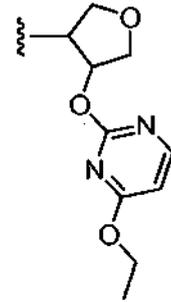
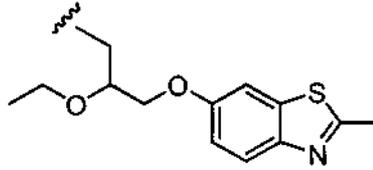
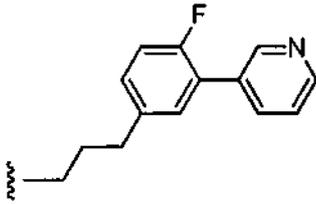
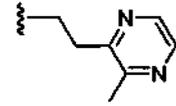
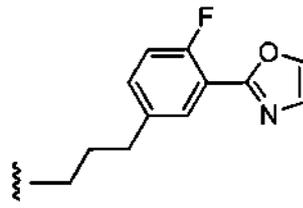
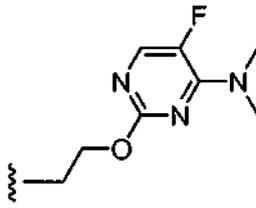


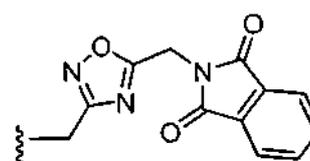
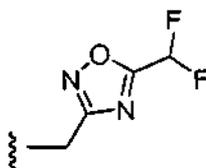
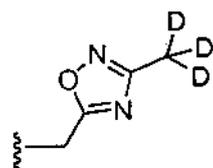
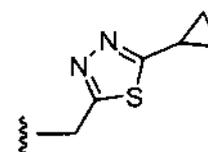
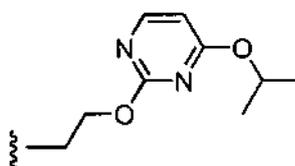
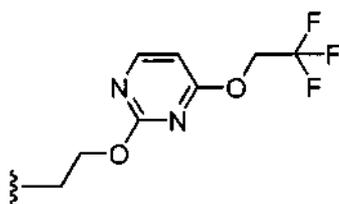
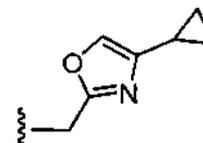
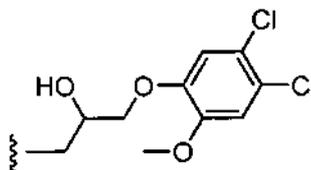
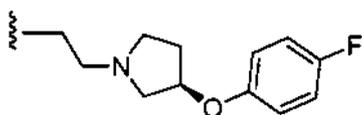
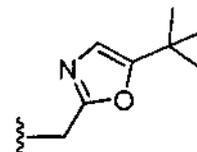
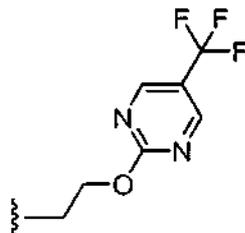
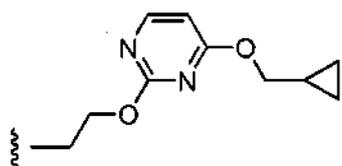
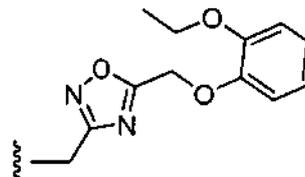
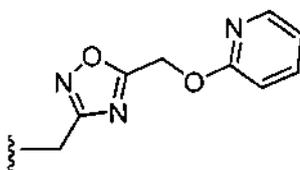
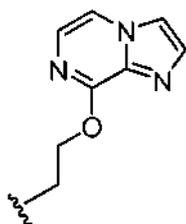












En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5
 2-(((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 10 2-(((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 15 2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-
 ona;
 20 2-((3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-(((3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((benzo[c] [1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 5 2-(((5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((4-(trifluorometoxi)bencil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 10 2-((quinolin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 15 2-((piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((4-fenil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 20 2-((oxazol-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 25 2-(((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 30 2-((3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 35 2-(((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 40 2-((2-fenoxietil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorormetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 5-metoxi-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 45 2-(((3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 50 2-((2-(piridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 55 2-((3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 60 2-((2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 65 2-((2-hidroxi-3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-((2-(2,6-dimetilfenoksi)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5 2-((2-(2-clorofenoksi)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((4-(trifluorometoksi)fenil)-2-(2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloksi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 10 2-((2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(piridin-2-iloksi)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 15 2-((3-(2-fluorofenoksi)propil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(2-clorofenoksi)propil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-clorofenoksi)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 20 2-((2-(4-fluorofenoksi)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-bromopiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 25 2-((2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 30 2-((4-fluorofenetil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 35 6-((4-(trifluorometoksi)fenil)-2-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2,6-difluorofenetil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(3-bromo-4-fluorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 40 6-((4-(trifluorometoksi)fenil)-2-(2-(6-(trifluorometil)piridin-2-iloksi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((4-(trifluorometoksi)fenil)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenoksi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 45 2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenoksi)propil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(4-cloropiridin-3-il)prop-2-ynil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(2-metoxifenoksi)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 50 2-((3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propoxi)benzoniitrilo;
- 6-((4-(trifluorometoksi)fenil)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenoksi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- (R)
- 55 -2-(3-metoksi-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloksi)propil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(piridin-3-il)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 60 2-((2-(3,3'-bipiridin-6-il)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(p-toliloksi)etil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(4-fluorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 65 2-((chroman-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-((2,4-difluorofenetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(pirazin-3-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5 2-((3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(piridazin-3-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 10 2-((2-(5-metilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(pirazin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 15 2-((2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 20 2-((3-(2-clorofenoxi)-2-(pirimidin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-ciclopropilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- (S)-2-(3-metoxi-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 25 2-((2-(5-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona; acetato de
- (3-(((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo;
- 30 (S)-2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 35 2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(2-etoxifenoxi)-2-hidroxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 40 2-((3-(bifenil-2-iloxi)-2-hidroxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-hidroxi-3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propoxi)benzonitrilo;
- 2-((2-(piridin-2-il)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 45 2-((2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 50 2-((2-etoxi-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-etoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-hidroxi-3-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 55 ;
- 2-((2-hidroxi-3-(2-isopropoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((4-(pirimidin-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 60 2-((2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(2-oxo-3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(pirimidin-4-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 65 2-((2-(pirazin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-((2-(4-fenilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(5-metoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5 2-((2-(3-metilpirazin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 10 2-((3-(4-fluoro-3-(oxazol-2-il)fenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-etoxi-3-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 15 2-((4-(4-etoxipirimidin-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-(dimetilamino)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 20 2-(((5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etoxi)pirimidina-4-carbonitrilo;
- 2-((2-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 25 2-((2-(4-(4-clorofenoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-(3,3-difluoroazetidn-1-il)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 30 2-((2-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)isoidolina-1,3-diona;
- 35 2-(((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 40 2-((2-(2-cloropirimidin-5-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(isoquinolin-1-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 45 2-(((5-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-(3-metilpiridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 50 2-(((1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 55 2-cinamil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- (S)-2-(((5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 60 2-(((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-(2-hidroxi)etoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 65 2-(((5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- (R)-2-((5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5 2-((2-(4-(metiltio)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etoxi)pirimidin-4-iloxi)acetonitrilo;
- 10 2-(((5-((pirimidin-2-iloxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 15 2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 20 2-(((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-trideuterometil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 25 2-(((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 30 2-(((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 35 2-(((5-((piridin-2-iloxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-((2-etoxifenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 40 2-((2-(4-isopropoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 45 2-((2-(4-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((2-ciclopropiloxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 50 2-(((5-terc-butiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-terc-butiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 55 2-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 60 5-metil-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2,2,2-trifluoroetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 65 2-isopropil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-(((4-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-(((4-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

5 2-(((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-(((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

8-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

10

2-(((2-metiloxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-((3-(4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

15

2-(((5-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona; y

2-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona,

20

o una sal, éster, profármaco, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a:

25 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

ácido 2-((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)acético;

30

ácido 4-(((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)benzoico;

2-(((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

35

2-(((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-(((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-((2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

40

2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

45

6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-((3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

50

2-(((3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-((benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-(((5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

55

2-((quinolin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-(((4-fenil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

60

2-((oxazol-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-((benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-(((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

65

2-((2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-((3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5 2-(((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-fenoxietil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 10 2-(((3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5-metoxi-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 15 2-((piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(piridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 20 2-((3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 25 2-((2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-hidroxi-3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 30 2-((3-(4-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(2,6-dimetilfenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(2-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 35 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 40 2-((2-(4-bromopiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(piridin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 45 2-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(2-fluorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 50 2-((3-(2-clorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-fluorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 55 2-((2-(3-bromopiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 60 2-((4-fluorofenetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((2-(3-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 65 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-((3-(3-clorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-((2-oxo-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

5 2-((2-metoxi-3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

2-((4-clorofenil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

10 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona; y

2-((3-(4-clorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona,

o una sal, éster, profármaco, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Realizaciones adicionales

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados por la presente invención son eficaces en el tratamiento de dolencias conocidas por responder a la administración de los bloqueantes del canal del sodio tardío, incluyendo pero sin limitarse a enfermedades cardiovasculares tales como arritmias auriculares y ventriculares, incluyendo fibrilación auricular, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, lesión isquémica por reperfusión en el músculo cardiaco, riñón, hígado y cerebro, angina inducida por ejercicio, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca congestiva incluyendo insuficiencia cardiaca diastólica y sistólica, e infarto de miocardio. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados mediante la presente invención que funcionan como bloqueantes del canal del sodio tardío se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades que afectan el sistema neuromuscular que da como resultado dolor, prurito, convulsiones, o parálisis, o en el tratamiento de la diabetes o una sensibilidad reducida a la insulina, y patologías relacionadas con la diabetes, tal como neuropatía periférica diabética.

Algunos compuestos de la presente invención también pueden incluir una actividad suficiente para modular los canales del sodio neuronales, es decir, Na_v 1.1, 1.2, 1.7, y/o 1.8, y pueden tener propiedades farmacocinéticas adecuadas tales que pueden activarse con respecto al sistema nervioso central y/o periférico. En consecuencia, algunos compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en el tratamiento de la epilepsia o el dolor o el prurito de origen neuropático.

En algunas realizaciones, se pretende que la presente invención abarque los compuestos descritos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, formas tautoméricas, polimorfos, solvatos, y profármacos de estos compuestos. En algunas realizaciones, la presente invención incluye una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un éster farmacéuticamente aceptable, un hidrato de una sal de adición, una forma tautomérica, un polimorfo, un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros (puros o como una mezcla racémica o no racémica) de un compuesto descrito en el presente documento.

En un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos del primer y segundo aspecto para su uso en un método de tratamiento de una patología en un mamífero que se alivia mediante el tratamiento con un agente que puede reducir la corriente de sodio tardía. En una realización, la patología es una enfermedad cardiovascular seleccionada entre uno o más de arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca diastólica, insuficiencia cardiaca sistólica, insuficiencia cardiaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable e inestable, angina inducida por ejercicio, cardiaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar, y claudicación intermitente. En otra realización, la patología es diabetes o neuropatía periférica diabética. En una realización adicional, la patología da como resultado uno o más de dolor neuropático, epilepsia, convulsiones, o parálisis.

Composiciones farmacéuticas y administración

55 Los compuestos proporcionados de acuerdo con la presente invención se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. La presente invención proporciona, por tanto, composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos descritos, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores, incluyendo diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, incluyendo soluciones acuosas estériles y diferentes disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o junto con otros agentes terapéuticos. Dichas composiciones se preparan de una forma conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, PA 17^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)).

65 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en dosis tanto simples como múltiples mediante cualquiera de las formas de administración aceptadas de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo, tal como se ha

descrito en las patentes y solicitudes de patente descritas en el presente documento, incluyendo la vía rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intra-arterial, intravenosa, Intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, por vía oral, por vía tópica, como inhalador, o mediante un dispositivo impregnado o revestido tal como una prótesis endovascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

5 Un modo de administración es el parenteral, especialmente mediante inyección. Las formas en que los compuestos novedosos de la presente invención se pueden incorporar para administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en suero salino también se utilizan de forma convencional para inyección, pero son menos preferidas en el contexto de la presente invención. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y las mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por medio de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de acuerdo con la presente invención en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con otros varios ingredientes indicados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diferentes principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos generales de preparación son el secado a vacío y las técnicas de criocongelación que dan como resultado un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una de sus soluciones anteriormente filtrada en estéril.

La administración oral es otra ruta para la administración de compuestos de acuerdo con la presente invención. La administración puede ser mediante una cápsula o comprimidos con recubrimiento entérico, o similares. Para preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento, el principio activo está habitualmente diluido mediante un excipiente y/o encerrarse dentro de dicho portador que puede estar en la forma de una cápsula, sobrecillo, papelillo u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido, o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio par el principio activo. De esta manera, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobrecillo, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, un máximo del 10 % en peso del principio activo, cápsulas de gelatina blanda y de gelatina dura, soluciones inyectables estériles, y polvos empaquetados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones de la presente invención se pueden formular de forma que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la materia. Los sistemas de dispensación de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bombas osmóticas y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de fármaco de matriz polimérica. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes de los Estados Unidos con números 3.845.770; 4.326.525; 4,902514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los métodos descritos en el presente documento emplea dispositivos de dispensación transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcional infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la dispensación de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos con números 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches se pueden construir para dispensación continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

En algunas realizaciones, las composiciones se formulan como forma farmacéutica unitaria. El término "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos se administran de forma general en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, para administración oral, cada dosis unitaria contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto descrito en el presente documento, y para la administración parenteral, en algunas realizaciones, de 0,1 a 700 mg de un compuesto descrito en el presente documento. Deberá entenderse, sin embargo, que la cantidad de compuesto realmente administrada se determinará habitualmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la dolencia que se va a tratar, la ruta de administración escogida, el compuesto real administrado y su actividad

relativa, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tal como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, se pretende indicar que el principio activo está disperso uniformemente a lo largo de la composición, de tal forma que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o formarse de otro modo en compuestos para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente interno de dosificación y otro externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirva para resistir la disgregación en el estómago y permitir al componente interno pasar intacto al duodeno o que se retrase la liberación. Pueden usarse varios materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos y polvos, farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describen anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía oral o nasal respiratoria, para un efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse usando gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente a partir del dispositivo de nebulización, o el dispositivo de nebulización puede acoplarse a una máscara facial, o a un respirador intermitente de presión positiva. Se pueden administrar composiciones en forma de solución, suspensión o polvo, en algunas realizaciones, por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de una forma adecuada.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención tal como se ha descrito anteriormente o una sal, éster, profármaco, estereoisómero o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Terapias combinadas

Los pacientes tratados por la administración de bloqueantes del canal del sodio tardío frecuentemente presentan enfermedades o dolencias que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o dolencias pueden ser de naturaleza cardiovascular o pueden estar relacionadas con trastornos pulmonares, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Adicionalmente, algunos pacientes coronarios tratados mediante administración de los bloqueantes del canal del sodio tardío de la presente invención muestran dolencias que se benefician del tratamiento con agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, y/o antidepresivos y ansiolíticos.

Tratamiento combinado con agentes cardiovasculares

Las enfermedades o dolencias relacionadas con el sistema cardiovascular que se benefician de un tratamiento combinado de los bloqueantes del canal del sodio tardío de la presente invención con otros agentes terapéuticos incluyen, sin limitación, angina incluyendo angina estable, angina inestable (UA), angina inducida por ejercicio, angina variante, arritmias, Claudicación intermitente, infarto de miocardio incluyendo infarto de miocardio no STE (NSTEMI), hipertensión pulmonar incluyendo hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardiaca incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva (o crónica) e insuficiencia cardiaca diastólica e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (disfunción diastólica), insuficiencia cardiaca aguda, o isquemia recurrente.

Los agentes terapéuticos adecuados para tratar las enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular incluyen anti-anginales, agentes contra la insuficiencia cardiaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, y agentes hipolipemiantes.

La administración simultánea de los bloqueantes del canal del sodio tardío de la presente invención junto con agentes terapéuticos adecuados para tratar dolencias relacionadas con el sistema cardiovascular permite potenciar el tratamiento habitual que reciben habitualmente los pacientes.

Antianginales

Los antianginales incluyen los beta bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, y nitratos. Los beta bloqueantes reducen la necesidad de oxígeno del corazón reduciendo su carga de trabajo que da como resultado una disminución en la frecuencia cardiaca y una contracción cardíaca menos intensa. Los ejemplos de beta bloqueantes incluyen

acebutolol (Sectral), atenolol (Tenormin), betaxolol (Kerlone), bisoprolol/hidroclorotiazida (Ziac), bisoprolol (Zebeta), carteolol (Cartrol), esmolol (Brevibloc), labetalol (Normodyne, Trandate), metoprolol (Lopressor, Toprol XL), nadolol (Corgard), propranolol (Inderal), sotalol (Betapace), y timolol (Blocadren).

5 Los nitratos dilatan las arterias y venas aumentando de esta forma el flujo de sangre coronario y disminuyendo la tensión sanguínea. Los ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, dinitrato de isosorbida, y 5-mononitrato de isosorbida.

10 Y los bloqueantes del canal del sodio evitan el flujo normal de calcio al interior de las células del corazón y los vasos sanguíneos que hacen que los vasos sanguíneos se relajen incrementando de esta forma el suministro de sangre y oxígeno al corazón. Los ejemplos de bloqueantes del canal del sodio incluyen amlodipina (Norvasc, Lotrel), bepridil (Vascor), diltiazem (Cardizem, Tiazac), felodipina (Plendil), nifedipina (Adalat, Procardia), nimodipina (Nimotop), nisoldipina (Sular), verapamil (Calan, Isoptin, Verelan), y nicardipina.

15 **Agentes contra la insuficiencia cardiaca**

Los agentes utilizados para la insuficiencia cardiaca incluyen diuréticos, inhibidores de ACE, vasodilatadores, y glicósidos cardiacos. Los diuréticos eliminan el exceso de fluido en los tejidos y la circulación aliviando de esta forma muchos de los síntomas de la insuficiencia cardiaca. Los ejemplos de diuréticos incluyen hidroclorotiazida, metolazona (Zaroxolyn), furosemida (Lasix), bumetanida (Bumex), espironolactona (Aldactone), y eplerenona (Inspra).

20 Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) reducen la carga de trabajo del corazón expandiendo los vasos sanguíneos y disminuyendo la resistencia al flujo sanguíneo. Los ejemplos de inhibidores ACE incluyen benazepril (Lotensin), captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), fosinopril (Monopril), lisinopril (Prinivilo, Zestril), moexipril (Univasc), perindopril (Aceon), quinapril (Accupril), ramipril (Altace), y trandolapril (Mavik).

30 Los vasodilatadores reducen la presión sobre los vasos sanguíneos haciendo que se relajen y se expandan. Los ejemplos de vasodilatadores incluyen hidralazina, diazóxido, prazosin, clonidina, y metildopa; inhibidores de ACE, nitratos, activadores de canales del potasio, y bloqueantes del canal del sodio que también actúan como vasodilatadores.

Los glicósidos cardiacos son compuestos que aumentan las contracciones del corazón. Estos compuestos refuerzan la capacidad de bombeo del corazón y mejoran la actividad de latido irregular. Los ejemplos de glicósidos cardiacos incluyen digitalis, digoxina, y digitoxina.

35

Agentes antitrombóticos

Los agentes antitrombóticos inhiben la actividad coagulante de la sangre. Existen tres tipos principales de inhibidores de antitrombóticos-plaquetas, anticoagulantes, y agentes trombolíticos.

40

Los inhibidores de plaquetas inhiben la actividad de coagulación de las plaquetas, reduciendo de esta forma la coagulación de las arterias. Los ejemplos de inhibidores de plaquetas incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), ticlopidina, clopidogrel (plavix), dipiridamol, cilostazol, persantin sulfpirazona, dipiridamol, indometacina, e inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, tales como abciximab, tirofiban, y eptifibatida (Integrelin). Los beta bloqueantes y los bloqueantes del canal del calcio tienen también un efecto inhibidor de plaquetas.

45

Los anticoagulantes evitan que los coágulos sanguíneos se hagan más grandes y evitan la formación de coágulos nuevos. Los ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina (Angiomax), warfarina (Coumadin), heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, danaparoida, lepirudina, y argatroban.

50

Los agentes trombolíticos actúan para descomponer un coágulo sanguíneo existente. Los ejemplos de agentes trombolíticos incluyen estreptoquinasa, uroquinasa, y tenecteplasa (TNK), y activador del plasminógeno tisular (t-PA).

Agentes antiarrítmicos

55

Los agentes antiarrítmicos se utilizan para tratar trastornos de la frecuencia y ritmo cardiaco. Los ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, dronedarona, quinidina, procainamida, lidocaina, y propafenona. Los glicósidos cardiacos y los beta bloqueantes también se utilizan como agentes antiarrítmicos.

60

Las combinaciones con amiodarona y dronedarona son de interés particular dado el efecto sinérgico recientemente descubierto entre el bloqueante del canal del sodio tardío ranolazina y amiodarona y dronedarona. Véase la solicitud publicada de patente estadounidense N° 20100056536 y la solicitud de patente estadounidense 12/972.949.

Agentes antihipertensivos

Los agentes antihipertensivos se utilizan para tratar la hipertensión, una dolencia en la que la tensión sanguínea es consistentemente más elevada que la normal. La hipertensión está asociada con muchos aspectos de la patología cardiovascular, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, y formación de coágulos. Los ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tal como prazosin (Minipress), mesilato de doxazosina (Cardura), clorhidrato de prazosina (Minipress), prazosin, politiazida (Minizide), y clorhidrato de terazosina (Hytrin); antagonistas beta-adrenérgicos, tal como propranolol (Inderal), nadolol (Corgard), timolol (Blocadren), metoprolol (Lopressor), y pindolol (Visken); los agonistas de alfa-adrenoceptores centrales, tales como clorhidrato de clonidina (Catapres), clorhidrato de clonidina y clortalidona (Clorpres, Combipres), acetato de guanabenz (Wytensin), clorhidrato de guanfacina (Tenex), metildopa (Aldomet), metildopa y clorotiazida (Aldoclor), metildopa y clorotiazida (Aldoril); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne, Trandate), Carvedilol (Coreg); agentes bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, tal como guanetidina (Ismelin), reserpina (Serpasil); antihipertensivos que actúan sobre el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres), metildopa (Aldomet), guanabenz (Wytensin); agentes anti-angiotensina II; inhibidores de ACE, tal como perindopril (Aceon) captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), lisinopril (Prinivilo, Zestril); antagonistas del receptor de la angiotensina II, tal como Candesartan (Atacand), Eprosartan (Teveten), Irbesartan (Avapro), Losartan (Cozaar), Telmisartan (Micardis), Valsartan (Diovan); bloqueantes de los canales de calcio, tal como verapamil (Calan, Isoptin), diltiazem (Cardizem), nifedipina (Adalat, Procardia); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusiato (Nipride), diazóxido (Hyperstat IV), hidralazina (Apresoline), minoxidil (Loniten), verapamil; y activadores del canal del potasio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandilo, y pinacidilo.

Agentes hipolipemiantes

Los agentes hipolipemiantes se utilizan para disminuir la cantidad de colesterol y azúcares grasos presentes en la sangre. Los ejemplos de agentes hipolipemiantes incluyen bezafibrato (Bezalip), ciprofibrato (Modalim), y estatinas, tal como atorvastatina (Lipitor), fluvastatina (Lescol), lovastatina (Mevacor, Altocor), mevastatina, pitavastatina (Livalo, Pitava) pravastatina (Lipostat), rosuvastatina (Crestor), y simvastatina (Zocor).

En esta divulgación, el paciente que padece un episodio de cardiopatía aguda frecuentemente padece dolencias médicas secundarias tales como uno o más entre un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular periférico, o un trastorno gastrointestinal. Dichos pacientes se pueden beneficiar del tratamiento de un tratamiento combinado que incluya administrar al paciente ranolazina junto con al menos un agente terapéutico.

35 *Tratamiento combinado para trastornos pulmonares*

Un trastorno pulmonar se refiere a cualquier enfermedad o dolencia de los pulmones. Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, y enfisema.

Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar los trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores incluyendo agonistas beta2 y anticolinérgicos, corticoesteroides, y suplementos de electrolitos. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos utilizados para tratar los trastornos pulmonares incluyen epinefrina, terbutalina (Brethaire, Bricanil), albuterol (Proventil), salmeterol (Serevent, Serevent Diskus), teofilina, bromuro de ipratropio (Atrovent), tiotropio (Spiriva), metilprednisolona (Solu-Medrol, Medrol), magnesio, y potasio.

45 *Tratamiento combinado para trastornos metabólicos*

Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, sin limitación, diabetes, incluyendo la diabetes de tipo I y de tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol elevado en suero, y triglicéridos elevados.

Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensivos y agentes hipolipemiantes, tal como se describe en la sección "n "Tratamiento combinado con agentes cardiovasculares" anteriormente. Los agentes terapéuticos adicionales utilizados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, y miméticos de incretina.

55 *Tratamiento combinado para trastornos vasculares periféricos*

Los trastornos vasculares periféricos son trastornos relacionados con los vasos sanguíneos (arterias y venas) situadas fuera del corazón y el cerebro, incluyendo, por ejemplo la enfermedad arterial periférica (PAD), una dolencia que se desarrolla cuando las arterias que suministran sangre a los órganos internos, brazos, y piernas quedan total o parcialmente bloqueadas como resultado de aterosclerosis.

Tratamiento combinado para trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales se refieren a enfermedades y dolencias asociadas con el tracto gastrointestinal. Los ejemplos de trastornos gastrointestinales incluyen la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), gastroenteritis, gastritis y enfermedad por úlcera péptica, y pancreatitis.

Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos gastrointestinales incluyen inhibidores de la bomba de protones, tales como pantoprazol (Protonix), lansoprazol (Prevacid), esomeprazol (Nexium), omeprazol (Prilosec), rabeprazol; bloqueantes de H₂, tal como cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zantac), famotidina (Pepcid), nizatidina (Axid); prostaglandinas, tal como misoprostol (Cytotec); sucralfato; y antiácidos.

Tratamiento combinado con antibióticos, analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos

Los pacientes que padecen un episodio de cardiopatía aguda pueden beneficiarse de la administración de un agente o varios agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos junto con ranolazina.

Antibióticos

Los antibióticos son agentes terapéuticos que destruyen, o detienen el crecimiento de, microorganismos, incluyendo tanto bacterias como hongos. Los ejemplos de antibióticos incluyen antibióticos de β -lactama, incluyendo penicilinas (amoxicilina), cefalosporinas, tal como cefazolina, cefuroxima, cefadroxil (Duricef), cefalexina (Keflex), cefradina (Velosef), cefaclor (Ceclor), cefuroxima axetil (Ceftin), cefprozil (Cefzil), loracarbef (Lorabid), cefixime (Suprax), cefpodoxime proxetil (Vantin), ceftibuteno (Cedax), cefdinir (Omnicef), ceftriaxona (Rocephin), carbapenemos, y monobactamas; tetraciclina, tal como tetraciclina; antibióticos macrólidos, como eritromicina; aminoglicósidos, como gentamicina, tobramicina, ampicacina; quinolonas tal como ciprofloxacina; péptidos cíclicos, tal como vancomicina, estreptograminas, polimixinas; lincosamidas, tal como clindamicina; oxazolidinas, como linezolid; y sulfoantibióticos, como sulfisoxazol.

Analgésicos

Los analgésicos son agentes terapéuticos que se utilizan para aliviar el dolor. Los ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos y morfínomiméticos, como fentanilo y morfina; paracetamol; AINE, e inhibidoras de COX-2. Dada la capacidad de los bloqueantes del canal del sodio tardío de la presente invención para tratar el dolor neuropático mediante la inhibición de los canales del sodio Nav 1.7 y 1.8, la combinación con analgésicos se aprecia especialmente. Véase la solicitud publicada de patente estadounidense 2009/0203707.

Antidepresivos y ansiolíticos

Los antidepresivos y ansiolíticos incluyen aquellos agentes utilizados para tratar trastornos de ansiedad, depresión, y los que se utilizan como sedantes y tranquilizantes. Los ejemplos de antidepresivos y ansiolíticos incluyen benzodiazepinas, tal como diazepam, lorazepam, y midazolam; enzodiazepinas; barbituratos; glutetimida; hidrato de cloral; meprobamato; sertralina (Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asentra, Gladem, Serlift, Stimuloton); escitalopram (Lexapro, Cipralext); fluoxetina (Prozac, Sarafem, Fluclin, Fontex, Prodep, Fludep, Lovan); venlafaxina (Effexor XR, Efexor); citalopram (Celexa, Cipramilo, Talohexano); paroxetina (Paxilo, Seroxat, Aropax); trazodona (Desyrel); amitriptilina (Elavil); y bupropion (Wellbutrin, Zyban).

Por consiguiente, en un aspecto, se describe una composición que comprende los bloqueantes del canal del sodio tardío de la presente invención y al menos un agente terapéutico. En una realización alternativa, la composición comprende bloqueantes del canal del sodio tardío y al menos dos agentes terapéuticos. En otras realizaciones alternativas, la composición comprende bloqueantes del canal del sodio tardío y al menos tres agentes terapéuticos, los bloqueantes del canal del sodio tardío y al menos cuatro agentes terapéuticos, o los bloqueantes del canal del sodio tardío y al menos cinco agentes terapéuticos.

Los métodos del tratamiento combinado incluyen la administración simultánea de una sola formulación que contiene los bloqueantes del canal del sodio tardío de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos, esencialmente la administración contemporánea de más de una formulación que contiene los bloqueantes del canal del sodio tardío de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos, y la administración consecutiva de un bloqueante del canal del sodio tardío de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos, en cualquier orden, en el que preferentemente hay un periodo de tiempo entre el bloqueante del canal del sodio tardío de la presente invención y el agente o agentes terapéuticos para que ejerzan su efecto terapéutico.

Síntesis de compuestos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos descritos en el presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes vista la descripción del presente documento y los métodos bien conocidos en la materia. Se pueden utilizar métodos de síntesis convencionales y bien conocidos

además de las enseñanzas del presente documento. La síntesis de los compuestos descritos en este documento se puede llevar a cabo como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos se pueden adquirir comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

5 Síntesis generales

Las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar usando los esquemas de reacción general descritos a continuación. Será evidente, dada la descripción del presente documento que los esquemas generales se pueden alterar por sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tienen estructuras similares que dan como resultado productos que sean diferentes en correspondencia. Las descripciones de las síntesis siguientes proporcionan numerosos ejemplos de cómo se pueden variar los materiales de partida para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se han definido grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios se pueden determinar de manera general mediante inspección. Los materiales de partida bien se obtienen a partir de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar los compuestos que son realizaciones de la presente invención, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final por lo general revelará la necesidad de los materiales de partida necesarios mediante un sencillo proceso de inspección, dados los ejemplos del presente documento.

20 Parámetros de las reacciones de síntesis

Los términos "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refiere a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con lo anterior (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), dietil éter, metanol, piridina y similares). Salvo que se indique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones descritas en el presente documento son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera de gas inerte, en algunas realizaciones, nitrógeno.

El término "c.s." significa añadir una cantidad suficiente para conseguir una función citada, por ejemplo, llevar una solución hasta el volumen deseado (es decir, 100 %).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones de procesamiento típicas (es decir temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones de procesamiento salvo que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes concretos utilizados, pero un experto en la materia puede determinar estas condiciones mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. Son bien conocidos en la técnica los grupos protectores adecuados para diferentes grupos funcionales así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger los grupos funcionales concretos. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, Nueva York, y las referencias citadas en los anteriores.

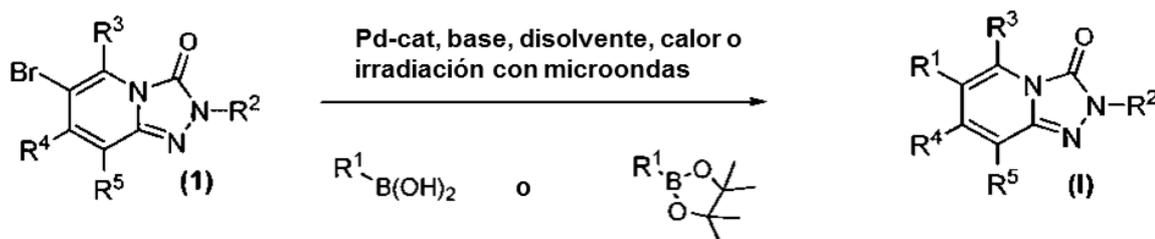
Además, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereoisómeros individuales, como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos en el alcance de la presente invención, salvo que se indique de otra forma. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar utilizando, por ejemplo, materiales de partida o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la materia. Como alternativa, las mezclas racémicas de dichos compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral, y similares.

Los materiales de partida de las siguientes reacciones por lo general son compuestos bien conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos o modificaciones evidentes de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles de proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.) Otros se pueden preparar mediante procedimientos, o modificaciones evidentes de los mismos, descritos en textos de referencia habituales tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volúmenes 1-5, y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, and Sons, 5ª Edición, 2001), y *Larch's Comprehensive Organic Transformations* (VICHY Publishers Inc., 1989).

65

Síntesis de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se preparan de forma general proporcionando en primer lugar el núcleo molecular (1); que se puede obtener comercialmente, por ejemplo 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, 6-bromo-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, 6-bromo-N-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina, y similares, o sintetizarse *de novo*, y a continuación unir los sustituyentes R¹Q deseados usando las condiciones conocidas como acoplamiento de Suzuki. Este procedimiento es el que se muestra a continuación en el Esquema I para un compuesto de Fórmula I.

Esquema I

En general, un compuesto halogenado de Fórmula (1), en este caso un compuesto bromado, se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico adecuadamente sustituido de fórmula R¹B(OH)₂ en un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador metálico con un ligando adecuado, por ejemplo diclorobis(trifenil-fosfina) paladio(II), a una temperatura de aproximadamente 120-170 °C, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora, o a una temperatura inferior, es decir, 90-110 °C durante de 2 a 5 días. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto de Fórmula I se aísla por medios convencionales.

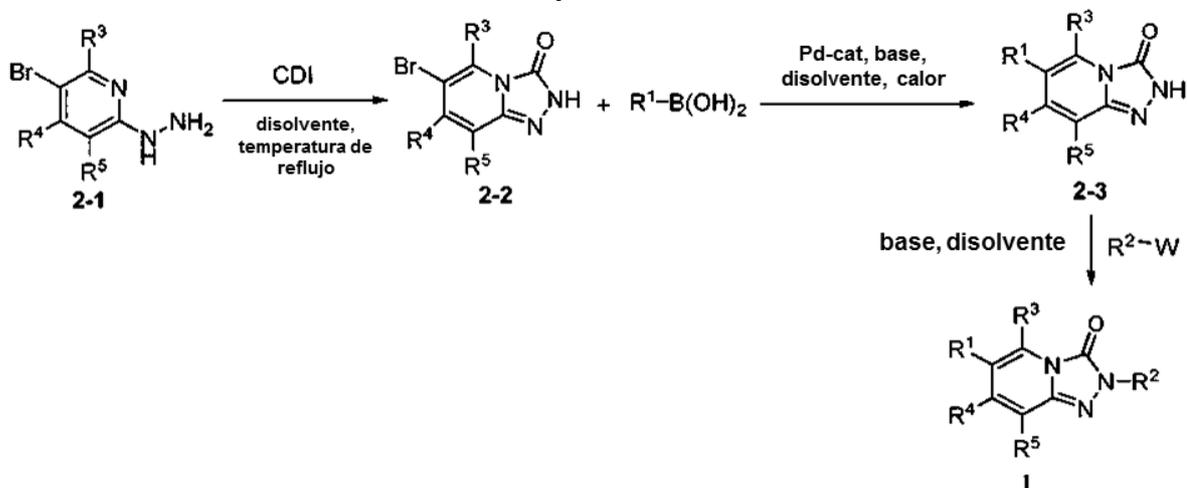
Se apreciará que varios sustituyentes R se pueden modificar o añadir tanto antes como después de la adición del resto R¹. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los restos R², R³, R⁴, o R⁵ se pueden acoplar al núcleo antes de la adición, de los sustituyentes R¹. Asimismo, en el caso en que el sustituyente R² contiene un anillo heteroarilo, el anillo se puede sintetizar y ciclar antes o después de la adición de la parte R¹.

También se apreciará que la adición de cualquier sustituyente puede dar como resultado la producción de numerosos productos isoméricos, y todos o parte de los mismos se pueden aislar y purificar usando técnicas de purificación convencionales.

Síntesis opcional del núcleo

Cuando el compuesto de Fórmula I se sintetiza *de novo*, los diferentes componentes de los compuestos se establecen de forma típica seleccionando los reactivos adecuados para la síntesis del núcleo. La modificación adicional para proporcionar sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, o R⁵, deseados se puede llevar a cabo usando técnicas convencionales.

En otra realización, se pueden preparar compuestos de Fórmula I como se describe en el Esquema II.

Esquema II

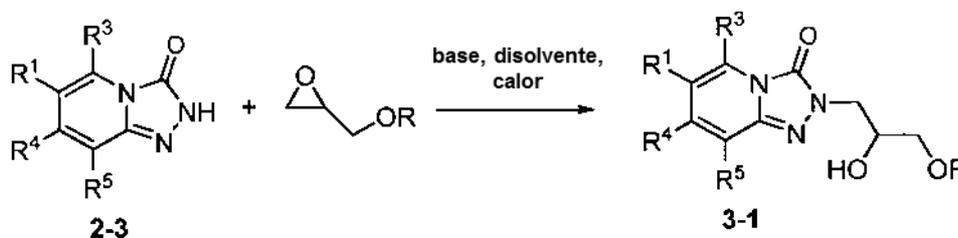
En general, un compuesto de hidrazina halogenado, en este caso un compuesto bromado 2-1, se cicla usando N,N'-carbonildiimidazol (CDI) o un agente similar para obtener el compuesto 2-2 que a continuación se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico adecuadamente sustituida de fórmula $R^1-B(OH)_2$ o un éster borónico del mismo, en un disolvente por ejemplo tolueno-isopropanol acuoso, en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador metálico con un ligando adecuado, por ejemplo diclorobis(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II), a una temperatura de aproximadamente 95 °C, durante de 2 a 4 días. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto 2-3 se aísla por medios convencionales. A continuación, el compuesto 2-3 se alquila por reacción con un haluro de alquilo (W es halo) en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, en un disolvente tal como dimetilacetamida a una temperatura de aproximadamente 110 °C, durante aproximadamente de 1 a 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto de Fórmula I se aísla por medios convencionales.

Se apreciará que el sustituyente R^2 se puede modificar o añadir tanto antes (como se muestra en el Esquema 1) como después de la adición del resto R^1 (como se muestra en el Esquema II).

Modificación del grupo R^2

En otra realización, los compuestos que contienen un sustituyente hidroxilo en el grupo R^2 se sintetizan como se muestra en el Esquema III.

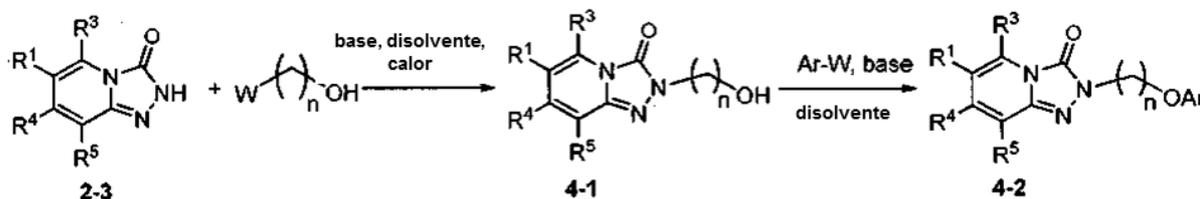
Esquema III



El compuesto 2-3 se hace reaccionar con un oxirano (R es alquilo, arilo, etc.) en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, en un disolvente tal como dimetilacetamida a una temperatura de aproximadamente 140 °C, durante aproximadamente de 1 a 2 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto 3-1 (un compuesto de Fórmula I), se aísla por medios convencionales. Como alternativa, el grupo hidroxilo del compuesto 3-1 se puede alquilar con un haluro de alquilo en presencia de una base como hidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano para obtener el correspondiente alcocicompuesto.

En otra realización, los compuestos que contienen un sustituyente arilo o heteroarilo en el grupo R^2 se sintetizan como se muestra en el Esquema IV.

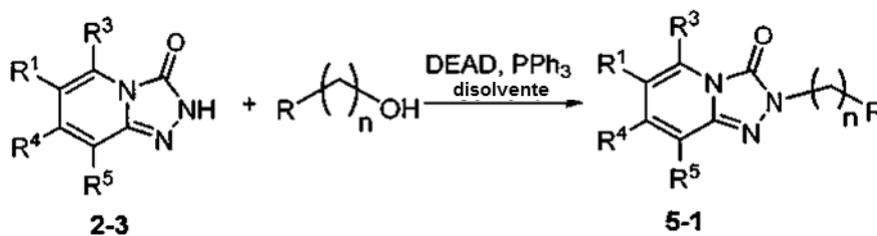
Esquema IV



El compuesto 2-3 se alquila mediante un haluro de alquilo que contiene un grupo hidroxilo en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, en un disolvente tal como dimetilacetamida a una temperatura de aproximadamente 110 °C, durante aproximadamente de 1 a 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto 4-1 se aísla por medios convencionales. El compuesto 4-1 se trata a continuación con un haluro de arilo/heteroarilo (Ar es arilo o heteroarilo y W es halo) en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como dimetilformamida para obtener el compuesto 4-2 (un compuesto de Fórmula I) que se aísla por medios convencionales.

En otra realización, el grupo R^2 se puede introducir para preparar el compuesto de Fórmula I mediante una reacción de Mitsunobu como se muestra en el Esquema V.

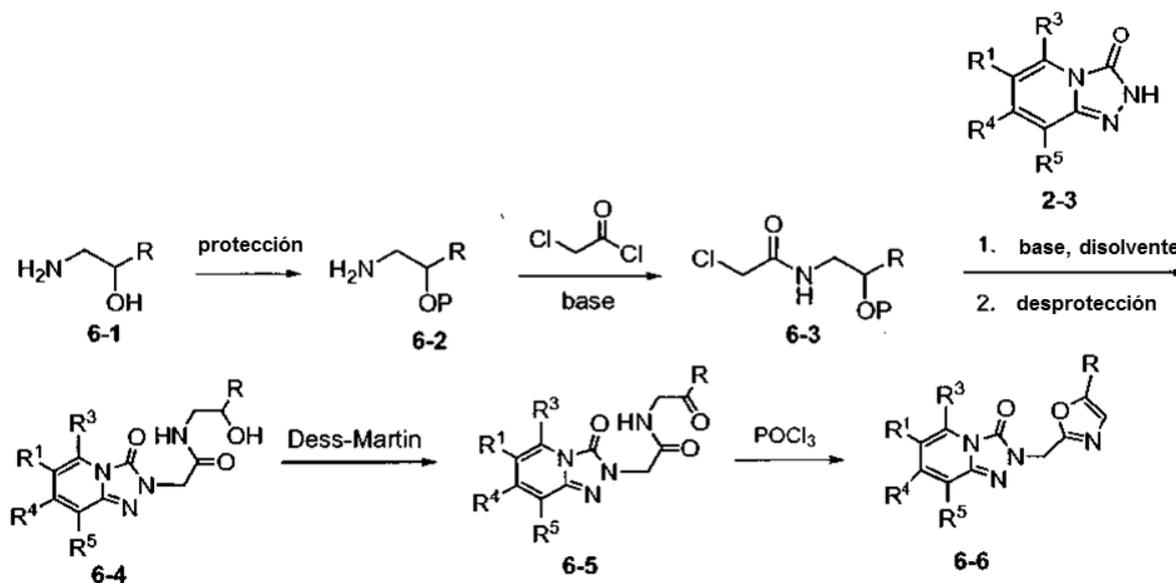
Esquema V



5 El compuesto 2-3 y trifetilfosfina (PPh_3) se disuelven en un disolvente tal como THF y esta mezcla se trató con un alcohol (R es alquilo, arilo y $n = 1-6$) y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) a temperatura ambiente. Después de agitar durante varias horas, el compuesto 5-1 (un compuesto de Fórmula I) se aísla por medios convencionales.

10 En otra realización, el grupo oxazol-2-ilmetilo en R^2 se puede introducir como se muestra en el Esquema VI.

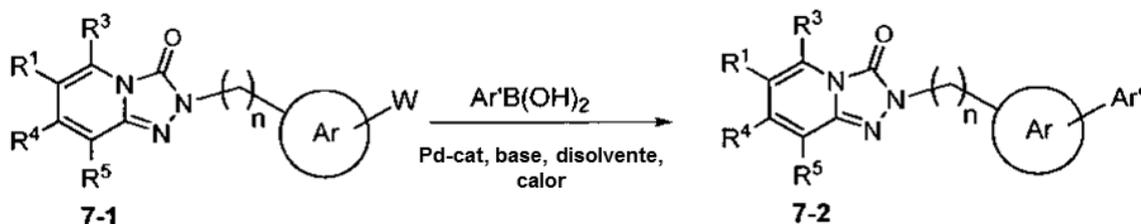
Esquema VI



15 El grupo hidroxilo del aminoalcohol 6-1 está protegido con grupos protectores convencionales tales como grupos sililo para obtener el compuesto 6-2 (P=grupo protector). El compuesto 6-2 se trata a continuación con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base tal como *i*-Pr₂NEt (diisopropiletilamina) en presencia de un disolvente tal como CH₂Cl₂ a 0 °C para obtener el compuesto 6-3. El acoplamiento del compuesto 6-3 con el compuesto 2-3 en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, en un disolvente tal como DMF seguido por la eliminación del grupo protector proporciona el compuesto 6-4. El compuesto 6-4 se trata con peryodinano de Dess-Martin en un disolvente tal como THF a temperatura ambiente para obtener la cetona o aldehído deseado, compuesto 6-5. La ciclación intramolecular del compuesto 6-5 con POCl₃ a 70- 100 °C durante varias horas proporciona el oxazol deseado, compuesto 6-6 (un compuesto de Fórmula I).

25 En otra realización, un grupo arilo de R^2 se puede sustituir adicionalmente con la reacción de Suzuki tal como se muestra en el Esquema VII.

Esquema VII

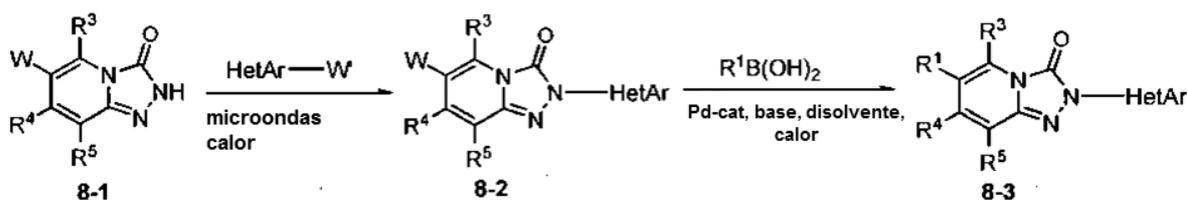


5 El compuesto 7-1 se puede prepararse como se muestra en el Esquema V (Ar es arilo y W es halo) anterior y a continuación se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico adecuadamente sustituido de fórmula $Ar'-B(OH)_2$ en un disolvente, por ejemplo DMF, en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador metálico con un ligando adecuado, por ejemplo tetra(trifenilfosfina) paladio(IV), a una temperatura de aproximadamente 120-170 °C. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto 7-2 (un compuesto de Fórmula I, Ar y Ar' son independientemente arilo) se aísla por medios convencionales.

10 En otra realización, los compuestos de Fórmula I que contienen un grupo heteroarilo como R^2 se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema VIII.

15

Esquema VIII



20 Una mezcla del compuesto 8-1 (W es halo) y un haluro de heteroarilo (HetAr es heteroarilo y W es halo) se introduce en un vial para microondas precintado y se calienta a aproximadamente 160 °C en un reactor de microondas a aproximadamente 1-3 horas. El producto se aísla por medios convencionales para obtener el compuesto 8-2 que según las condiciones de Suzuki como se describe en el Esquema II proporciona el compuesto 8-3 (un compuesto de Fórmula I).

25

Los siguientes ejemplos se han incluido para demostrar algunas realizaciones de la presente invención. Las personas expertas en la materia deberán apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos siguientes representan técnicas y composiciones descubiertas por los inventores que funcionan bien en la práctica de la presente invención, y, por tanto, se puede considerar que constituyen los modos para su práctica. Los compuestos relacionados en los **Ejemplos 108-196** se sintetizaron usando los procedimientos descritos en el presente documento así como usando los métodos conocidos de un expertos en la materia. Como se puede observar en las Tablas 2 y 3 del **Ejemplo 207**, estos compuestos se sintetizaron y ensayaron para determinar la actividad biológica.

35 También se apreciará que la adición de cualquier sustituyente puede dar como resultado la producción de numerosos productos isoméricos, y todos o parte de los mismos se pueden aislar y purificar usando técnicas de purificación convencionales.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado
°C	grado Celsius
anal	Análítica
ATP	Adenosina-5'-trifosfato
ATX II	Toxina de Anemonia sulcata
ACN	Acetonitrilo
BOC	terc-Butoxicarbonilo
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
CHO	ovario de hámster chino
Ci	ciclohexano
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes

DABAL-Me ₃	aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1, 1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
dt	Doblete de tripletes
ECF	Fluido extracelular
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminotetracético
EGTA	Ácido etilenglicol tetraacético
equiv/eq	Equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
g	Gramos
G418	Geneticina
GTP	Guanosina-5'-trifosfato
HEPES	(ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico)
hERG	Gen relacionado con el éter-a-go-go humano
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
h	Hora
Hz	Hertz
CI ₅₀	La concentración semimáxima inhibidora
IMR-32	Línea celular de neuroblastoma humano
IRES	Sitio de entrada del ribosoma interno
UI	Unidad internacional
J	Constante de acoplamiento
kg	Kilogramo
kHz	Kilohertzio
l	Litro
CLEM/CL-EM	Cromatografía líquida - espectrometría de masas
M	Molar
m	Metro
m/z	relación entre masa y carga
M+	Pico de masa
M+H	Pico de masa más hidrógeno
M+Na	Pico de masa más sodio
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahertzio
mín.	Minuto
ml	Mililitro
mM	Milimolar
mm	Milímetro
mmol	Milimol
mOsmol	Miliosmol
MRM	Microscopio de resonancia magnética
EM	Espectroscopia de masas
ms	Milisegundo
mV	Milivoltio
MW/mw	Microondas
N	Normal
nmol	Nanomol
RMN	Resonancia magnética nuclear
pA	Picoamperios
Ph	Fenilo
Prep	Preparativa
Cs.	Cantidad suficiente para conseguir una función establecida
Fr	Factor de retención
TA/ta/T.A.	Temperatura ambiente
s	Segundo
s	Singlete
SEM	Error estándar del promedio
t	Triplete
BT	Bloque tónico
TEA	Trietilamina

TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TTX	Tetrodotoxina
UDB	Bloque de uso dependiente
TN	Tipo natural
δ	Desplazamiento químico
μg	Microgramo
μl/ μl	Microlitro
μM	Micromolar
μm	Micrómetro
μmol	Micromol

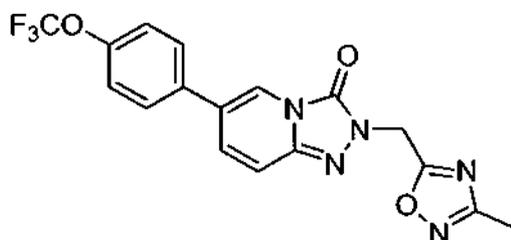
Ejemplos

Ejemplo 1

5

Preparación de un compuesto de Fórmula I

A. Preparación de un compuesto de Fórmula I en el que R¹ es 4-trifluorometoxifenilo

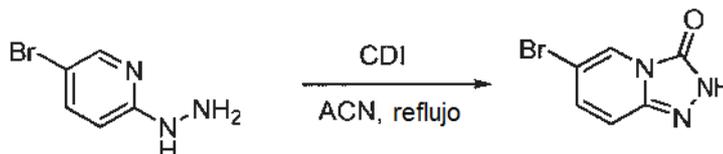


10

(compuesto 1)

Etapa 1- Síntesis del núcleo Preparación de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona

15



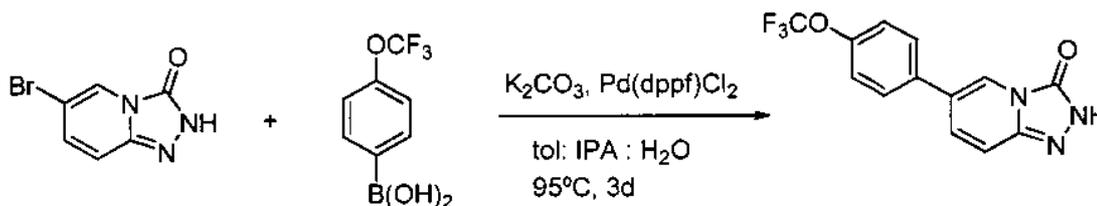
Una suspensión de 40 g de 5-bromo-2-hidrazinilpiridina (212 mmol) y 38 g de 1,1'-carbonildiimidazol (234 mmol) en 500 ml de acetonitrilo se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió por filtración. Se recogió 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona como un sólido de color marrón claro.

20

m/z (IEN) = 213,9 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, d₆-DMSO, 400 MHz) 12,59 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,21 (m, 2H).

Etapa 2 - Adición del resto R¹

25

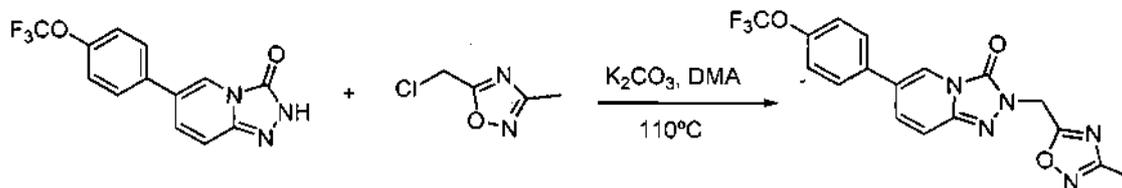


Una mezcla de 6,4 g de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (31,3 mmol), 12,4 g de ácido 4-(trifluorometoxi)fenil borónico (60,0 mmol), 12,4 g de carbonato de potasio (90,0 mmol), y 1,1 g de Pd(dppf)Cl₂ en 200 ml de una mezcla desgasificada 2:1:1 tolueno:isopropanol:agua se calentó a 95 °C en un recipiente cerrado herméticamente. Después de 3 días, la capa acuosa se decantó y la capa orgánica se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona como un sólido de color gris oscuro. m/z (IEN) = 226,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, d₆-DMSO, 400 MHz) 12,55 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (d,

30

2H), 7,56 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,33 (d, 1H)

Etapa 2 - Adición del resto R²



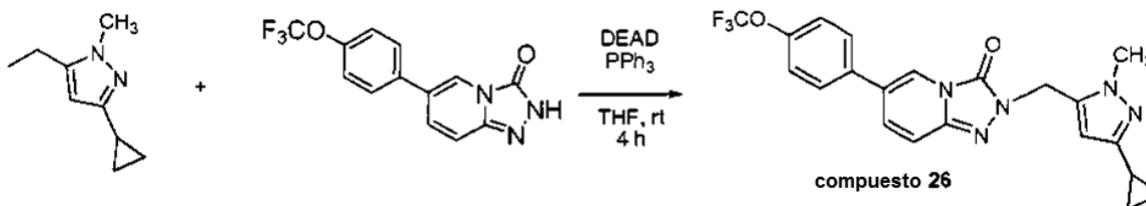
5

Una mezcla de 90 mg de 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (0,30 mmol), 40 mg de 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (0,30 mmol) y 23 mg de carbonato de potasio (0,17 mmol) en 2 ml de DMA se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna con 12 g de sílice, eluyendo con 36 ml de acetato de etilo al 5 % en hexanos, a continuación 5-50 % sobre 60 ml, y a continuación 120 ml al 50 %.

2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona se aisló en forma de un sólido de color amarillo. m/z (IEN) = 392,0 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, d₆-DMSO, 400 MHz) 7,95 (dd, 1H) 7,54 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H) 5,43 (s, 2H), 2,40 (s, 3H)

15

Etapa alternativa 2 - Adición del resto R² mediante la reacción de Mitsunobu

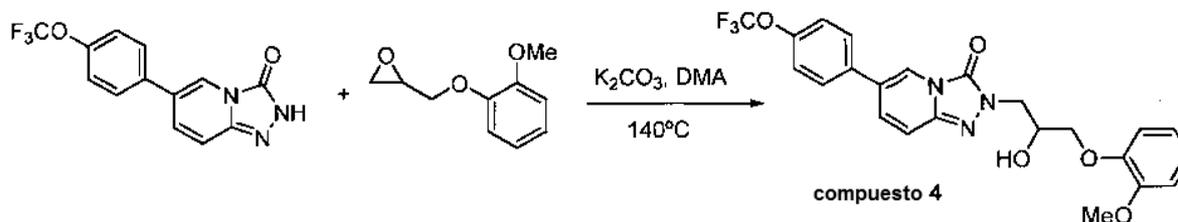


6-(4-(Trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (50,0 mg, 0,169 mmol), (3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol (38,6 mg, 0,2535, 1,5 equiv) y PPh₃ (60,5 mg, 0,2535 mmol, 1,5 equiv.) se introdujeron en un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron al matraz THF (3 ml) y azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno, 110,5 mg, 0,2535 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se introdujo directamente en un HPLC para obtener 2-((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona como cristales de color amarillo claro. FTIR (ATR) 1710 cm⁻¹ (CO).

25

Etapa alternativa 2 - Adición del resto R²

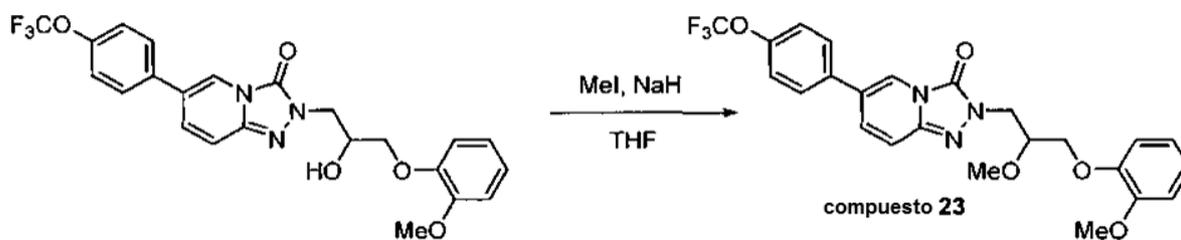
30



Una mezcla de 100 mg de 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (0,34 mmol), 61 mg de glicidil éter de guaiacol (0,34 mmol), y 93 mg de carbonato de potasio (0,68 mmol) en 2 ml de DMA se calentó a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase invertida eluyendo con agua con TFA al 0,1 % y acetonitrilo con TFA al 0,1 %.

2-(2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona se recogió como un sólido de color ámbar. m/z (IEN) = 476,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) 7,96 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,49 (s, 1H).

40

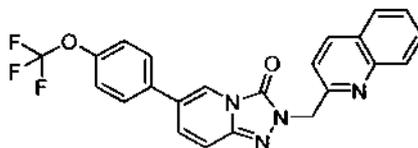
Etapa opcional 3 - Modificación secundaria del resto R²

- 5 A una solución de 2-(2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo atmósfera de N₂ se añadieron 3 mg de NaH, como una dispersión al 60 % en aceite (79 nmol). La reacción se agitó durante 30 min y a continuación se añadieron 5 µl de MeI (79 nmol). Después de 2 h, la reacción se concentró y se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo:hexanos 1:1.
- 10 2-(2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona se recogió como un sólido de color crema. *m/z* (IEN) = 490,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) 7,95 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40 - 7,24 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,06 - 6,81 (m, 4H), 4,31 (d, 2H), 4,25 - 4,07 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

B. Preparación de compuestos de Fórmula I variando R¹ y R²

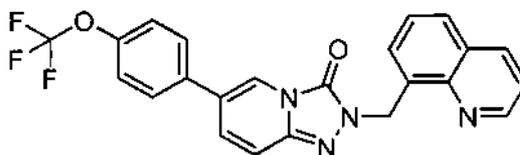
- 15 De manera similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1A anterior, pero opcionalmente sustituyendo otros ácidos borónicos o ésteres de pinacolato por ácido 4-trifluorometoxifenilborónico y/o sustituyendo otros reactivos R² halogenados, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula I:

- 20 **2-(quinolin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 13)**



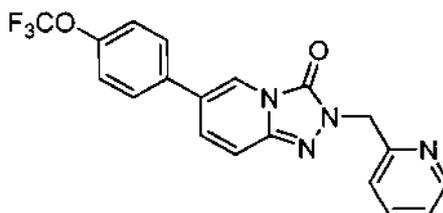
- 25 CLEM (EI: 70 eV) 437 (M++1)

- 2-(quinolin-8-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 202)**



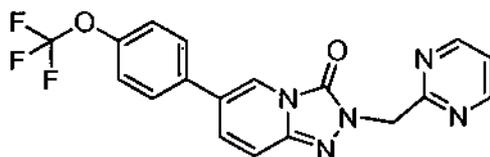
- 30 CLEM (EI: 70 eV) 437 (M++1)

- 2-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 16)**



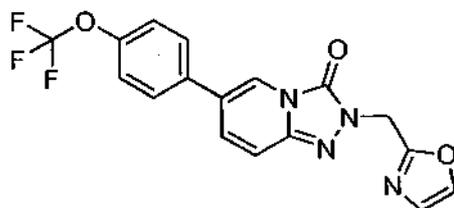
- 35 CLEM (EI: 70 eV) 387 (M++1)

2-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 203)



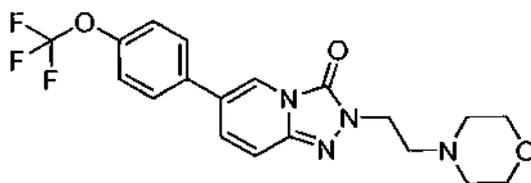
5 CLEM (EI: 70 eV) 388 (M++1)

2-(oxazol-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 19)



10 CLEM (EI: 70 eV) 399 (M++Na), 377 (M++1)

2-(2-morfolinoetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 204)



15 CLEM (EI: 70 eV) 409 (M++1)

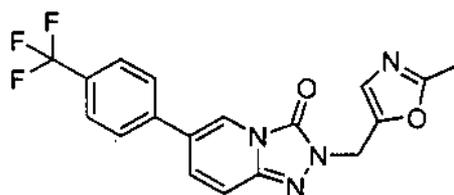
C. Preparación de compuestos de Fórmula I variando R¹, R², y R³

20 De manera similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1A anterior, pero opcionalmente sustituyendo otros ácidos borónicos o ésteres de pinacolato por ácido 4-trifluorometoxifenilborónico y/o sustituyendo otros reactivos R² halogenados, se pueden preparar otros compuestos de Fórmula I.

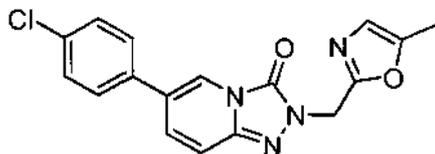
25 De manera similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 anterior, pero opcionalmente sustituyendo otros ácidos borónicos o ésteres de pinacolato por ácido 4-trifluorometoxifenilborónico y/o sustituyendo otros compuestos comerciales por 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol, se prepararon los siguientes Ejemplos 2-44.

Ejemplo 2

30 2-((2-metiloxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona(compuesto 197)

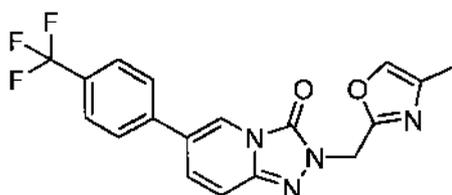


35 EM (IEN+) 375,0 (pico base, M+H); 771,1 (2M+Na⁺).

Ejemplo 3 (ejemplo comparativo)**6-(4-clorofenil)-2-((5-metiloxazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 195)**

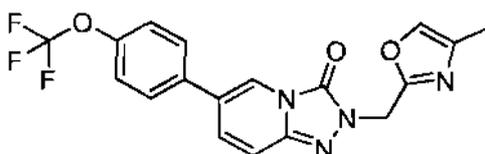
5

EM (IEN+) 341,0 (pico base, ^{35}Cl -M+H+); 343,0 (^{37}Cl -M+H+); 703,1 ($^{35}\text{Cl}_2$ -2M+Na+); 705,1 ($^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ -2M+Na+). RMN ^1H 7,91 (s, 1H); 7,44 (s, 4H); 7,38 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 5,28 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).

10 Ejemplo 4**2-((4-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 192)**

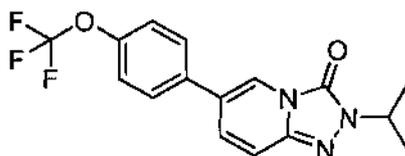
15

EM (IEN+) 375,0 (pico base, M+H); 771,2 (2M+Na+). RMN ^1H 8,02 (s, 1H); 7,73 (d, 2H); 7,63 (d, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,21 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 2,16 (s, 3H). RMN ^{19}F -63,18 (s).

20 Ejemplo 5**2-((4-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 191)**

25

EM (IEN+) 391,0 (pico base, M+H); 803,2 (2M+Na+). RMN ^1H 7,95 (s, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,36 (m, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,20 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 2,16 (s, 3H). RMN ^{19}F -58,36 (s)

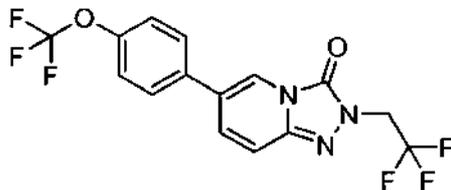
Ejemplo 6**30 2-isopropil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 190)**

35

EM (IEN+) 338,0 (pico base, M+H); 697,2 (2M+Na+).

Ejemplo 7

2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 189)



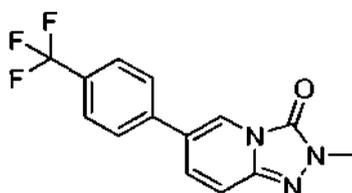
5

EM (IEN+) 378,0 (pico base, M+H⁺).

Ejemplo 8

10

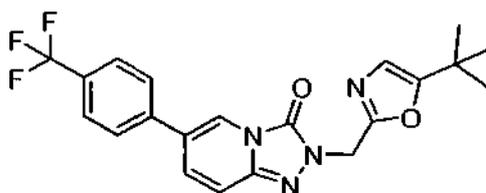
2-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 185)



15 EM (IEN+) 294,1 (pico base, M+H); 609,1 (2M+Na+).

Ejemplo 9

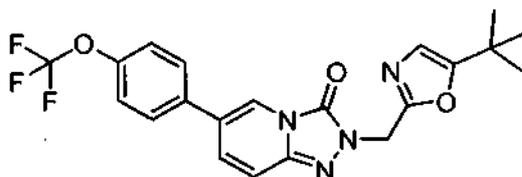
20 2-((5-terc-butiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 184)



25 EM (IEN+) 417,1 (pico base, M+H); 855,3 (2M+Na+).

Ejemplo 10

30 2-((5-terc-butiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 183)

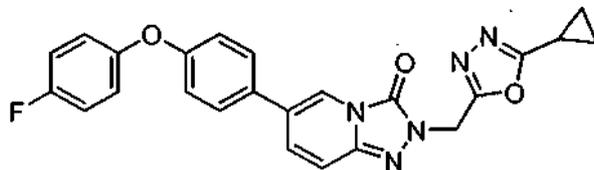


35 EM (IEN+) 433,1 (pico base, M+H); 887,3 (2M+Na+).

Ejemplo 11 (ejemplo comparativo)

2-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 182)

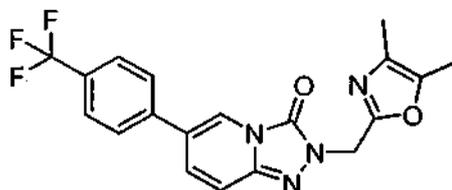
5



EM (IEN+) 444,1 (pico base, M+H); 909,3 (2M+Na+).

10 **Ejemplo 12**

2-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 22)

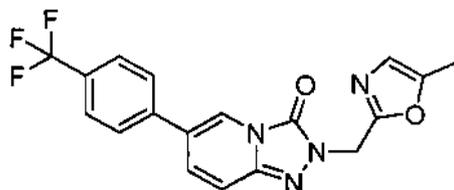


15

EM (IEN+) 389,1 (pico base, M+H); 799,2 (2M+Na+).

Ejemplo 13

20 2-((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 25)

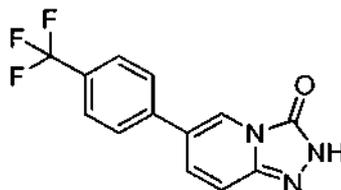


25 EM (IEN+) 375,0 (pico base, M+H); 771,1 (2M+Na+). 8,02 (s, 1H); 7,72 (d, 2H); 7,63 (d, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,21 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 5,30 (s, 2H); 2,30 (s, 3H). RMN¹⁹F -63,18 (s).

Ejemplo 14

30 6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 171)

30



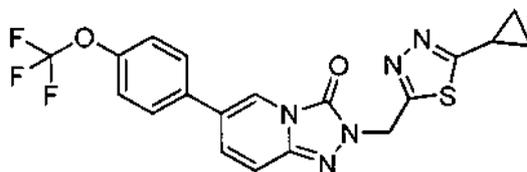
EM (IEN+) 280,0 (pico base, M+H); 581,1 (2M+Na+).

35

Ejemplo 15

2-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 170)

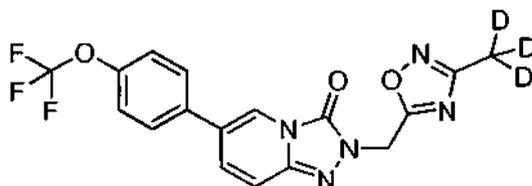
5



EM (IEN+) 434,0 (pico base, M+H); 889,1 (2M+Na+).

10 Ejemplo 16

2-((3-trideuterometil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 169)

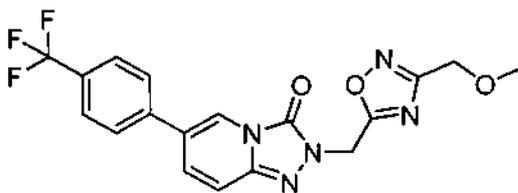


15

EM (IEN+) 395,0 (pico base, M+H); 811,1 (2M+Na+). RMN¹H 7,95 (dd, 1H) 7,54 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H) 5,43 (s, 2H). RMN¹⁹F -58,36 (s).

20 Ejemplo 17

2-((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 168)



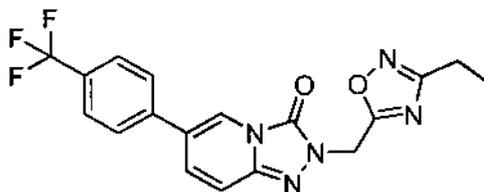
25

EM (IEN+) 405,4 (pico base, M+H); 427,4 (M+Na+); 832,2 (2M+Na+).

Ejemplo 18

30

2-((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 167)



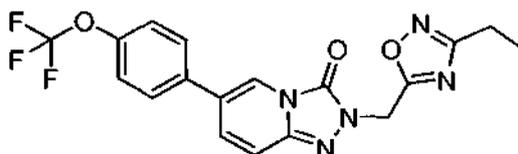
35

EM (IEN+) 389,5 (pico base, M+H); 411,4 (M+Na+); 800,2 (2M+Na+). RMN¹H 8,02 (s, 1H); 7,73 (d, 2H); 7,63 (d, 2H); 7,42 (dd, 1H); 7,22 (d, 1H); 5,44 (s, 2H); 2,77 (c, 2H); 1,31 (t, 3H). RMN¹⁹F -63,19 (s).

Ejemplo 19

5

2-((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 166)

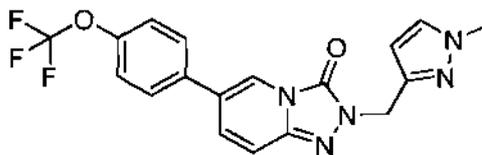


10

EM (IEN+) 406,0 (pico base, M+H); 428,0 (M+Na+); 833,1 (2M+Na+).

Ejemplo 20

15 2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 165)

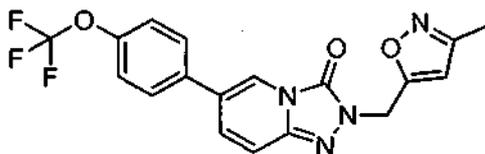


20

EM (IEN+) 390,1 (pico base, M+H+); 801,2 (2M+Na+).

Ejemplo 21

25 2-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 164)

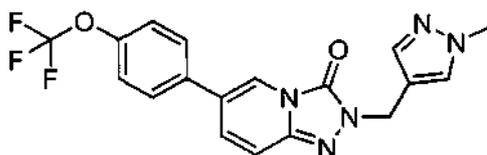


EM (IEN+) 391,0 (pico base, M+H); 413,0 (M+Na+); 803,1 (2M+Na+).

30

Ejemplo 22

2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 163)



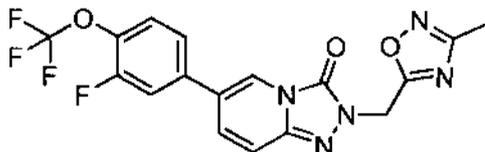
35

EM (IEN+) 390,1 (pico base, M+H); 801,2 (2M+Na+).

Ejemplo 23 (ejemplo comparativo)

6-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 155)

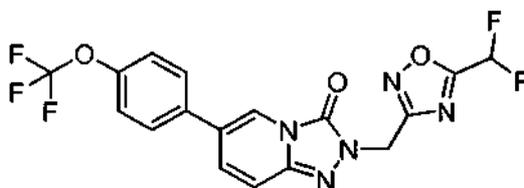
5



EM (IEN+) 410,0 (pico base, M+H); 432,0 (M+Na+); 841,0 (2M+Na+).

10 Ejemplo 24

2-((5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 154)



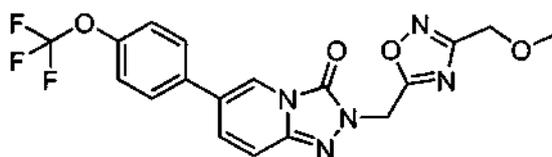
15

EM (IEN+) 428,0 (pico base, M+H); 450,0 (M+Na+); 877,1 (2M+Na+).

Ejemplo 25

20

2-((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 153)

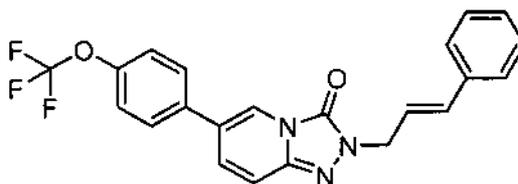


25

EM (IEN+) 422,0 (pico base, M+H); 444,0 (M+Na+); 865,1 (2M+Na+).

Ejemplo 26

30 2-cinamil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 151)



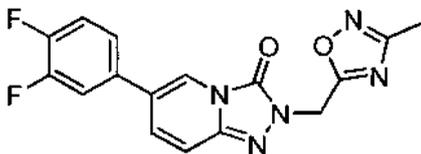
35

EM (IEN+) 412,0 (pico base, M+H); 434,0 (M+Na+); 845,2 (2M+Na+).

Ejemplo 27 (ejemplo comparativo)

6-(3,4-difluorofenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 150)

5

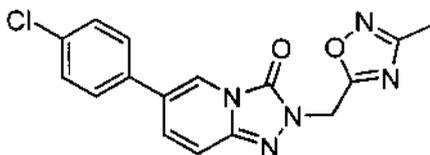


RMN¹H 7,93 (s, 1H); 7,40 - 7,20 (m, 5H); 5,43 (s, 2H); 2,40 (s, 3H). RMN ¹⁹F -136,20 - -136,41 (m, 1F); -137,86 - -138,02 (m, 1F).

10

Ejemplo 28 (ejemplo comparativo)

6-(4-clorofenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 149)

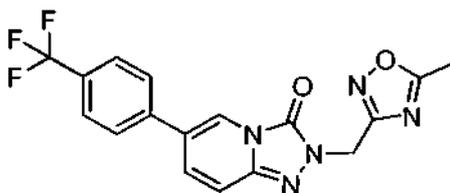


15

EM (IEN+) 342,0 (³⁵Cl-M+H+); 344,0 (³⁷Cl-M+H+); 364,0 (³⁵Cl-M+Na+); 365,9 (³⁷Cl-M+H+); 705,1 (³⁵Cl₂- 2M+Na+); 707,1 (³⁵Cl³⁷Cl-2M+Na+).

Ejemplo 29

2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 148)



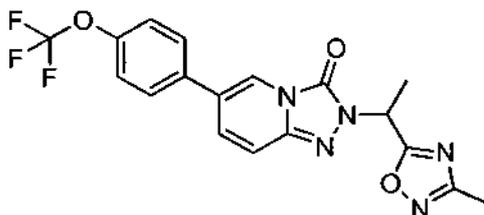
25

EM (IEN+) 376,0 (pico base, M+H); 773,1 (2M+Na+).

Ejemplo 30

30

2-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 147)

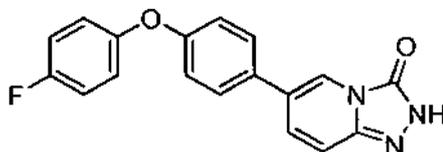


35

EM (IEN+) 406,1 (pico base, M+H); 428,0 (M+Na+); 833,1 (2M+Na+).

Ejemplo 31 (ejemplo comparativo)

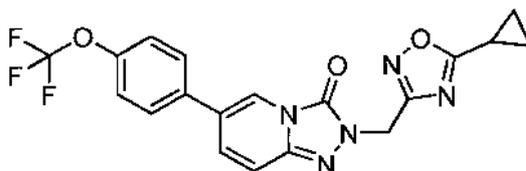
5 **6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 143)**



10 EM (IEN+) 322,0 (pico base, M+H); 665,1 (2M+Na+). RMN¹H 12,51 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,54 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,23 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,03 (d, 2H). RMN¹⁹F -119,84 (m).

Ejemplo 32

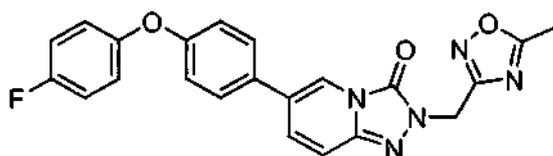
15 **2-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 142)**



20 RMN¹H 7,96 (s, 1H); 7,77 (d, 2H); 7,38 (d, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,20 (d, 1H); 5,27 (s, 2H); 2,19 (m, 1H); 1,22 (m, 4H).

Ejemplo 33 (ejemplo comparativo)

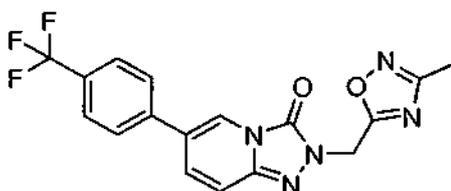
25 **6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 140)**



EM (IEN+) 418,1 (pico base, M+H+).

30 **Ejemplo 34**

2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 137)



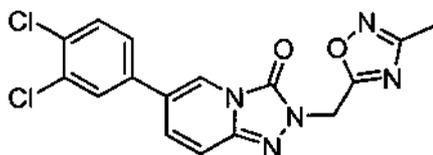
35

RMN¹H 8,02 (s, 1H); 7,74 (d, 2H); 7,63 (d, 2H); 7,42 (dd, 1H); 7,22 (d, 1H); 5,44 (s, 2H); 2,40 (s, 3H). RMN¹⁹F

-63,20 (s).

Ejemplo 35 (ejemplo comparativo)

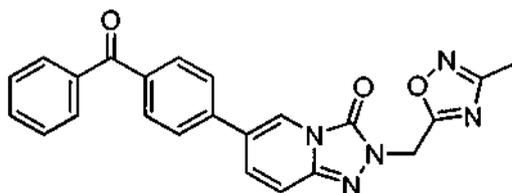
5 **6-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 134)**



10 EM (IEN+) 346,0 ($^{35}\text{Cl}_2\text{-M+H}^+$); 348,0 ($^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl-2M+Na}^+$); 773,0 ($^{35}\text{Cl}_4\text{-M+Na}^+$); 775,0 (pico base, $^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl-2M+Na}^+$); 776,9 ($^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2\text{-2M+Na}^+$).

Ejemplo 36 (ejemplo comparativo)

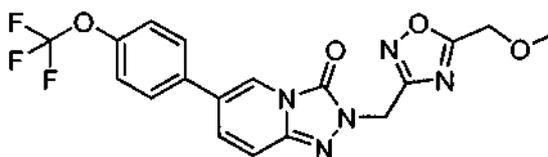
15 **6-(4-benzoilfenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 131)**



20 RMN¹H 8,05 (s, 1H); 7,87 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 7,70 - 7,60 (m, 3H); 7,60 - 7,48 (m, 3H); 7,22 (d, 1H); 5,44 (s, 2H); 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 37

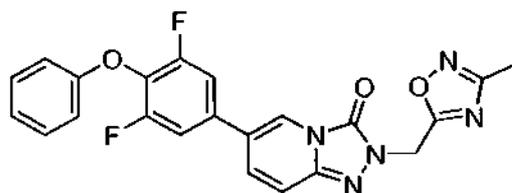
25 **2-((5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 128)**



EM (IEN+) 422,1 (pico base, M+H); 444,0 (M+Na+); 865,1 (2M+Na+).

30 **Ejemplo 38 (ejemplo comparativo)**

6-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 127)

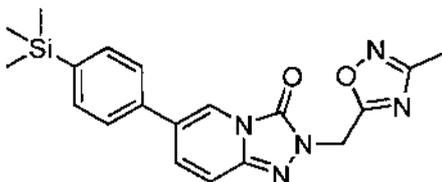


35 EM (IEN+) 436,1 (pico base, M+H); 458,0 (M+Na+); 893,1 (2M+Na+).

Ejemplo 39 (ejemplo comparativo)

2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trimetilsilil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 110)

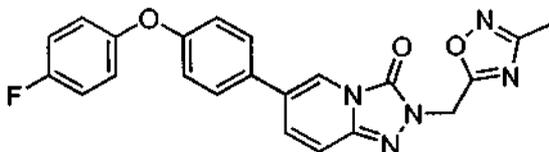
5



EM (IEN+) 380,1 (pico base, M+H); 402,1 (M+Na+); 781,2 (2M+Na+).

10 Ejemplo 40 (ejemplo comparativo)

6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 93)

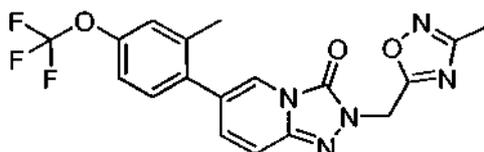


15

EM (IEN+) 418,1 (pico base, M+H); 440,1 (M+Na+); 857,2 (2M+Na+). RMN¹H 7,92 (s, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,08 - 7,00 (m, 6H); 5,43 (s, 2H); 2,40 (s, 2H). RMN¹⁹F -119,64 (m).

20 Ejemplo 41 (ejemplo comparativo)

2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 87)



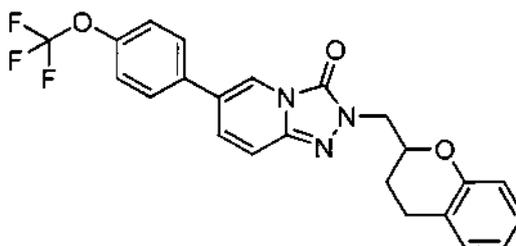
25

EM (IEN+) 406,2 (pico base, M+H+).

Ejemplo 42

30

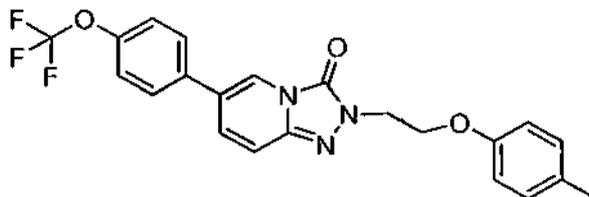
2-(croman-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 77)



35 EM (IEN+) 442,1 (pico base, M+H); 905,2 (2M+Na+).

Ejemplo 43

2-(2-(p-toliloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 75)

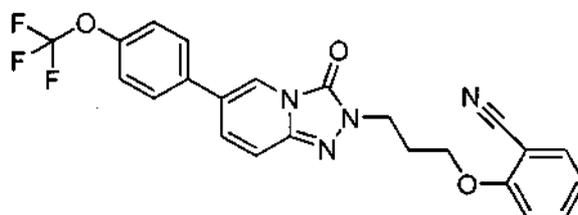


5

EM (IEN+) 430,1 (pico base, M+H); 452,0 (M+Na+); 881,2 (2M+Na+).

Ejemplo 44

2-(3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propoxi)benzonitrilo (compuesto 70)



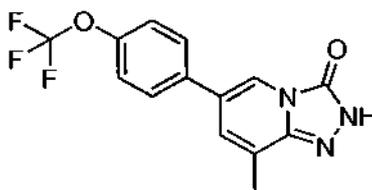
10

15 EM (IEN+) 455,1 (pico base, M+H); 931,2 (2M+Na+).

De manera similar, siguiendo los procedimientos anteriores, pero de manera opcional sustituyendo otros derivados de hidrazinopiridina por 5-bromo-2-hidrazinilpiridina, se prepararon los siguientes Ejemplos 45-47.

Ejemplo 45

8-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 196)

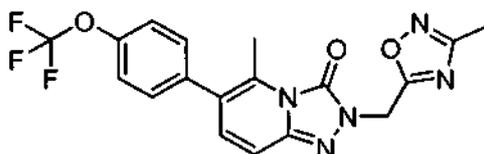


25

EM (IEN+) 310,0 (pico base, M+H); 332,0 (M+Na+); 641,1 (2M+Na+). RMN¹H 12,52 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,81 (d, 2H); 7,43 - 7,40 (m, 3H); 2,30 (s, 3H). RMN¹⁹F -57,28 (s).

Ejemplo 46

5-metil-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 188)

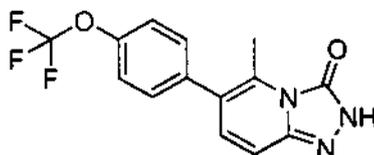


35

EM (IEN+) 406,1 (pico base, M+H); 428,0 (M+Na+); 833,2 (2M+Na+).

Ejemplo 47

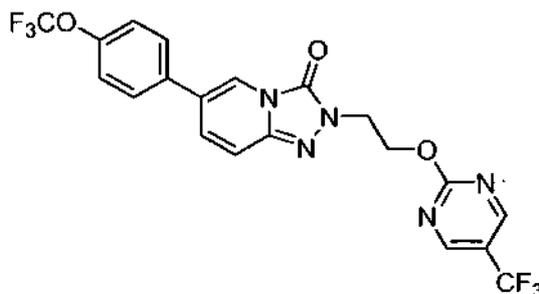
5 5- metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 187)



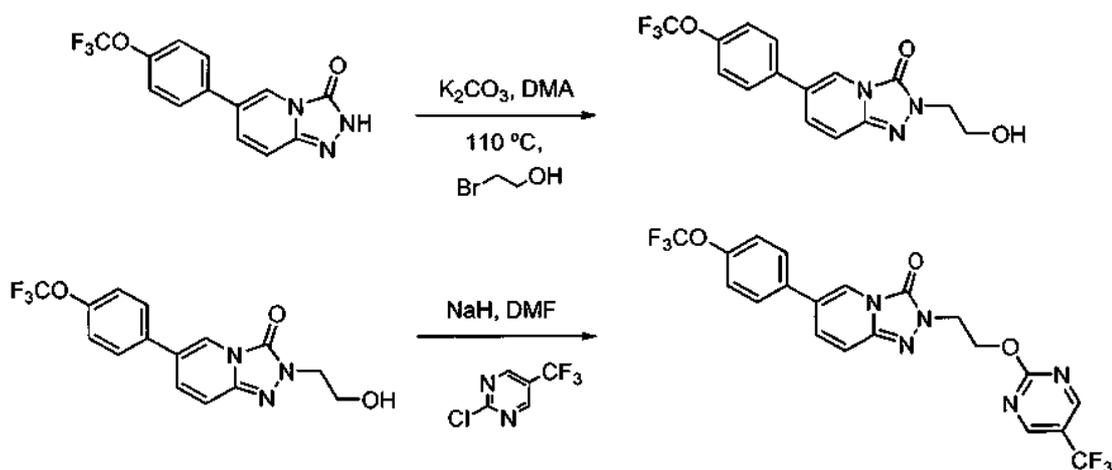
RMN¹H 12,36 (s, 1H); 7,49 - 7,42 (m, 4H); 7,03 - 6,98 (m, 2H); 2,62 (s, 3H). RMN¹⁹F -57,26 (s).

Ejemplo 48

15 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 180)



Etapa alternativa 2 - Adición del resto R²



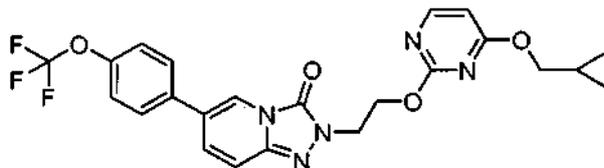
6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (825 mg) del Ejemplo 1 anterior se disolvió en DMA (10 ml), se añadieron 2-bromoetanol (1,0 g) y carbonato de potasio (235 mg). La mezcla se calentó durante la noche a 110 °C, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo / hexanos). 2-(2-hidroxietil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona se obtuvo como un sólido de color blanco (830 mg). m/z (IEN) = 340,0 (pico base, M+H); 701,1 (2M+Na+). 2-(2-hidroxietil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (50 mg) se disolvió en DMF seco y se añadió la suspensión de NaH (12 mg, 60 % en aceite), seguido rápidamente por 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (54 mg). La mezcla se concentró y se purificó en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo / hexanos para obtener el compuesto 180 como un sólido de color blanco (71 mg). m/z (IEN) = 486,1 (pico base, M+H); 508,1 (M+Na+); 993,2 (2M+Na+). RMN¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz) 8,75 (s, 2H); 7,98 (d, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,40 - 7,30 (m, 3H); 7,18 (d, 1H); 4,90

(t, 2H); 4,49 (t, 2H). RMN^{19}F (δ , CDCl_3 , 376 MHz) -58,36 (s, 1F); -61,99 (s, 1F).

De manera similar, siguiendo los procedimientos anteriores, pero sustituyendo de manera opcional otros reactivos electrófilos por 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina, y otros bromoalcoholes por 2-bromoetanol, se prepararon los siguientes **Ejemplos 49-71**.

Ejemplo 49

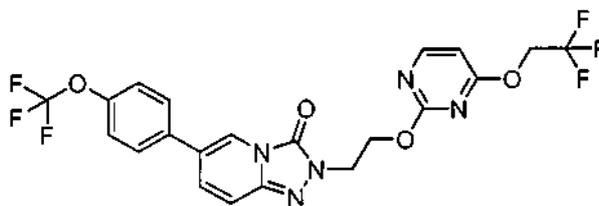
2-(2-(4-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 179)



EM (IEN+) 488,1 (pico base, M+H); 997,3 (2M+Na+).

Ejemplo 50

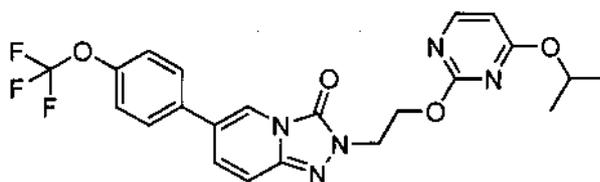
2-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 178)



EM (IEN+) 516,1 (pico base, M+H); 538,1 (M+Na+); 1053,2 (2M+Na+).

Ejemplo 51

2-(2-(4-(isopropoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 177)

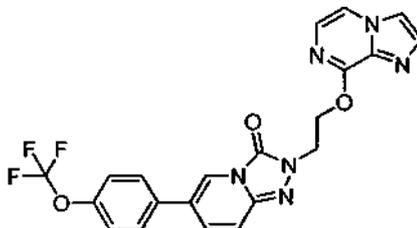


EM (IEN+) 476,1 (pico base, M+H); 973,3 (2M+Na+).

Ejemplo 52

2-(2-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 174)

5

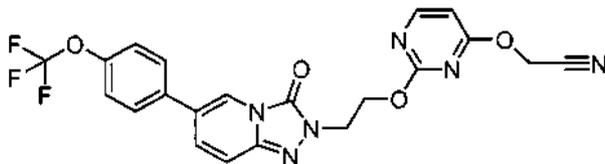


EM (IEN+) 457,1 (pico base, M+H); 935,2 (2M+Na+).

10 **Ejemplo 53**

2-(2-(2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etilo)oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etoxi)pirimidin-4-iloxi)acetonitrilo (compuesto 160)

15

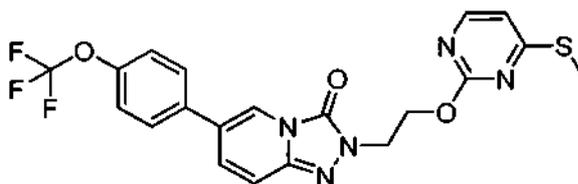


EM (IEN+) 473,1 (pico base, M+H); 495,0 (M+Na+); 967,2 (2M+Na+).

20 **Ejemplo 54**

2-(2-(4-(metiltio)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 159)

25

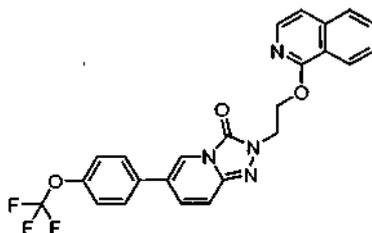


EM (IEN+) 464,0 (pico base, M+H); 949,1 (2M+Na+). RMN ¹H 8,11 (d, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,38 - 7,28 (m, 3H); 7,19 (d, 1H); 6,81 (d, 1H); 4,82 (t, 2H); 4,66 (t, 2H).

30 **Ejemplo 55**

2-(2-(isoquinolin-1-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 141)

35

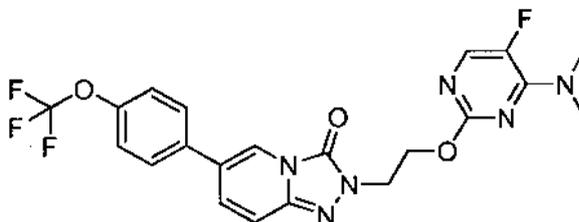


EM (IEN+) 467,1 (pico base, M+H); 489,0 (M+Na+); 955,2 (2M+Na+). RMN ¹H 8,22 (d, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,65 (d, 2H); 7,61 (t, 1H); 7,51 (d, 2H); 7,32 - 7,27 (m, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 4,91 (t, 2H); 4,55 (t, 2H). RMN ¹⁹F -58,39 (s).

Ejemplo 56

2-(2-(4-(dimetilamino)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 126)

5

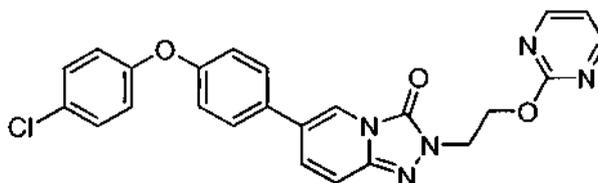


EM (IEN+) 479,1 (pico base, M+H); 979,2 (2M+Na+). RMN¹H 7,92 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,34 (dd, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,19 (d, 2H); 4,69 (t, 2H); 4,43 (t, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,20 (s, 3H). RMN¹⁹F -58,36 (s, 3F), -158,51 (s a, 1F).

10

Ejemplo 57 (ejemplo comparativo)

6-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 120)



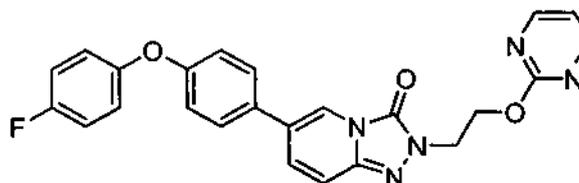
15

EM (IEN+) 460,1 (pico base, ³⁵Cl-M+H+); 462,0 (³⁷Cl-M+H+); 941,1 (³⁵Cl₂-2M+Na+).

Ejemplo 58 (ejemplo comparativo)

20

6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 122)



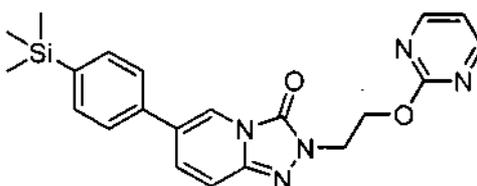
25

EM (IEN+) 444,0 (pico base, M+H); 908,9 (2M+Na+).

Ejemplo 59 (ejemplo comparativo)

2-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trimetilsilil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 123)

30



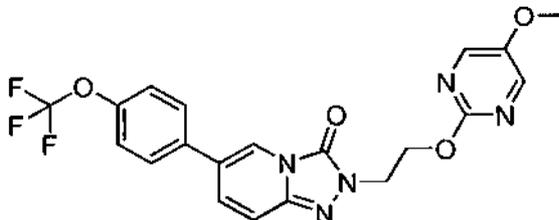
EM (IEN+) 406,0 (pico base, M+H); 832,9 (2M+Na+). RMN¹H 8,50 (d, 2H); 7,99 (s, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,39 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 6,96 (t, 1H); 4,81 (t, 2H); 4,47 (t, 2H); 0,29 (s, 9H).

35

Ejemplo 60

2-(2-(5-metoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 116)

5

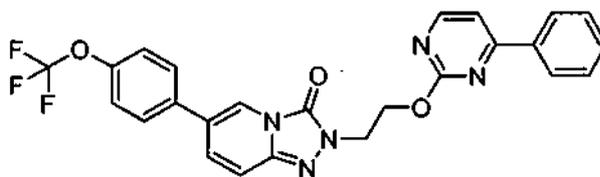


EM (IEN+) 448,1 (pico base, M+H); 917,1 (2M+Na+).

Ejemplo 61

2-(2-(4-fenilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 115)

10



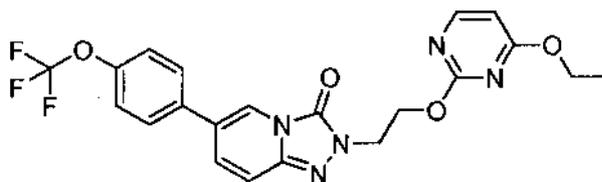
15

EM (IEN+) 494,1 (pico base, M+H); 1009,2 (2M+Na+).

Ejemplo 62

20

2-(2-(4-etoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 106)



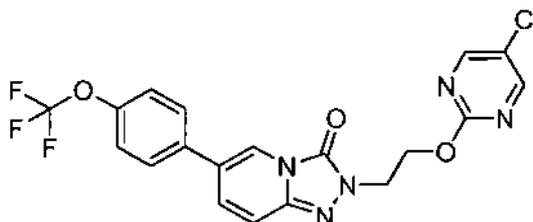
25

EM (IEN+) 462,1 (pico base, M+H); 945,2 (2M+Na+).

Ejemplo 63

2-(2-(5-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 92)

30

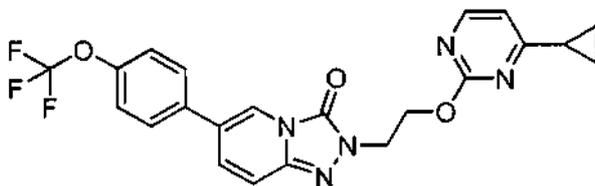


35 EM (IEN+) 452,0 (pico base, ³⁵Cl-M+H+); 454,0 (³⁷Cl-M+H+); 925,0 (³⁵Cl₂-2M+Na+).

Ejemplo 64

2-(2-(4-ciclopropilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 90)

5



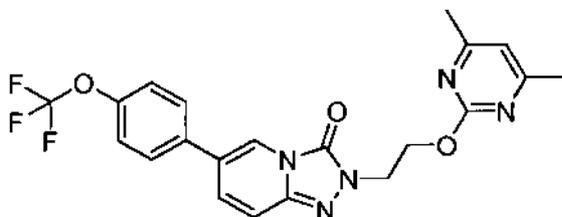
EM (IEN+) 458,1 (pico base, M+H); 937,2 (2M+Na+). RMN ¹H 8,25 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,52 (d, 2H); 7,34 - 7,29 (m, 3H); 7,17 (d, 1H); 6,81 (d, 1H); 4,75 (t, 2H); 4,43 (t, 2H); 1,97 (m, 1H); 1,18 (m, 2H); 1,08 (m, 2H). RMN ¹⁹F -58,36 (s)

10

Ejemplo 65

2-(2-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 88)

15

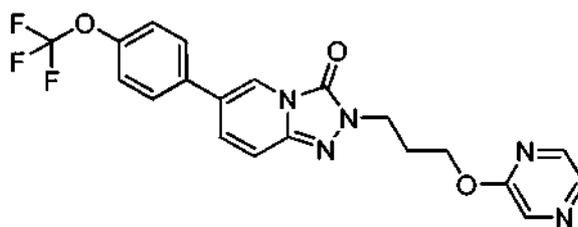


EM (IEN+) 446,1 (pico base, M+H); 913,2 (2M+Na+).

Ejemplo 66

2-(3-(pirazin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 85)

25

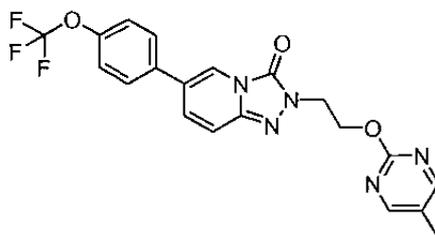


EM (IEN+) 418,0 (pico base, M+H); 440,0 (M+Na+). RMN ¹H 8,22 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,39 - 7,24 (m, 3H); 7,19 (d, 1H); 4,77 (t, 2H); 4,44 (t, 2H); 2,39 (quintuplete, 1H). RMN ¹⁹F -58,36 (s).

30

Ejemplo 67

2-(2-(5-metilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 82)

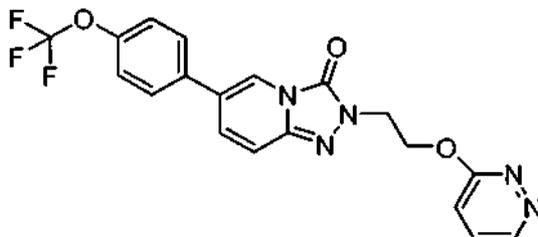


EM (IEN+) 432,1 (pico base, M+H); 885,2 (2M+Na+).

Ejemplo 68

5

2-(2-(piridazin-3-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 81)

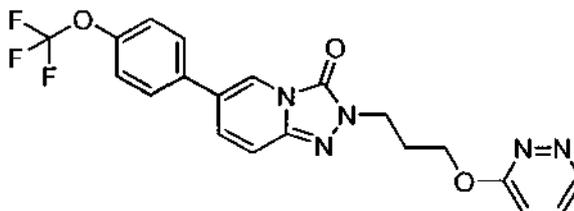


10 EM (IEN+) 418,0 (pico base, M+H); 857,1 (2M+Na+).

Ejemplo 69

15

2-(3-(piridazin-3-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 79)



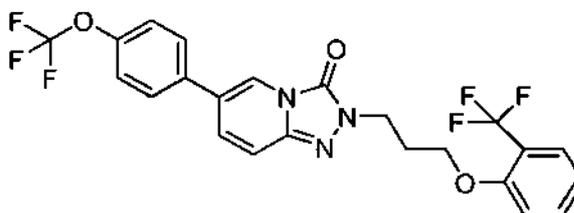
EM (IEN+) 432,1 (pico base, M+H); 885,2 (2M+Na+). RMN¹H 8,82 (d, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,38 (d, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,18 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 4,61 (t, 2H); 4,25 (t, 2H); 2,41 (quintuplete, 1H).

20

Ejemplo 70

6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 71)

25



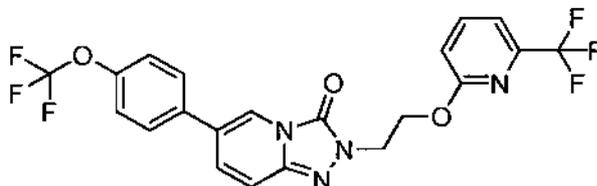
EM (IEN+) 499,1 (pico base, M+H); 1019,2 (2M+Na+). RMN¹H 8,28 (dd, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,86 (dd, 2H); 7,57 (d, 2H); 7,36 - 7,30 (m, 3H); 7,20 (d, 1H); 6,96 (dd, 1H); 4,53 (t, 2H); 4,24 (t, 2H); 2,39 (quintuplete, 1H). RMN¹⁹F -58,36 (s, 1F), -64,37 (s, 1F).

30

Ejemplo 71

6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(6-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 72)

5



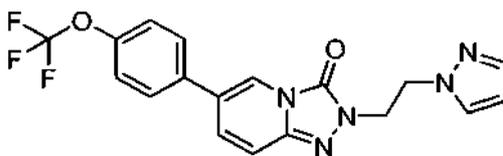
EM (IEN+) 485,0 (pico base, M+H); 991,1 (2M+Na⁺).

10 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se prepararon los siguientes Ejemplos 72-88.

Ejemplo 72

2-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 35)

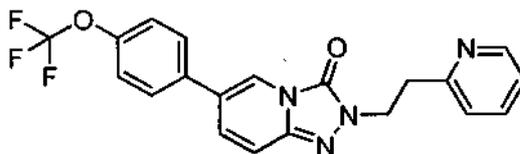
15



C₁₈H₁₄F₃N₅O₂, m/z (IEN) = 390,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 73

2-(2-(piridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 36)

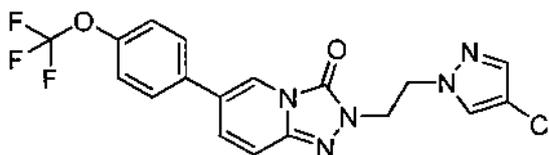


25

C₂₀H₁₅F₃N₄O₂, m/z (IEN) = 401,0 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, d₆-DMSO, 400 MHz) 8,40-8,46 (m, 1H), 8,09 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 1,6, 8,8 Hz, 2H), 7,66 (dt, J = 2,0, 6,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6, 9,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 0,8, 9,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 4,28 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

Ejemplo 74

2-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 41)



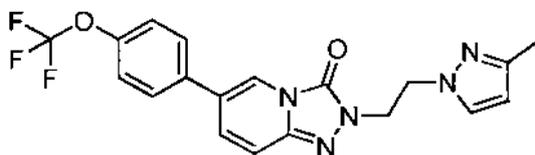
35

C₁₈H₁₃ClF₃N₅O₂, m/z (IEN) = 424,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 75

2-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 42)

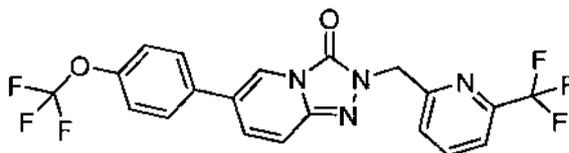
5



$C_{19}H_{16}F_3N_5O_2$, m/z (IEN) = 404,1 [M + H]⁺.

10 **Ejemplo 76**

6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 62)



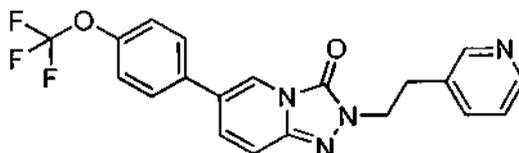
15

$C_{20}H_{12}F_6N_4O_2$, m/z (IEN) = 455,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 77

20

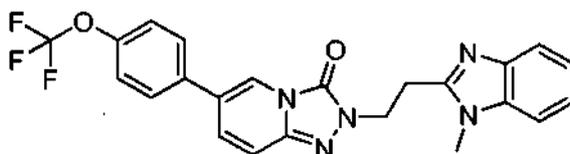
2-(2-(piridin-3-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 73)



25 $C_{20}H_{15}F_3N_4O_2$, m/z (IEN) = 401,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 78

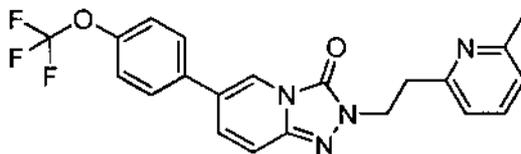
30 2-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 97)



35

$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$, m/z (IEN) = 454,1 [M + H]⁺.

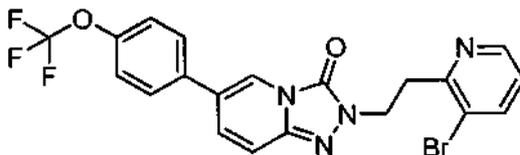
Usando el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, se prepararon los siguientes **Ejemplos 79-89**.

Ejemplo 79**2-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 48)**

5

$C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$, m/z (IEN) = 415,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ , d₆-DMSO, 400 MHz) 8,11 (s, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,2, 10,0 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H).

10

Ejemplo 80**2-(2-(3-bromopiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 56)**

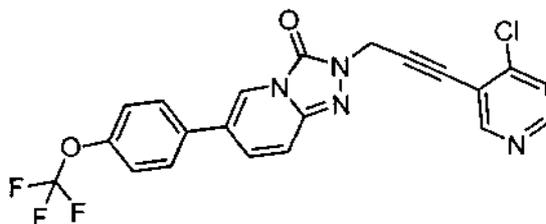
15

$C_{20}H_{14}BrF_3N_4O_2$, m/z (IEN) = 481,0 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ , d₆-DMSO, 400 MHz) 8,47 (dd, J = 1,2, 4,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 4,0, 7,6 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

20

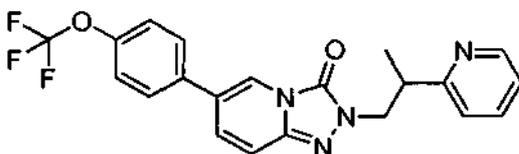
Ejemplo 81**2-(3-(4-cloropiridin-3-il)prop-2-inil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 68)**

25



$C_{21}H_{12}ClF_3N_4O_2$, m/z (IEN) = 445,0 [M + H]⁺.

30

Ejemplo 82**2-(2-(piridin-2-il)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 102)**

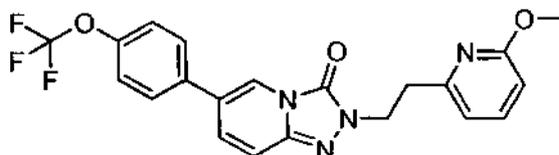
35

$C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$, m/z (IEN) = 415,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, d₆-DMSO, 400 MHz) 8,49-8,51 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (dt, J = 2,0, 8,8 Hz, 2H), 7,67 (ddd, J = 2,0, 9,2, 17,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 0,8, 9,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 2H), 3,50 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

5

Ejemplo 83

2-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 103)



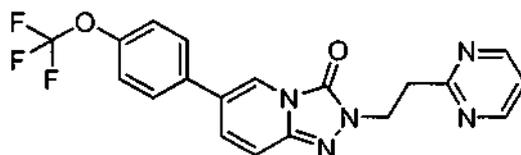
10

$C_{21}H_{17}F_3N_4O_3$, m/z (IEN) = 431,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, d₆-DMSO, 400 MHz) 8,09 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6, 9,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,6, 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,14 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

15

Ejemplo 84

2-(2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 111)



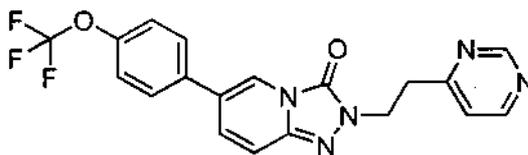
20

$C_{19}H_{14}F_3N_5O_2$, m/z (IEN) = 402,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 85

25

2-(2-(pirimidin-4-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 113)



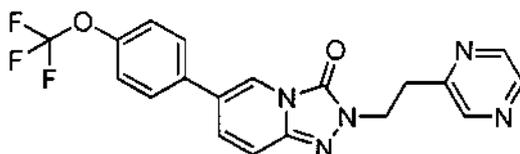
30

$C_{19}H_{14}F_3N_5O_2$, m/z (IEN) = 402,0 [M + H]⁺.

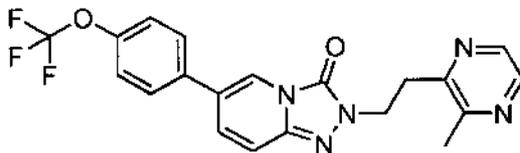
Ejemplo 86

2-(2-(pirazin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 114)

35



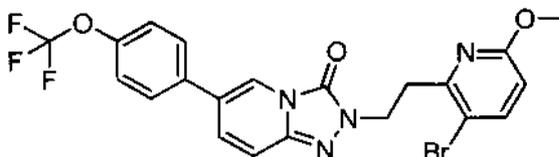
$C_{19}H_{14}F_3N_5O_2$, m/z (IEN) = 402,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 87**2-(2-(3-metilpirazin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 117)**

5

 $C_{20}H_{16}F_3N_5O_2$, m/z (IEN) = 416,1 [M + H]⁺.**Ejemplo 88**

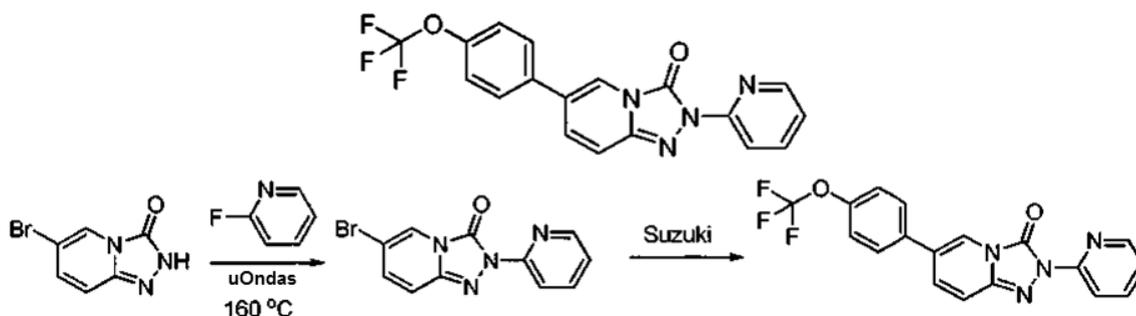
10

2-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 118)

15

 $C_{21}H_{16}BrF_3N_4O_3$, m/z (IEN) = 509,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, d₆-DMSO, 400 MHz) 8,10 (s, 1H), 7,80-7,85 (m, 3H), 7,60 (dd, $J = 2,0, 9,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,26-3,30 (m, 2H).

20

Ejemplo 89**2-(piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 34)**

25

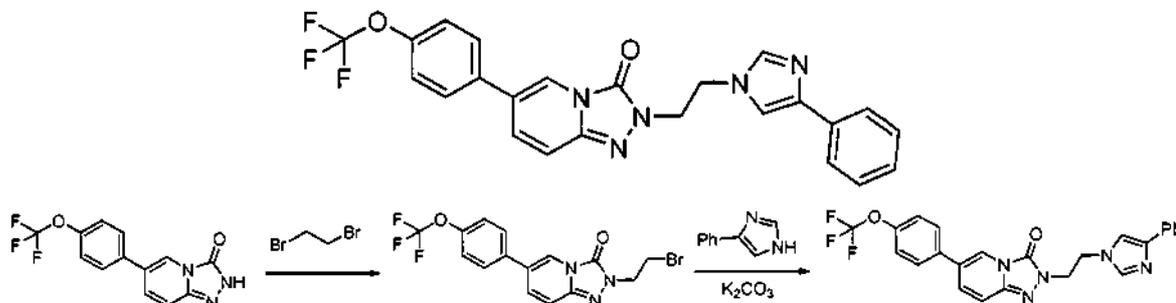
Una mezcla de 6-bromo-2-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (100 mg, 0,467 mmol), K_2CO_3 (129 mg, 0,94 mmol), y 2-fluoropiridina (1 ml) se introdujo en un vial para microondas cerrado herméticamente y se calentó a 160 °C en un reactor de microondas durante 90 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó con agua/EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera. La combinación de capas orgánicas se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ($R_f = 0,23$, 1:2 hexanos:EtOAc) para dar 70 mg (51 %) de 6-bromo-2-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona, que se utilizó directamente en la siguiente reacción ($M + 1 = 292,1$). El compuesto 34 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, sin embargo, la reacción se llevó a cabo en 24 horas (28 %). $C_{18}H_{11}F_3N_4O_2$, m/z (IEN) = 373,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, d₆-DMSO, 400 MHz) 8,54-8,57 (m, 1H), 8,22 (t, $J = 1,2$ Hz, 2H), 7,98-8,07 (m, 2H), 7,88 (dt, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 2H), 7,72 (dd, $J = 2,0, 9,6$ Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 1H)

35

Ejemplo 90

2-(2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 45)

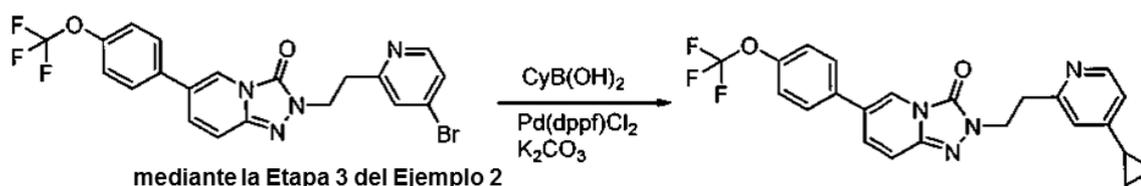
5



6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 1, 500 mg, 1,69 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF y se añadió 1,2-dibromoetano (1,0 ml, 11,8 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua/EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (R_f = 0,46, 1:1 hexanos:EtOAc) para dar 2-(2-bromoetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona. A una solución de 2-(2-bromoetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (50 mg, 0,124 mmol) en 1 ml de DMF se añadió K₂CO₃ (51 mg, 0,372 mmol) y 4-fenil-1H-imidazol (36 mg, 0,249 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 24-72 horas hasta que el MP se consumió. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase invertida para dar como resultado el compuesto 100 (24 mg, 41 %). GS-490257. C₂₄H₁₈F₃N₅O₂, m/z (IEN) = 466,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 91

2-(2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 57)



25

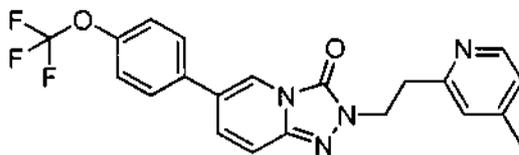
Una mezcla de 2-(2-(4-bromopiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 1, 40 mg, 0,084 mmol), ácido ciclopropilborónico (22 mg, 0,25 mmol), dppf(Pd)Cl₂ (9,0 mg, 0,013 mmol), carbonato potásico (46 mg, 0,33 mmol) en dioxano desgasificado (1 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC en fase invertida para dar como resultado el compuesto 57 en forma de un polvo de color blanco (30 mg, rendimiento del 81 %). C₂₃H₁₉F₃N₄O₂, m/z (IEN) = 441,1 [M + H]⁺.

35

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, se prepararon los siguientes Ejemplos 92-94.

Ejemplo 92

2-(2-(4-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 58)



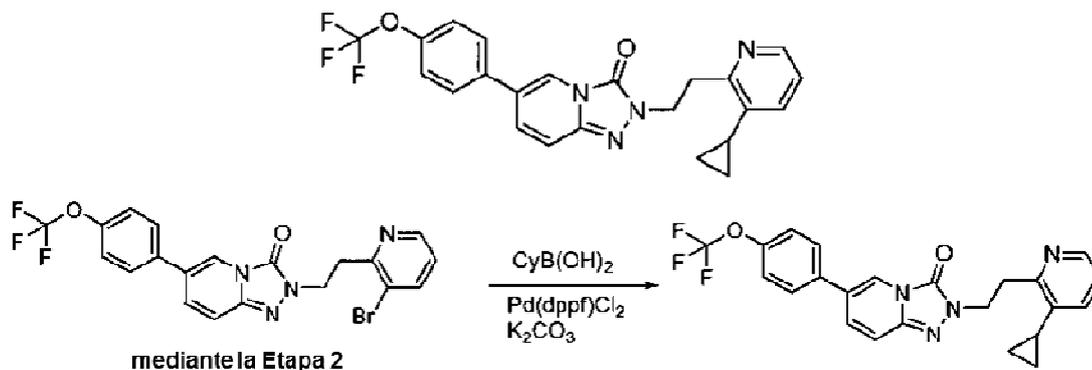
5

Se usó el ácido metil borónico en lugar del ácido ciclopropilborónico. $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$, m/z (IEN) = 415,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 93

10

2-(2-(3-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 60)



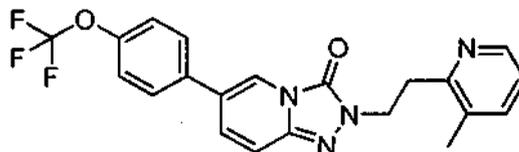
15

$C_{23}H_{19}F_3N_4O_2 \cdot HCO_2H$, m/z (IEN) = 441,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, d₆-DMSO, 400 MHz) 8,27-8,30 (m, 1H), 8,25 (s, 1H, sal de formiato), 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 1,6, 10,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,93-1,98 (m, 1H), 0,87-0,92 (m, 2H), 0,60-0,63 (m, 2H).

20

Ejemplo 94

2-(2-(3-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 61)



25

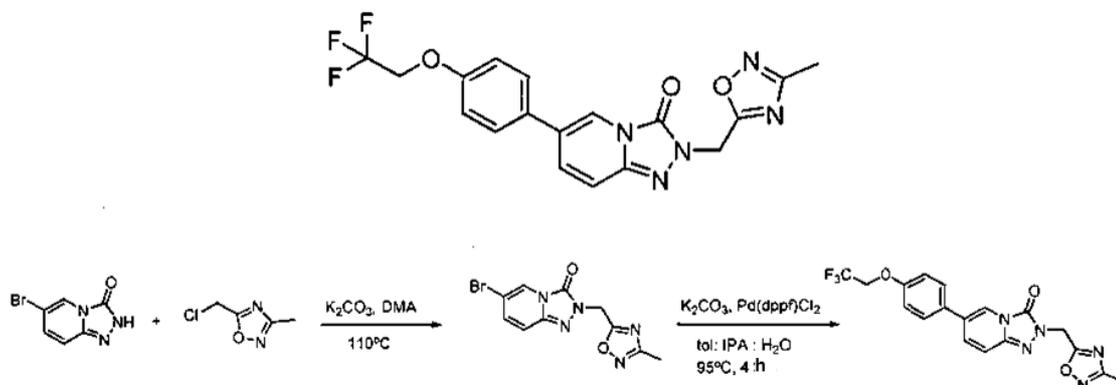
Se usó el ácido metil borónico en lugar del ácido ciclopropilborónico. $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2 \cdot HCO_2H$, m/z (IEN) = 415,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (δ, d₆-DMSO, 400 MHz) 8,40 (s, 1H, sal de formiato), 8,31 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

30

Ejemplo 95 (ejemplo comparativo)

2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 83)

5



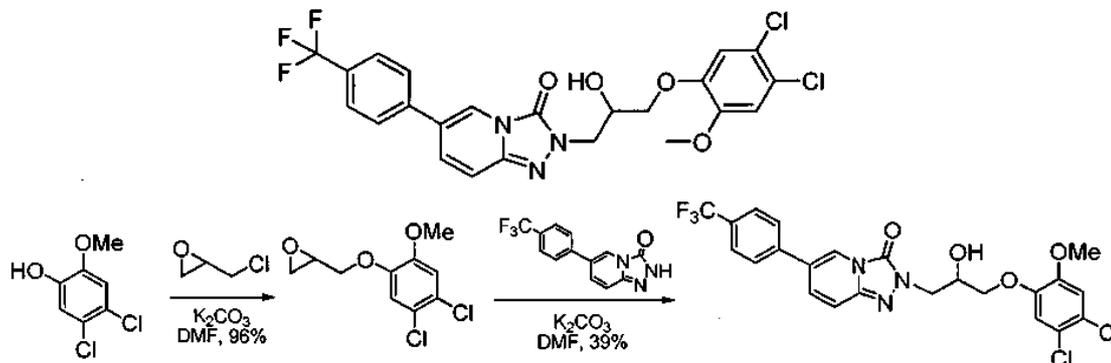
Este compuesto se sintetizó usando las mismas condiciones experimentales que en el Ejemplo 1, pero se invirtieron el orden de las etapas. Como consecuencia de la triazolona que ya ha experimentado alquilación, la posterior reacción de Suzuki se produce mucho más rápidamente. $C_{18}H_{14}F_3N_5O_3$, m/z (IEN) = 406,0 [M + H]⁺.

10

Ejemplo 96

2-(3-(4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxiopropil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 198)

15



4,5-dicloro-2-metoxifenol (200,0 mg, 1,036 mmol), epiclorohidrina (958,6 mg, 10,36 mmol, 10 equiv.) y K_2CO_3 (1,43 g, 10,36 mmol, 10 equiv.) se introdujeron en un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió al matraz DMF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas. A la mezcla se añadió agua (30 ml). Y a continuación el conjunto se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto (2-((4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)metil)oxirano, 248,7 mg, 0,998 mmol, 96,4 %) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (47,2 mg, 0,169 mmol), 2-((4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)metil)oxirano (50,5 mg, 0,2028 mmol, 1,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (46,8 mg, 0,339 mmol, 2,0 equiv.) se introdujeron en un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió al matraz DMF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se inyectó a una columna HPLC preparativa para obtener el compuesto 198 como un aceite incoloro (24,3 mg, 0,0460 mmol, 27,2 %). CLEM (EI: 70 eV) 552 (M++2+Na), 551 (M++1+Na), 550 (M++Na), 530 (M++2), 529 (M++1), 528 (M⁺).

20

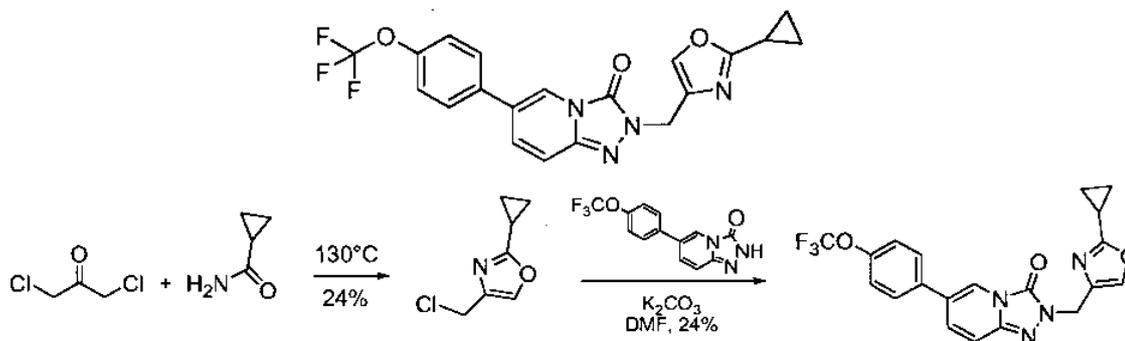
25

30

Ejemplo 97

2-((2-ciclopropiloxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 181)

5

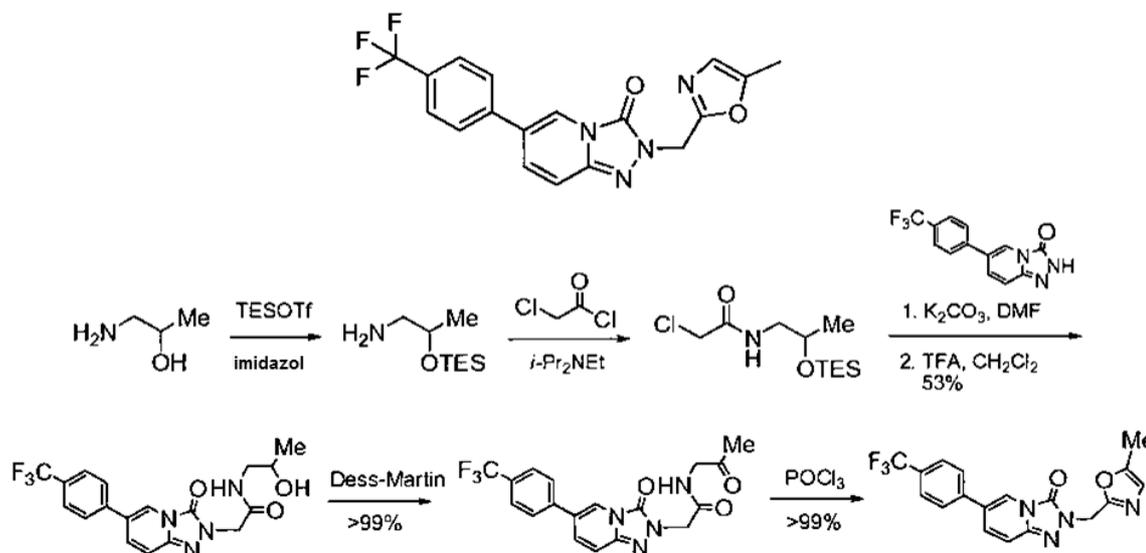


Dicloroacetona (1,0 g, 7,876 mmol) y acetamida (670,2 mg, 7,876 mmol, 1 equiv.) se introdujeron en un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla se calentó a 130 °C durante 1 h. La mezcla se disolvió en DMF y se cargó en una columna de cromatografía en gel de sílice (SiO₂ = 25 g, AcOEt:hexano = 1:3) para purificación. La cromatografía proporcionará el oxazol deseado como un aceite incoloro (4-(clorometil)-2-ciclopropiloxazol, 297,9 mg, 1,890 mmol, 24,0 %). 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (50,0 mg, 0,169 mmol), 4-(clorometil)-2-ciclopropiloxazol (40,0 mg, 0,2535 mmol, 1,5 equiv.), K₂CO₃ (46,7 mg, 0,338 mmol, 2 equiv.) y NaI (25,3 mg, 0,169 mmol, 1,0 equiv.) se introdujeron en un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un trozo de algodón y a continuación se inyectó en una columna de HPLC preparativa. La purificación proporcionó el compuesto 194 como cristales incoloros (17,2 mg, 0,0413 mmol, 24,4 %). CLEM (EI: 70 eV) 417 (M++1)

Ejemplo 98

20

2-((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 172)



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, 1-metil-2-aminoetanol (500,0 mg, 6,66 mmol) e imidazol (498,8 mg, 7,326 mmol, 1,1 equiv.) se disolvieron en THF (3 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y a continuación se añadió TESOTf (1,76 g, 6,66 mmol, 1,0 equiv.) se añadió a la misma temperatura. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió agua (30 ml) a la mezcla, y el conjunto se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera (30 ml) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el aminoalcohol O-sililado como un aceite incoloro (2-(trietilsililoxi)propan-1-amina, 2,34 g). El producto obtenido se utilizó inmediatamente en la etapa posterior.

2-(Trietilsililoxi)propan-1-amina (6,66 mmol) e *i*-Pr₂NEt (2,58 g, 19,98 mmol, 3,0 equiv.) se disolvieron en CH₂Cl₂ (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se añadió a la mezcla una solución de cloruro de cloroacetilo (1,5 g, 13,32 mmol, 2,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min, se añadió agua (30 ml) a la mezcla, y el conjunto se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera (30 ml) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto crudo en forma de un aceite de color marrón (8,39 g). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ = 80 g, EtOAc/hexano = 1:7 a 1:3, *R_f* = 0,35). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron en un evaporador rotatorio para obtener el producto deseado como un aceite de color marrón claro (2-cloro-N-(2-(trietilsililoxi)propil)acetamida, 859,4 mg).

6-(4-(Trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (99,0 mg, 0,355 mmol) y K₂CO₃ (98,1 mg, 0,71 mmol, 2,0 equiv.) se introdujeron en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se añadió a la mezcla una solución de 2-cloro-N-(2-(trietilsililoxi)propil)acetamida (94,4 mg, 0,355 mmol, 1,0 equiv) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación a 80 °C durante 1 h. A la mezcla se añadió agua (30 ml) y el conjunto se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera (30 ml) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto crudo en forma de un aceite y un sólido de color marrón (252,0 mg). A continuación, el producto bruto se trató con TFA (0,5 ml) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente y el reactivo se eliminaron a presión reducida. A la mezcla obtenida se añadió CH₂Cl₂ (5 ml) para formar una suspensión. La suspensión se filtró a través de un papel de filtro de vidrio. Los cristales del filtro se recogieron (N-(2-hidroxi-propil)-2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)acetamida, polvo de color marrón claro, 73,6 mg, 0,187 mmol, 52,6 %). CLEM (EI: 70 eV) 417 (M++Na), 395 (M++1).

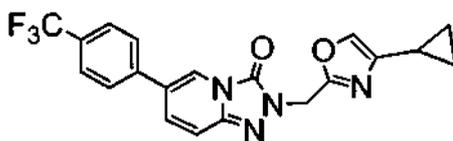
N-(2-hidroxi-propil)-2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)acetamida (30,0 mg, 0,0761 mmol) se trató con peryodinano de Dess-Martin (64,6 mg, 0,1522 mmol, 2,0 equiv.) en THF (2 ml) a temperatura ambiente en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Después de agitar durante 1 h, se añadió agua (30 ml), y el conjunto se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (30 ml), solución saturada acuosa de NaHCO₃ (30 ml) y salmuera (30 ml) sucesivamente. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto deseado como cristales incoloros (2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)-N-(2-oxopropil)acetamida, 30,3 mg, 0,077 mmol, >99 %). CLEM (EI: 70 eV) 415 (M++Na), 393 (M++1).

2-(3-Oxo-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)-N-(2-oxopropil)acetamida se disolvió en POCl₃ (3 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla se calentó a 70-90 °C durante 2 h y a continuación a 100 °C durante 15 h. Tras eliminar el POCl₃ a presión reducida, el residuo obtenido se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml). El conjunto se extrajo con EtOAc (30 ml X 3). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera (30 ml) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto 172 en forma de cristales de color rosa, 30,3 mg, 0,0756 mmol, >99 %). CLEM (EI: 70 eV) 397 (M++Na), 375 (M++1).

Los siguientes Ejemplos 99-101 se prepararon usando los procedimientos descritos en el presente documento.

Ejemplo 99

2-((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 194)

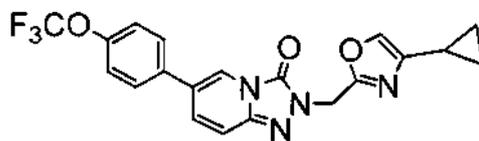


CLEM (EI: 70 eV) 423 (M++Na), 401 (M++1).

Ejemplo 100

2-((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 193)

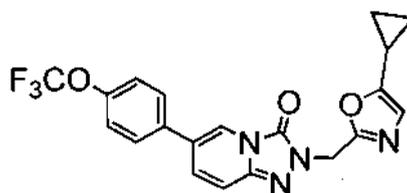
5



CLEM (EI: 70 eV) 440 (M++Na), 417 (M++1).

10 **Ejemplo 101**

2-((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 199)



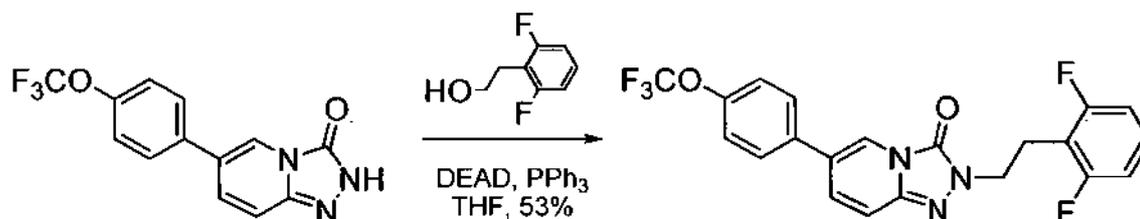
15

CLEM (EI: 70 eV) 440 (M++Na), 417 (M++1).

20 **Ejemplo 102**

(2-(2,6-difluorofenil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 63)

20



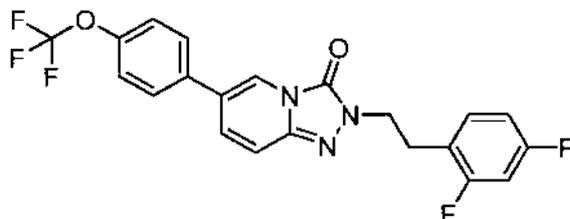
25

6-(4-(Trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (50,0 mg, 0,169 mmol), 2-(2,6-difluorofenil)etanol (40,1 mg, 0,2535 mmol, 1,5 equiv) y PPh₃ (66,5 mg, 0,2535 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en THF (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Esta mezcla se trató con azodicarboxilato de dietilo (solución en tolueno al 40 %, $d = 0,956$, 0,12 ml, 0,2535 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 h, la mezcla se cargó directamente en una columna HPLC preparativa. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto 63 como cristales incoloros (38,6 mg, 0,0887 mmol, 52,5 %). CLEM (EI: 70 eV) 458 (M++Na), 436 (M++1). FTIR (ATR) 1701 (O=C).

30

Ejemplo 103

2-(2,4-difluorofenil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 78)



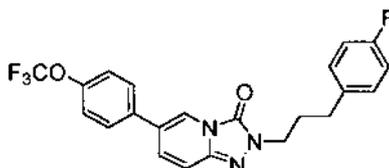
5

CLEM (EI: 70 eV) 436 (M++1), 458 (M++Na). FTIR (ATR) 1717 (C=O).

Ejemplo 104

10

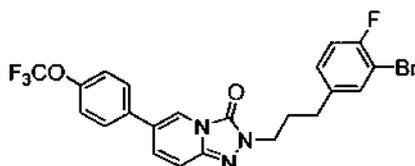
2-(3-(4-fluorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 76)



15 CLEM (EI: 70 eV) 431 (M++1), 453 (M++Na). FTIR (ATR) 1713 (C=O).

Ejemplo 105

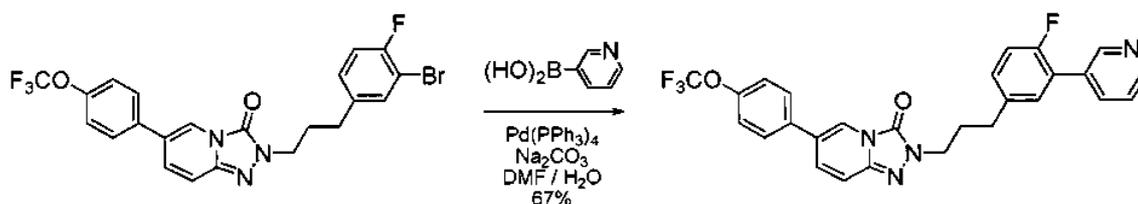
20 2-(3-(3-bromo-4-fluorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 64)



25 CLEM (EI: 70 eV) 510 (M+), 512 (M++2), 532 (M++Na-1), 534 (M++Na+1). FTIR (ATR) 1707 (C=O).

Ejemplo 106

30 2-(3-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 121)



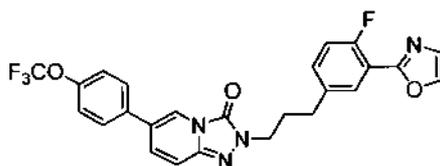
El **Compuesto 64** (70,0 mg, 0,137 mmol), ácido 3-piridinaborónico (25,3 mg, 0,2055 mmol, 1,5 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (7,9 mg, 0,00685 mmol, 0,05 equiv.) se introdujeron en un vial de proceso Smith de 2-5 ml. Bajo atmósfera de nitrógeno, DMF (4 ml) y Na₂CO₃ 2 M (1 ml) se añadieron a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 10 min

35

usando un reactor de microondas (Biotage, Optimizer). Tras el calentamiento, la mezcla se filtró a través de Celite (3 g) usando EtOAc (70 ml). El filtrado obtenido se lavó con salmuera (30 ml) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ = 25 g, EtOAc/hexano = 1:1 a EtOAc puro). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron mediante evaporación rotatoria para obtener el **compuesto 121** como un aceite incoloro (46,7 mg, 0,0918 mmol, 67,0 %). CLEM (EI: 70 eV) 509 (M++1), 531 (M++Na). FTIR (ATR) 1703 (C=O).

Ejemplo 107

10 **2-(3-(4-fluoro-3-(oxazol-2-il)fenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)-fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 119)**

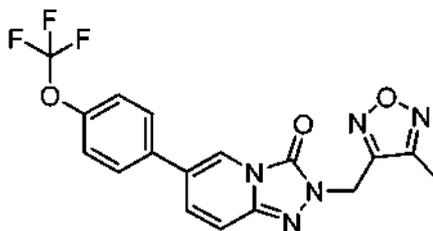


15 CLEM (EI: 70 eV) 499 (M++1), 531 (M++Na).

Los siguientes Ejemplos 108-196 se sintetizaron usando los procedimientos descritos en el presente documento.

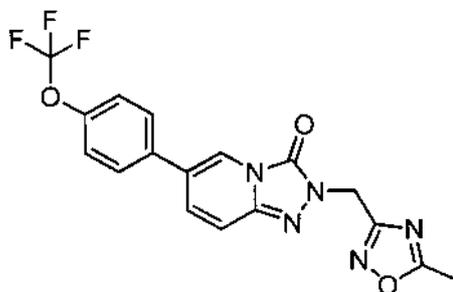
Ejemplo 108

20 **2-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 2)**



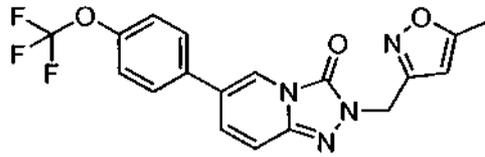
25 **Ejemplo 109**

30 **2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 3)**



Ejemplo 110

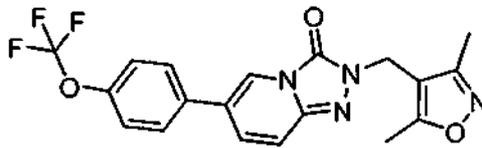
2-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 5)



5

Ejemplo 111

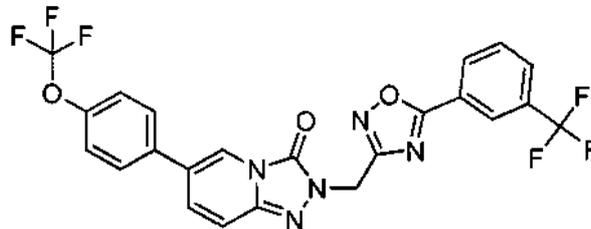
2-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 6)



10

Ejemplo 112

6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 7)

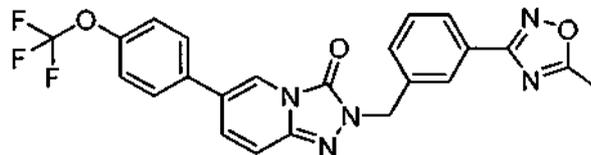


15

20

Ejemplo 113

2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 8)

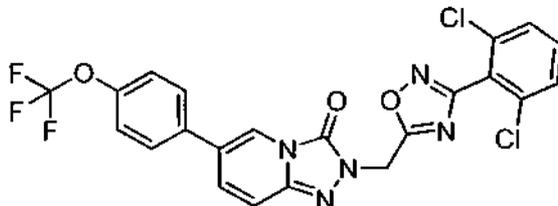


25

Ejemplo 114

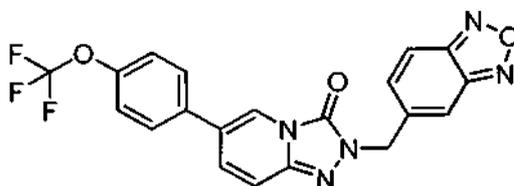
2-((3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 9)

5



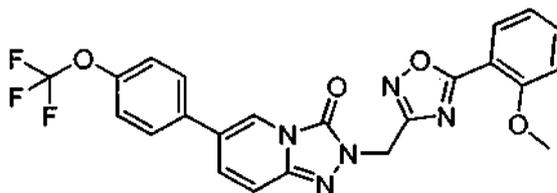
Ejemplo 115

10 2-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 10)



15 Ejemplo 116

2-((5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 11)

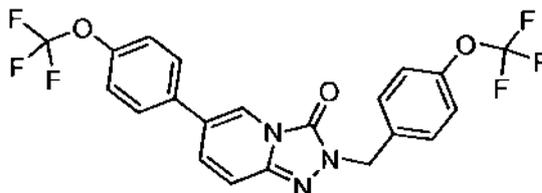


20

Ejemplo 117

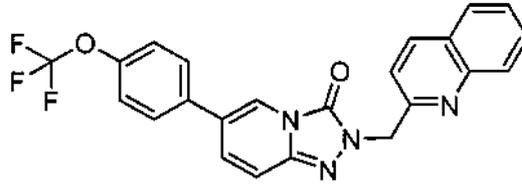
25 2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 12)

25



Ejemplo 118

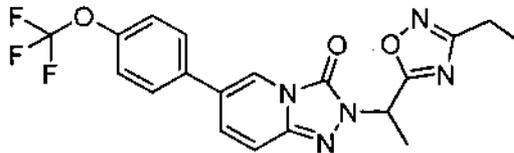
2-(quinolin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 13)



5

Ejemplo 119

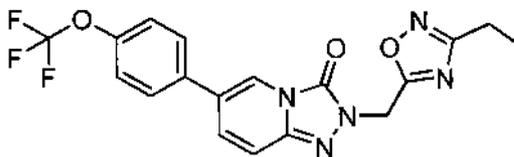
2-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 14)



10

Ejemplo 120

2-((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 15)

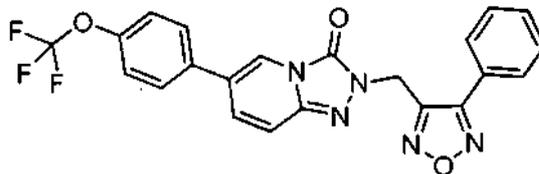


15

20

Ejemplo 121

2-((4-fenil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 17)

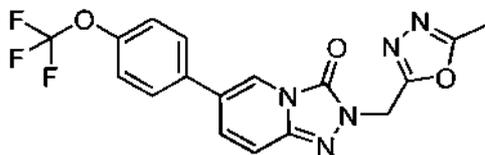


25

Ejemplo 122

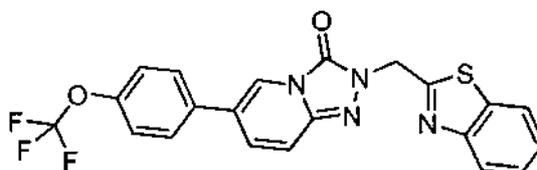
2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 18)

5



Ejemplo 123

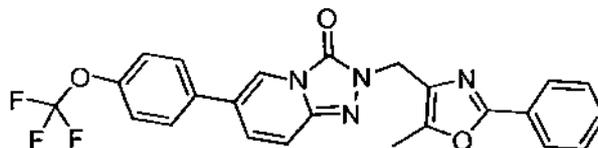
10 2-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 20)



Ejemplo 124

15

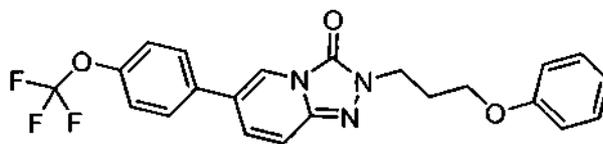
2-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 21)



20

Ejemplo 125

2-(3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 24)

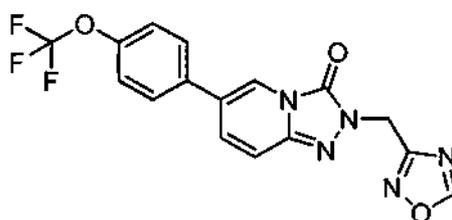


25

Ejemplo 126

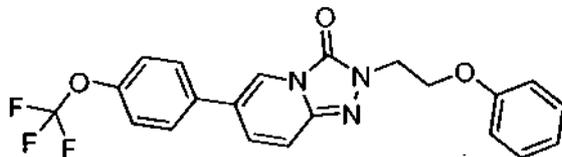
30 2-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 27)

30



Ejemplo 127

2-(2-fenoxietil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 28)

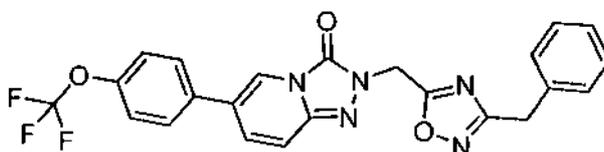


5

Ejemplo 128

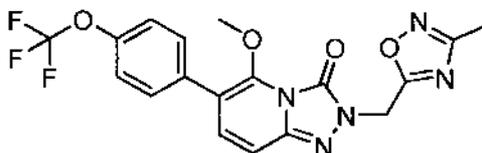
2-((3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 29)

10



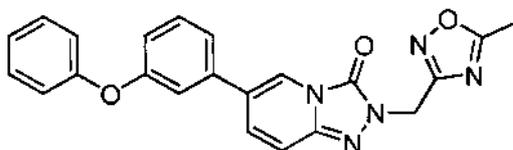
Ejemplo 129

15 5-metoxi-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 30)



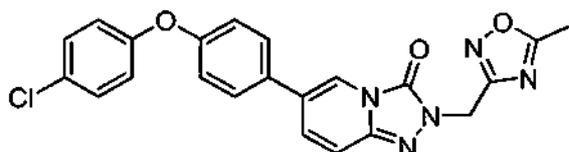
20 **Ejemplo 130 (ejemplo comparativo)**

2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(3-fenoxifenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 31)



25 **Ejemplo 131 (ejemplo comparativo)**

6-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 32)

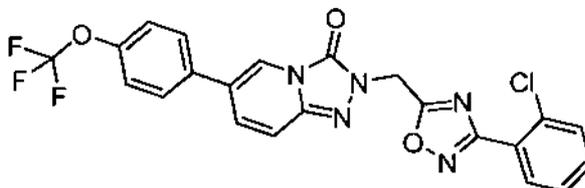


30

Ejemplo 132

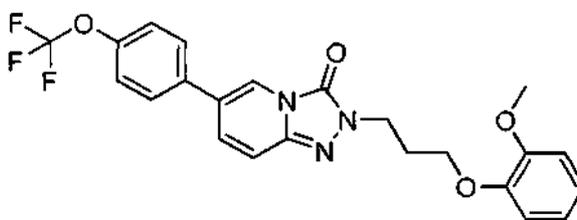
2-((3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 33)

5



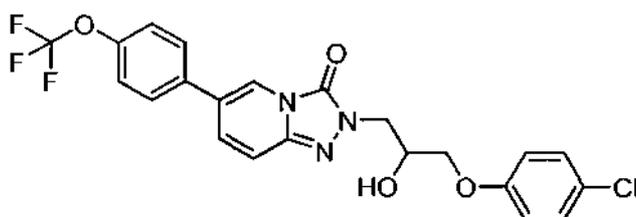
Ejemplo 133

10 2-(3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 37)



Ejemplo 134

15 2-(3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 38)

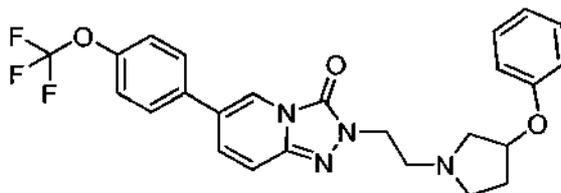


20

Ejemplo 135

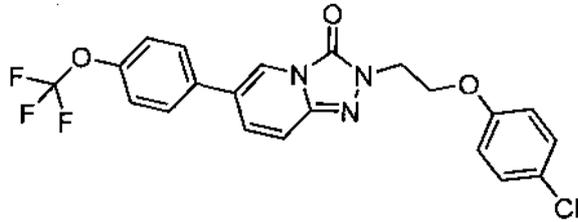
25 2-(2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 39)

25



Ejemplo 136

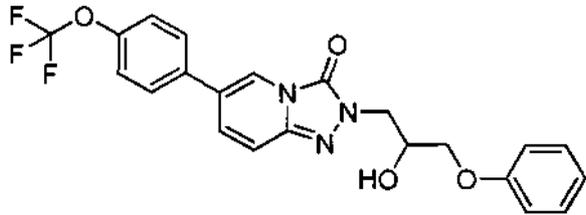
2-(2-(4-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 40)



5

Ejemplo 137

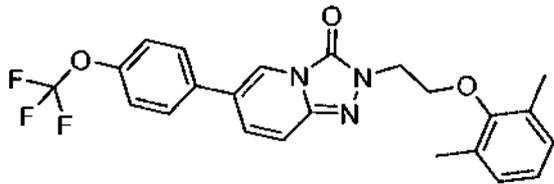
2-(2-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 43)



10

Ejemplo 138

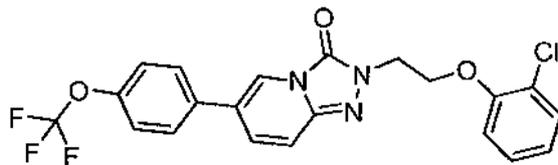
15 2-(2-(2,6-dimetilfenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 44)



20

Ejemplo 139

2-(2-(2-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 46)

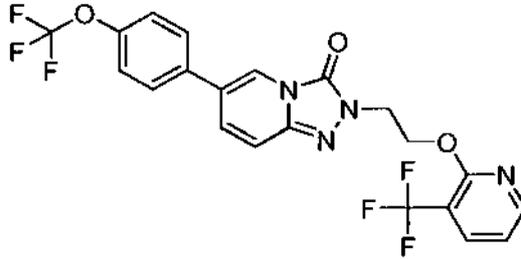


25

Ejemplo 140

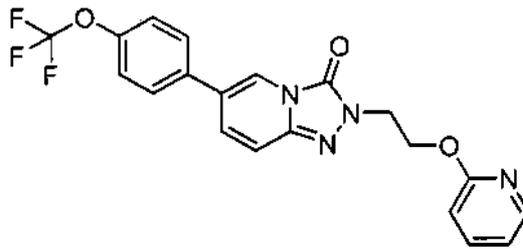
6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 47)

5



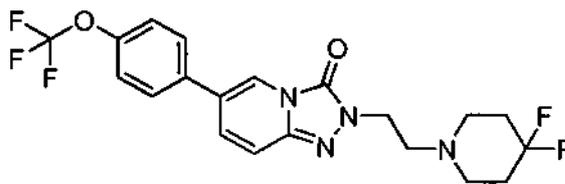
Ejemplo 141

10 2-(2-(piridin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 49)



Ejemplo 142

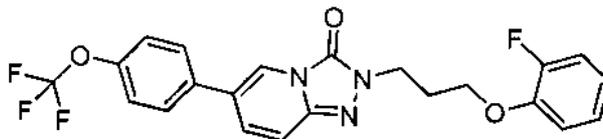
15 2-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 50)



20

Ejemplo 143

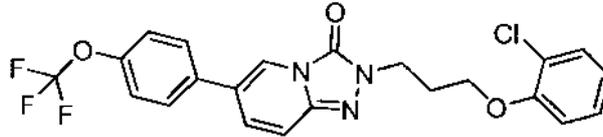
2-(3-(2-fluorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 51)



25

Ejemplo 144

2-(3-(2-clorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 52)

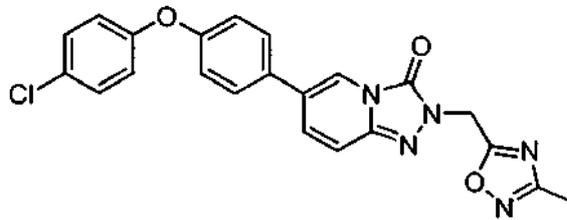


5

Ejemplo 145 (ejemplo comparativo)

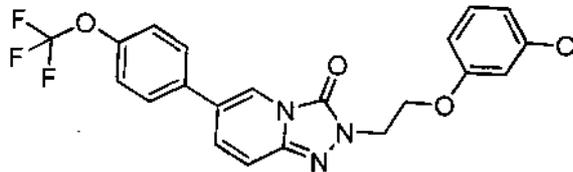
6-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 53)

10



Ejemplo 146

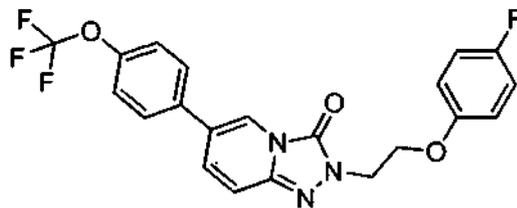
15 2-(2-(3-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 54)



Ejemplo 147

20

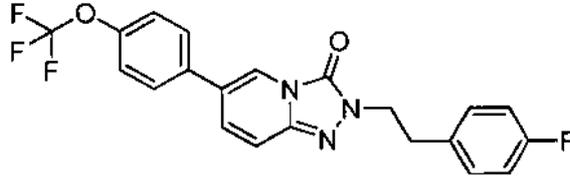
2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 55)



25

Ejemplo 148

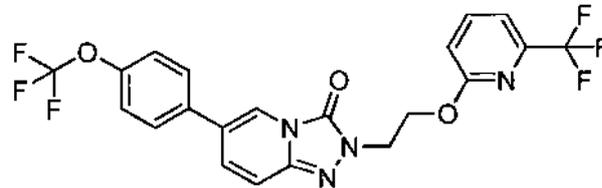
2-(4-fluorofenil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 59)



5

Ejemplo 149

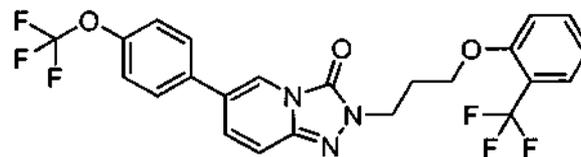
6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(6-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 65)



10

Ejemplo 150

6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 66)

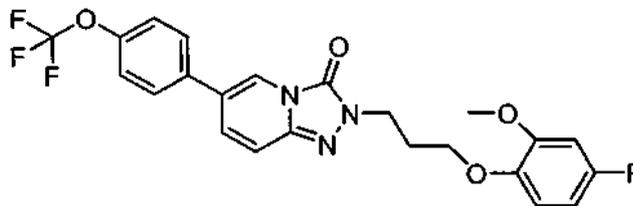


15

20

Ejemplo 151

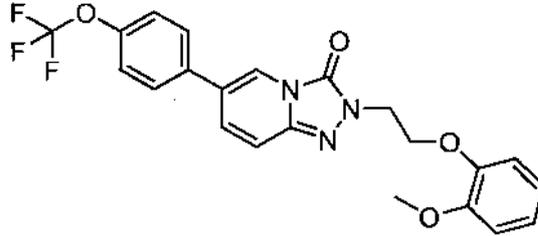
2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 67)



25

Ejemplo 152

=2-(2-(2-metoxifenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 69)

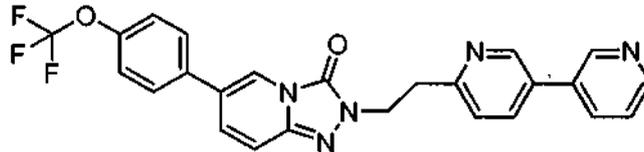


5

Ejemplo 153

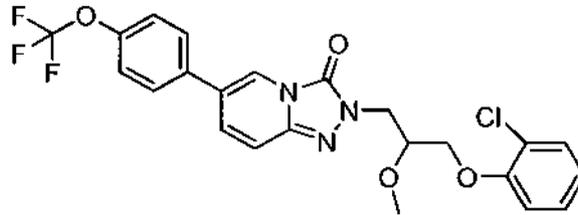
2-(2-(3,3'-bipiridin-6-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 74)

10



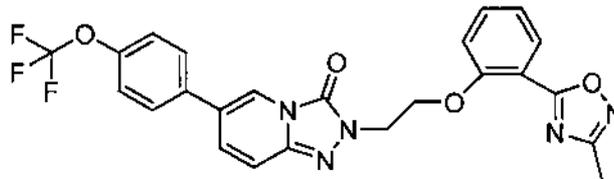
Ejemplo 154

15 2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 80)



20 **Ejemplo 155**

2-(2-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 84)

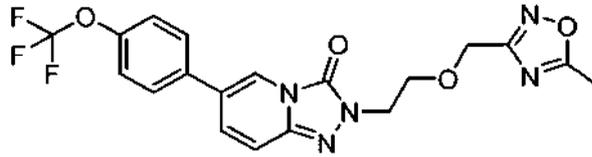


25

Ejemplo 156

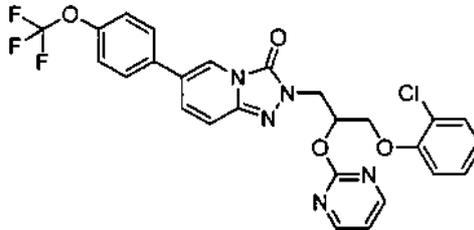
2-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 86)

5



Ejemplo 157

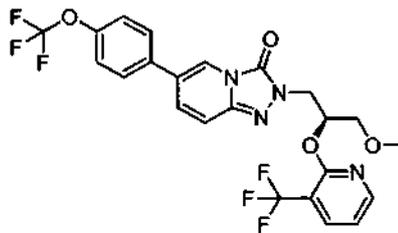
10 2-(3-(2-clorofenoxi)-2-(pirimidin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 89)



15 **Ejemplo 158**

(S)-2-(3-metoxi-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 91)

20

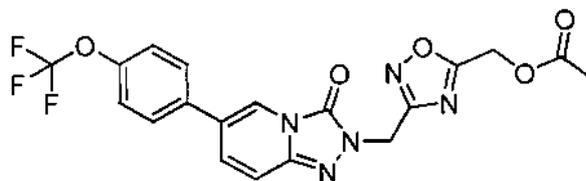


Ejemplo 159

25 acetato
 (3-((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo (compuesto 94)

de

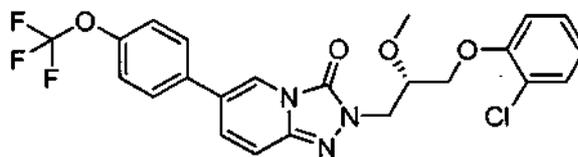
30



Ejemplo 160

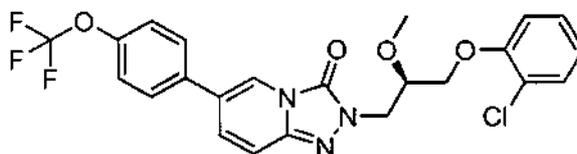
(S)-2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona
(compuesto 95)

5



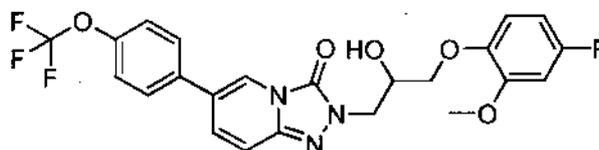
Ejemplo 161

10 (R)-2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona
(compuesto 96)



15 Ejemplo 162

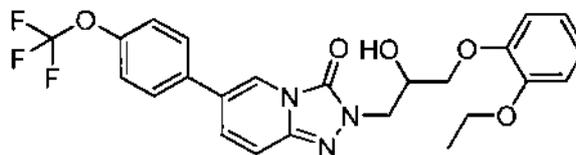
2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxiopropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona
(compuesto 98)



20

Ejemplo 163

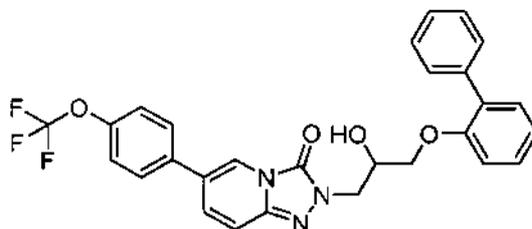
25 2-(3-(2-etoxifenoxi)-2-hidroxiopropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona
(compuesto 99)



Ejemplo 164

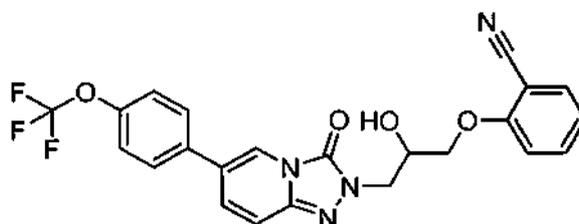
2-(3-(bifenil-2-iloxi)-2-hidroxiopropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona
(compuesto 100)

5



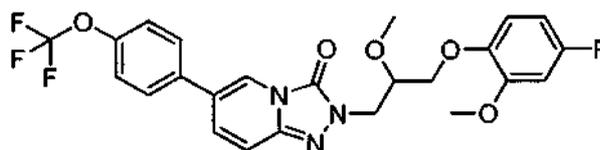
Ejemplo 165

10 2-(2-hidroxi-3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propoxi)benzonitrilo
(compuesto 101)



15 **Ejemplo 166**

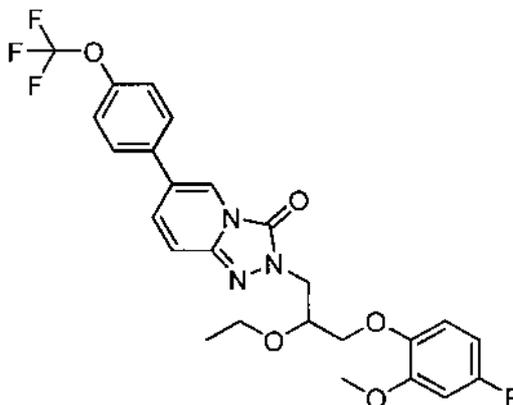
2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona
(compuesto 104)



20

Ejemplo 167

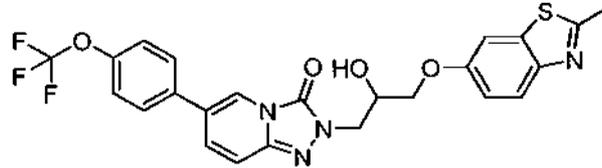
25 2-(2-etoxi-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona
(compuesto 105)



Ejemplo 168

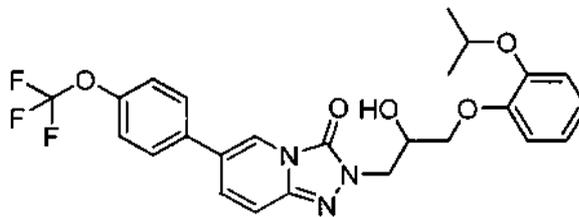
2-(2-hidroxi-3-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 107)

5



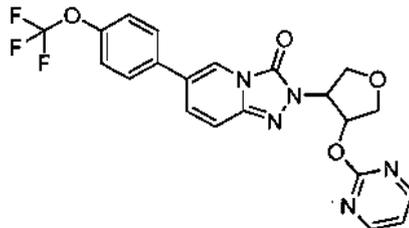
Ejemplo 169

10 2-(2-hidroxi-3-(2-isopropoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 108)



15 **Ejemplo 170**

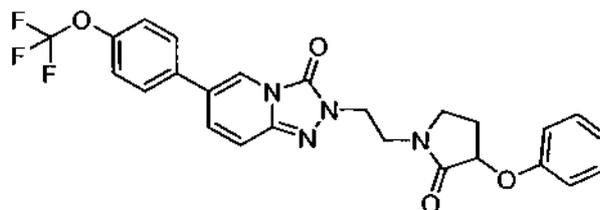
2-(4-(pirimidin-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 109)



20

Ejemplo 171

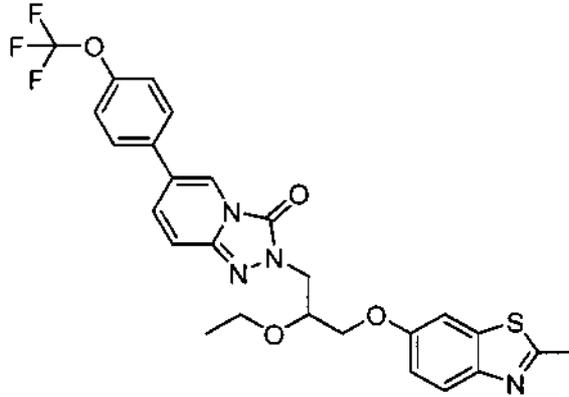
25 2-(2-(2-oxo-3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 112)



Ejemplo 172

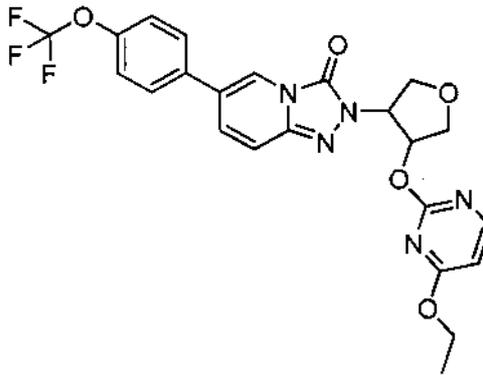
2-(2-etoxi-3-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 124)

5



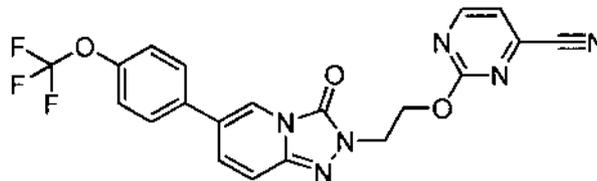
Ejemplo 173

10 2-(4-(4-etoxipirimidin-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 125)



15 **Ejemplo 174**

2-(2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etiloxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etoxi)pirimidina-4-carbonitrilo (compuesto 129)

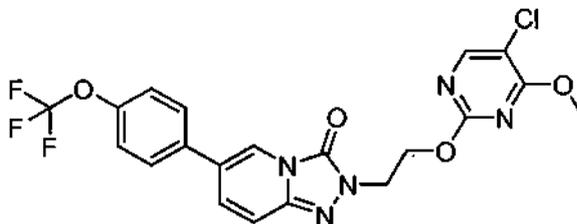


20

Ejemplo 175

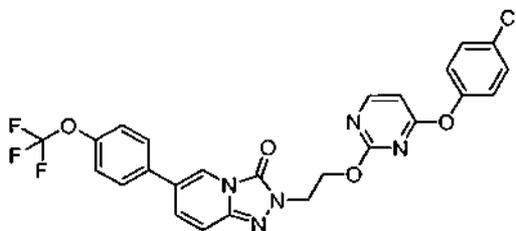
2-(2-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 130)

5



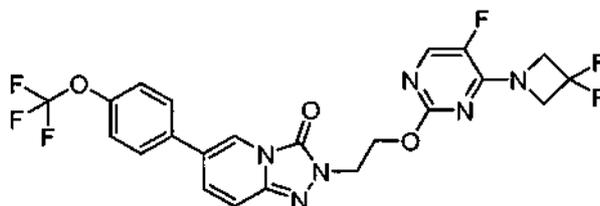
Ejemplo 176

10 2-(2-(4-(4-clorofenoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 132)



15 Ejemplo 177

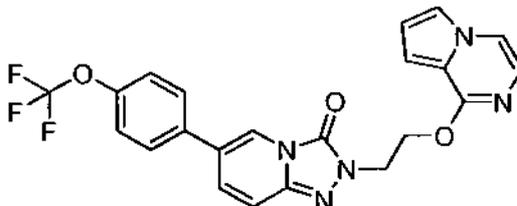
2-(2-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 133)



20

Ejemplo 178

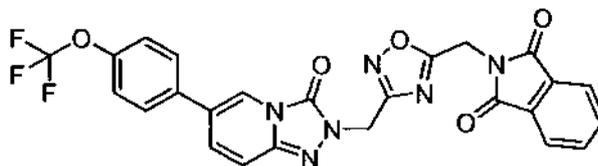
25 2-(2-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 135)



Ejemplo 179

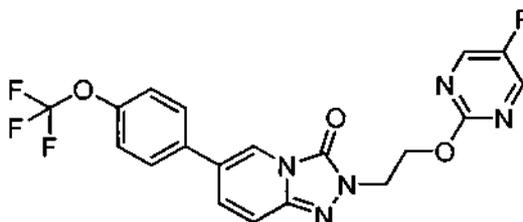
2-((3-((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (compuesto 136)

5



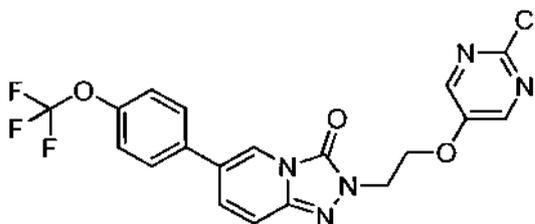
Ejemplo 180

10 2-(2-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 138)



15 Ejemplo 181

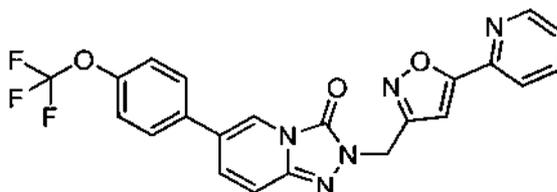
2-(2-(2-cloropirimidin-5-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 139)



20

Ejemplo 182

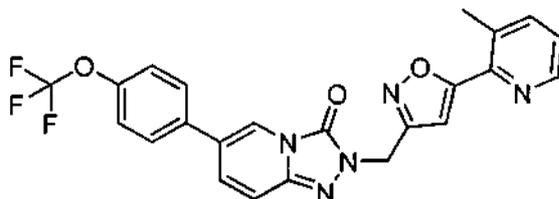
25 2-((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 144)



Ejemplo 183

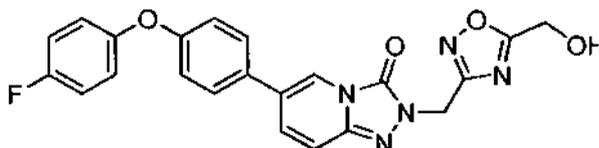
2-((5-(3-metilpiridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 145)

5



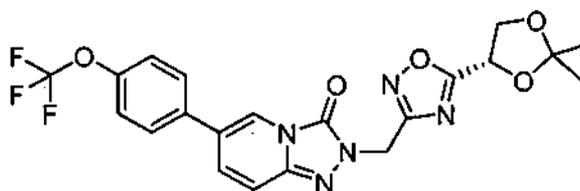
Ejemplo 184 (ejemplo comparativo)

10 6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-((5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 146)



15 Ejemplo 185

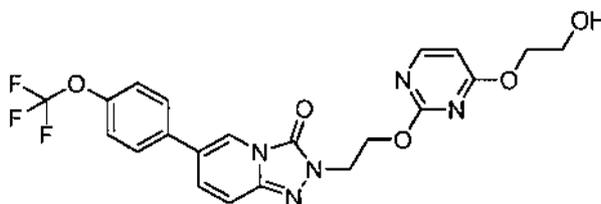
(S)-2-((5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 152)



20

Ejemplo 186

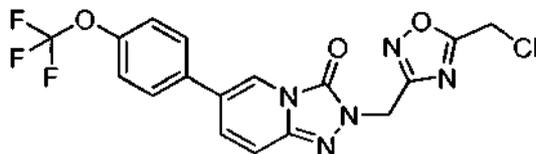
25 2-(2-(4-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 156)



Ejemplo 187

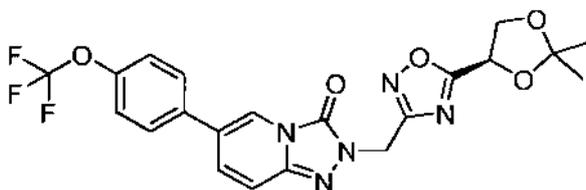
2-((5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 157)

5



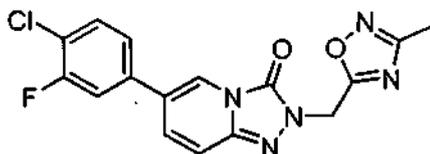
Ejemplo 188

10 (R)-2-((5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 158)



15 Ejemplo 189 (ejemplo comparativo)

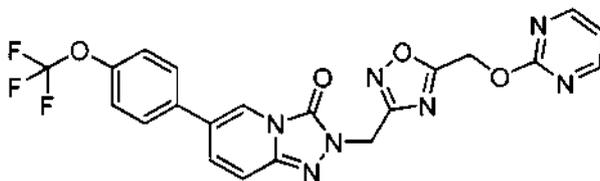
6-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 161)



20

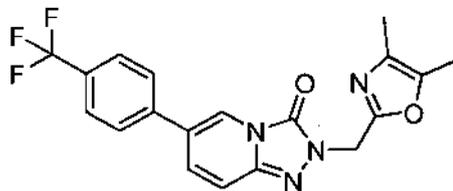
Ejemplo 190

25 2-((5-((pirimidin-2-iloxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 162)



Ejemplo 191

2-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 173)

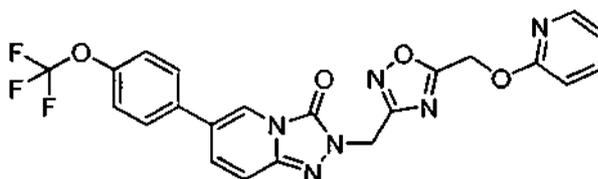


5

Ejemplo 192

2-((5-((piridin-2-iloxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 175)

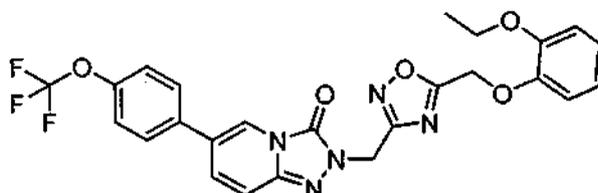
10



Ejemplo 193

2-((5-((2-etoxifenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 176)

15

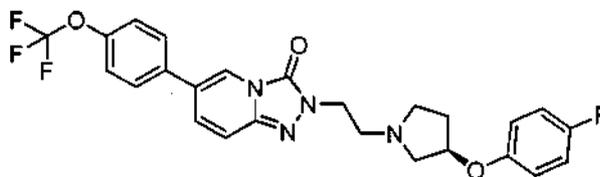


20

Ejemplo 194

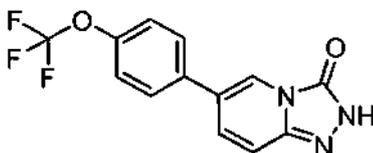
(R)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 186)

25



Ejemplo 195

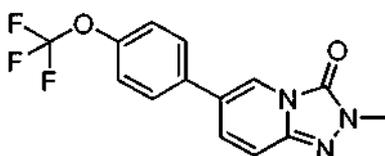
6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 200)



5

Ejemplo 196

2-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (compuesto 201)



10

Ejemplo 197

15 Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Principio activo	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

Los ingredientes anteriores se mezclan y rellenan en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 198

Se prepara un comprimido usando los siguientes ingredientes:

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	25,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

25 Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.

Ejemplo 199

Se prepara una formulación de polvo seco para inhalación que contiene los siguientes componentes:

30

Ingrediente	% en peso
Principio activo	5
Lactosa	95

El principio activo se mezcla con la lactosa y la mezcla se añade a un dispositivo de inhalación de polvo seco.

Ejemplo 200

35

Los comprimidos, conteniendo cada uno 30 mg de principio activo, se prepararon de la siguiente forma:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	30,0 mg
Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg

Polivinilpirrolidona (como solución al 10 % en agua estéril)	4,0 mg
Carboximetil almidón de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

5 El principio activo, almidón y celulosa se hace pasar por una malla US N° 20 y se mezclaron completamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que a continuación se hacen pasar por una malla US N° 16. Los gránulos producidos de este modo se secan de 50 °C a 60 °C y se pasan a través de un tamiz de malla US 16. El carboximetil almidón de sodio, estearato de magnesio, y talco, que previamente se habían hecho pasar por un tamiz de malla US N° 30, se añadieron a continuación a los gránulos que, tras el mezclado, se comprimieron en una máquina formadora de comprimidos para obtener comprimidos, pesando cada uno de ellos 120 mg.

10 **Ejemplo 201**

Los supositorios, conteniendo cada un 25 mg de principio activo, se preparan del modo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados a	2.000 mg

15 El principio activo se pasa a través de un tamiz de malla US N° 60 y se suspenden en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. La mezcla se vierte a continuación en un molde para supositorios de capacidad nominal de 2,0 g y se dejan enfriar.

20 **Ejemplo 202**

Las suspensiones, cada una conteniendo 50 mg de principio activo por cada dosis de 5,0 ml se preparan del modo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	50,0 mg
Goma xantana	4,0 mg
Carboximetil celulosa sódica (11 %) Celulosa microcristalina (89 %)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 g
Benzoato de sodio	10,0 mg
Aroma y color	c.s.
Agua purificada a	5,0 ml

25 Se mezclaron el principio activo, la sacarosa y la goma xantana, se hicieron pasar por tamiz de malla US N° 10, y a continuación se mezclaron con una solución previamente preparada de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, aromatizantes, y colorantes se diluyeron con parte del agua y se añadieron con agitación. A continuación se añade agua en cantidad suficiente para producir el volumen necesario.

30 **Ejemplo 203**

Puede prepararse una formulación subcutánea del modo siguiente:

Ingredientes	Cantidad
Principio activo	5,0 mg
Aceite de maíz	1,0 ml

35 **Ejemplo 204**

Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Cantidad
Principio activo	2,0 mg/ml
Manitol, USP	50 mg/ml
Ácido glucónico, USP	c.s. (pH 5-6)
agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 1,0 ml
Nitrógeno gaseoso, NF	c.s.

Ejemplo 205

Se prepara una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	gramos
Principio activo	0,2-10
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Aceite mineral	5,0
Vaselina	0,10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Agua	c.s. hasta 100

5 Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinaron y se calentaron a 60 °C con agitación. A continuación se añadió cantidad de agua a 60 °C suficiente con agitación intensa para emulsionar los ingredientes, y a continuación se añadió agua c.s. 100 g.

10 **Ejemplo 206**

Composición de liberación continua

Ingrediente	Intervalo en peso (%)
Principio activo	50-95
Celulosa microcristalina (carga)	1-35
Copolímero de ácido metacrílico	1-35
Hidróxido de sodio	0,1-1,0
Hidroxiopropil metilcelulosa	0,5-5,0
Estearato de magnesio	0,5-5,0

15 Las formulaciones de liberación sostenida se preparan del modo siguiente: se mezclan íntimamente (mezcla en seco) compuesto y aglutinante dependiente de pH y cualquier excipiente opcional. La mezcla mezclada en seco se granula en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se rocía en el polvo mezclado. El granulado se seca, se tamiza, se mezcla con lubricante opcionales (tales como talco o estearato de magnesio), y se comprime para formar comprimidos. En algunas realizaciones, las soluciones acuosas de bases fuertes son soluciones de metales alcalinos, como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, habitualmente hidróxido de sodio, en agua (conteniendo opcionalmente un máximo de 25 % de disolventes solubles en agua tales como alcoholes inferiores).

20 Los comprimidos resultantes se pueden revestir con un agente formador de película opcional, para su identificación, fines de enmascaramiento del sabor y para facilitar el tragado. En algunas realizaciones, el agente formador de película estará presente en una cantidad en el intervalo de entre un 2 % y un 4 % del peso del comprimido. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos en la materia e incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros catiónicos de metacrilato (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo / metacrilato de metil-butilo - Eudragit® E - Rohm. Pharma), y similares. Estos agentes formadores de película pueden incluir opcionalmente colorantes, plastificantes, y otros ingredientes suplementarios.

30 En algunas realizaciones, los comprimidos tienen preferentemente una dureza suficiente para aguantar una compresión de 8 Kp. El tamaño del comprimido dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en el comprimido. Los comprimidos incluirán de 300 a 1100 mg de base libre de compuesto. En algunas realizaciones, los comprimidos incluirán cantidades de base libre de compuesto en el intervalo de 400-600 mg, 650-850 mg, y 900-1100 mg.

35 Para afectar la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el cual el polvo que contiene compuesto está húmedo. En algunas realizaciones, el tiempo total de mezclado del polvo, es decir, el tiempo durante el cual el polvo está expuesto a la solución de hidróxido de sodio, estará comprendido entre 1 y 10 minutos y, en algunas realizaciones, entre 2 y 5 minutos. Después de la granulación se retiran las partículas del granulador y se colocan en un secador de lecho fluidizado para secarlos a aproximadamente 60 °C.

Ejemplo 207

45 Los ensayos de actividad se llevan a cabo en los Ejemplos siguientes usando métodos descritos en el presente documento y que son bien conocidos en la materia.

Ensayos de cribado de la corriente del sodio

Los ensayos de corriente de sodio tardía (INa tardía) y la corriente de sodio máxima (INa máxima) se llevaron a cabo en una plataforma electrofisiológica automatizada, PatchXpress 7000A (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA), que utiliza la técnica completa de fijación de membrana celular para medir corrientes a través de la membrana celular de hasta 16 células a la vez. El ensayo utiliza una línea celular HEK293 (riñón embrionario humano) que expresa de forma heteróloga el canal del sodio cardiaco de tipo natural humano, hNa_v1.5, adquirido de Millipore (Billerica, MA). No se expresaron simultáneamente unidades beta junto con la subunidad alfa del canal Na. Las células se mantuvieron con procedimientos de cultivo de tejidos normalizados y la expresión estable del canal se mantuvo con 400 µg/ml de Geneticin en el medio de cultivo. Las células aisladas para su uso en el equipo PatchXpress se incubaron durante 5 minutos en Versene 1X y a continuación durante 2 minutos en Tripsina al 0,0125 %-EDTA (ambos a 37 °C) para garantizar que el 80-90 % de las células estaban aisladas y no formaban parte de una agrupación celular. Los experimentos se llevaron a cabo a 24-27 °C.

Para ambos ensayos INa tardío e INa máximo, la compensación de la resistencia en serie se ajustó al 50 % y la compensación de la célula completa se realizó automáticamente. Las corrientes se filtraron en paso bajo a 10 kHz y se digitalizaron a 31,25 kHz. Las corrientes que atraviesan los canales de sodio abiertos se registran y almacenan automáticamente en la base de datos DataXpress2 (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA). El análisis se lleva a cabo con el programa informático de análisis DataXpress2 y los datos se compilaron en Excel.

Soluciones madre de compuesto se realizaron de manera rutinaria en viales hasta 10 mM en dimetil sulfoxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se preparan en etanol 100 %. Las soluciones madres se someten a sonicación cuando es necesario. La solución extracelular para cribado de la INa tardía se compone de: NaCl 140 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 0,75 mM, y HEPES 5 mM con pH ajustado a 7,4 usando NaOH. La solución extracelular para cribado de la INa máxima se compone de: NaCl 20 mM, N-metil-D glucamina 120 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 0,75 mM, y HEPES 5 mM con pH ajustado a 7,4 con HCl. La solución intracelular utilizada para perfundir el interior de las células en ambos ensayos de INa tardía e INa máxima contiene: CsF 120 mM, CsCl 20 mM, EGTA 5 mM, HEPES 5 mM con pH ajustado a 7,4 usando CsOH. Los compuestos se diluyeron en solución extracelular hasta 10 µM en viales de vidrio y a continuación se transfirieron a placas con pocillos de vidrio antes de la adición automatizada a las células. La solución extracelular 0Na utilizada al final de cada experimento en los ensayos de INa tardía e INa máxima para medir las corrientes iniciales incluye: N-metil-D glucamina 140 mM; KCl 4 mM; CaCl₂ 1,8 mM; MgCl₂ 0,75 mM; HEPES 5 mM y el pH se ajustó a 7,4 usando HCl.

Ensayo de cribado de INa tardío

Para el ensayo de INa tardío, los canales del sodio se activaron cada 10 segundos (0,1 Hz) despolarizando la membrana celular a -20 mV durante 250 milisegundos (ms) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV. En respuesta al paso de voltaje de -20 mV, las corrientes de sodio Na_v1.5 típicas se activan rápidamente hasta una corriente máxima negativa y a continuación se inactivaron casi completamente en un plazo de 3-4 ms.

Todos los compuestos se ensayaron para determinar su actividad bloqueando la corriente de sodio tardía. La corriente de sodio INa se genera añadiendo Tefluthrin 10 µM (piretroide) a la solución extracelular a la vez que se registran las corrientes de sodio. En algunos experimentos, ATX II 50 nM (toxina de anémona de mar), otro inactivador de INa tardía, se utilizó para generar el componente tardío. Ambos activadores generan componentes tardíos que son lo suficientemente grandes para poder medir fácilmente el bloqueo del componente tardío realizado por los compuestos. Para los fines del cribado, la INa tardía se define como la corriente promedio entre 225 ms y 250 ms tras un paso a -20 mV para activar los canales de sodio. Después de establecer la configuración de registro de la célula completa, los activadores de INa tardía se añaden a cada pocillo 4 veces en un periodo de 16-17 minutos de forma que el componente tardío de la corriente Na alcance un valor estable. A continuación se añaden los compuestos (normalmente a 10 µM), en presencia del activador de INa tardío, con 3 adiciones durante 7 u 8 minutos. Las mediciones se realizan de forma típica al final de la exposición a la adición del tercer compuesto. Las mediciones se realizan al final de la exposición a la adición del tercer compuesto y los valores se normalizan para el nivel de corriente donde todo el Na⁺ se extrae de la solución extracelular después de dos adiciones de 0Na-ECF. Los resultados se notifican como bloque porcentual de INa tardío.

Ensayo de cribado de INa máximo

Los compuestos también se evaluaron para determinar su efecto en otros ensayos adicionales, incluyendo su efecto sobre INa máximo. Tras el cribado de los compuestos contra el INa máximo, los compuestos seleccionados se evaluaron para determinar su efecto en otros ensayos adicionales, incluyendo su efecto sobre INa máximo. Un objetivo de este programa es evitar el bloqueo significativo del INa máximo. Puesto que el INa máximo en nuestras células puede ser muy grande, introduciendo artefactos en el registro, la concentración de Na⁺ en el baño se redujo a 20 mM y se añadió un catión no permeante para compensar el Na⁺ retirado para mantener la osmolaridad y la fuerza iónica de la solución (véanse más arriba los detalles de la solución). Todas las mediciones de normalizaron al nivel de corriente para el que todo el Na⁺ se había retirado de la solución extracelular, tras dos adiciones de 0Na-ECF.

En algunos casos, los autores midieron el efecto del compuesto sobre el INa máximo usando datos procedentes del ensayo de INa tardío. Pero frecuentemente las corrientes máximas eran demasiado grandes para que esto fuera posible, lo que requirió que los autores llevaran a cabo un ensayo separado para evaluar el efecto sobre INa máxima. Para el ensayo de INa máximo original, los inventores activaron el canal cada 10 segundos despolarizando la membrana celular a -20 mV durante 250 ms desde un potencial de mantenimiento de -120 mV. Después de establecer la configuración de registro de la célula completa, se dejó que las corrientes registradas se estabilizaran durante 6-7 minutos. Se añadió compuesto a 10 μ M con tres adiciones durante un periodo de 8-9 minutos. El análisis de INa máximo requiere por lo general la corrección de la desaparición antes de determinar el % de bloqueo de la corriente máxima mediante el compuesto ensayado.

Se desarrolló un nuevo ensayo de cribado de INa máximo para permitir la evaluación del efecto de los compuestos sobre el INa máximo en frecuencias de estimulación tanto bajas como altas. La meta es encontrar compuestos que sean muy selectivos para bloquear la INa tardía pero no bloqueen INa máximo. Se utiliza una baja frecuencia de estimulación de 0,1 Hz para determinar el efecto del compuesto cuando el canal pasa la mayor parte del tiempo en estado de reposo (cerrado) y proporciona información acerca del bloqueo tónico (BT). Se utiliza una frecuencia de estimulación mayor (3 Hz) para medir el bloqueo del canal cuando pasa la mayoría del tiempo en estados activado e inactivado, y proporciona una medida del bloqueo dependiente del uso (BDU). El potencial de mantenimiento de -100 mV y la frecuencia de estimulación de 3 Hz se seleccionaron de manera que el compuesto patrón de los inventores tuviera un efecto pequeño pero detectable en condiciones experimentales, permitiendo la comparación directa de los compuestos nuevos con el patrón.

Para el ensayo de INa máximo nuevo, los canales de Na⁺ se activaron despolarizando la membrana celular a 0 mV durante 20 ms desde un potencial de mantenimiento de -100 mV. Después de establecer la configuración de registro de la célula completa, los canales se estimularon para su apertura con una estimulación de baja frecuencia (0,1 Hz) durante 7 minutos para que los inventores pudieran monitorizar el registro y valorar la medida en que el registro se había estabilizado. Después de este periodo de estabilización, la frecuencia de estimulación se aumentó hasta 3 Hz durante 2 minutos, y después volvió a 0,1 Hz. Puesto que la estimulación de 3 Hz ocasiona una ligera disminución en la corriente máxima incluso en ausencia de compuesto, lo inventores usaron esto como control para cada célula, cuando no hay presente compuesto, para corregir los resultados de la estimulación de 3 Hz cuando el compuesto está presente. Después de la estimulación con 3 Hz en las condiciones de control, se dejó que la célula se recuperara durante 200 segundos antes de añadir compuesto. El compuesto (10 μ M) se añadió 3 veces en intervalos de 60 segundos, a la vez que se estimulaba la apertura de los canales a 0,1 Hz para monitorizar la evolución del bloqueo. Después de la 3^a adición de compuesto, se impone un periodo de espera de 320 segundos para permitir el equilibrio antes de comenzar el segundo periodo de estimulación de 3 Hz. El BT se mide antes del segundo periodo de estimulación de 3 Hz. Tanto BT como BDU se analizaron incorporando la corrección para el pico INa y BDU se calcula compensando el pequeño efecto dependiente del uso del protocolo de estimulación sobre INa máxima en ausencia del compuesto.

Ensayo de cribado hERG

Los compuestos se cribaron para ensayar su actividad para bloquear el canal del potasio hERG. El canal hERG se expresa de manera heteróloga en una línea celular CHO (ovario de hámster chino). Las células se mantuvieron con procedimientos de cultivo de tejidos normalizados y la expresión estable del canal se mantuvo con 500 μ g/ml de G418 en el medio de cultivo. Las células se cosecharon para ensayar en el ensayo automatizado de fijación de membrana PatchXpress con Accumax (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) para aislar células individuales.

Las siguientes soluciones se utilizaron en los registros electrofisiológicos. La solución externa incluye: CaCl₂ 2 mM; MgCl₂ 2 mM; KCl 4 mM; NaCl 150 mM; glucosa 10 mM; HEPES 10 mM (pH 7,4 con NaOH 1 M, osmolaridad). La solución interna incluye: KCl 140 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 6 mM, HEPES 5 mM, ATP 5 mM (pH ajustado a 7,25 usando KOH).

Los canales de hERG se activaron cuando el voltaje aumentó a +20 mV desde el potencial de mantenimiento de -80 mV. Durante una etapa de 5 segundos a +20 mV, los canales se activaron y a continuación se inactivaron en gran medida, de manera que las corrientes sean relativamente pequeñas. Tras volver a -50 mV desde +20 mV, las corrientes hERG se convierten transitoriamente en mucho más grandes a medida que la inactivación se elimina rápidamente y a continuación el canal se cierra. La primera etapa a -50 mV durante 300 ms se utiliza como valor inicial para medir la amplitud del pico durante la etapa a -50 mV tras la activación del canal. La corriente máxima a -50 mV se mide tanto en condiciones de control como después de la adición de compuesto.

Todos los compuestos se prepararon como soluciones madre de DMSO 10 mM en viales de vidrio. Las soluciones madre se agitaron vigorosamente hasta formación de vórtice y se sonicaron durante 2 minutos a temperatura ambiente. Para ensayos, los compuestos se diluyeron en viales de vidrio usando una etapa de dilución intermedia en DMSO puro y a continuación se diluyó adicionalmente a concentraciones de trabajo en solución externa. Las diluciones se prepararon no más tarde de 20 minutos antes del uso.

Después de conseguir la configuración de la célula completa, las células se monitorizaron durante 90 segundos para evaluar la estabilidad y se lavaron con solución externa durante 66 segundos. El protocolo de voltaje descrito anteriormente se aplica a continuación a las células cada 12 segundos y en la totalidad del procedimiento completo. Solamente las células con parámetros de registro estable y que cumplen criterios de salud específicos se permiten entrar en el procedimiento de adición de compuesto.

La solución externa que contiene DMSO al 0,1 % (vehículo) se aplica a las células en primer lugar para establecer la amplitud máxima de la corriente de control. Tras dejar que la corriente se estabilice durante de 3 a 5 minutos, 1 µM y a continuación se aplicaron 10 µM de compuestos de ensayo. Cada concentración de compuesto se añadió 4 veces y las células se mantuvieron en la solución de ensayo hasta que el efecto del compuesto alcanzó el estado estacionario o durante un máximo de 12 minutos. Tras adición de compuesto de ensayo, se añadió un control positivo (Cisapride 1 µM) que debe bloquear >95 % de la corriente para que el experimento se considere válido. Se llevó a cabo el lavado en el compartimento de la solución externa hasta que la recuperación de la corriente alcanzó el estado estacionario. Los datos se analizaron usando DataXpress, Clampfit (Molecular Devices, Inc., Sunnyvale) y Origin 7 (Originlab Corp.)

Ensayo en placa de pocillos de la actividad del canal de calcio de tipo L

Cultivo celular: Células IMR-32 (neuroblastoma humano) se obtuvieron de The American Type Culture Collection. Las células se mantuvieron en MEM suplementado con suero de feto de ternera al 10 %, 2 mM de L-glutamina, 100 UI/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomina, piruvato de sodio al 1 %, bicarbonato de sodio al 1 % y 1 % de aminoácidos no esenciales. Las células se cultivaron a 37 °C en una incubadora humidificada que contiene CO₂ 5 %/95 % aire. El medio de cultivo se cambió cada dos días y las células se recultivaron cuando alcanzaron una confluencia de 70-80 %.

Ensayo: Se sembraron células IMR-32 en una placa de ensayo Microtest de 96 pocillos (BD FALCONTM) a una densidad de 200.000 células/pocillo en 200 µl de medio de cultivo durante la noche. Se retiró el medio de cultivo, y se sustituyó por 120 µl de colorante Ca-4 (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA) en HBSS (lx solución equilibrada de Hank + HEPES 20 mM, pH 7,4) que contenía probenecid 2 mM. A continuación se incubaron las células durante 1 hora a 37 °C en una incubadora. Los compuestos de ensayo se diluyeron de 5 µM - 50 µM en HBSS, y se añadieron 40 µl a las células antes del ensayo. Las actividades del canal del calcio de tipo L (Max - Min) se midieron tras la adición de 40 µl de (-)Bay K 8644 1 µM más KCl 50 mM (concentración final) usando FlexStation (Molecular Devices) inmediatamente después de la adición de compuestos de ensayo. La inhibición de la actividad del canal del calcio de tipo L mediante los compuestos se calculó a continuación.

Los compuestos se ensayaron, y se descubrió que eran eficaces usando los métodos de ensayo descritos a una concentración de 1 µM y 10 µM en los ensayos INa tardío y INa máximo, y a 1 µM y 10 µM para los ensayos del canal del calcio de tipo hERG y L. Los resultados del ensayo demostraron que los compuestos ensayados mostraron actividad como moduladores de la corriente de sodio tardía, por ejemplo inhibiendo (o reduciendo) la corriente de sodio tardía.

Los compuestos se ensayaron usando los métodos de ensayo descritos. Los datos se obtuvieron ensayando los compuestos relacionados a concentraciones de 10 µM y 1 µM en el ensayo INa tardío, y a 1 µM y 10 µM para los ensayos del canal del calcio de tipo hERG y L. Los datos se muestran en la Tabla 2 siguiente para aquellos compuestos que inhiben INa tardío en al menos un 10 % a la concentración de 1 µM.

Tabla 2: Resultados del ensayo de INa tardía

Compuesto Nº	Nombre	INa tardío 1 µM
1.	2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	27,4926
2.	2-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	41,3107
3.	2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	29,2706
4.	2-(2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	20,8324
5.	2-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	28,3468
6.	2-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	15,22
7.	6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	24,4883
8.	2-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	16,2849

ES 2 529 119 T3

9.	2-((3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	29,8408
10.	2-(benzo[c][1,2,5] oxadiazol-5-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	16,8658
11.	2-((5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	22,0027
12.	2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,1423
13.	2-(quinolin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	24,606
14.	2-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,9819
15.	2-((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4] triazolo [4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	13,5253
16.	2-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,5042
17.	2-((4-fenil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	18,4092
18.	2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,5167
19.	2-(oxazol-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	18,1054
20.	2-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	17,4367
21.	2-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,0036
22.	2-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	29,4152
23.	2-(2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	55,0886
24.	2-(3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	25,0109
25.	2-((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	30,2998
26.	2-((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	19,285
27.	2-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,2187
28.	2-(2-fenoxietil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	46,3013
29.	2-((3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	27,1643
30.	5-metoxi-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	18,2013
31.	2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(3-fenoxifenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	24,3518
32.	6-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	68,4737
33.	2-((3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	20,4663
34.	2-(piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	26,0109
35.	2-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	12,2358
36.	2-(2-(piridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	48,3966
37.	2-(3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	34,546
38.	2-(3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	10,8406
39.	2-(2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	45,4051
40.	2-(2-(4-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	34,2725

ES 2 529 119 T3

41.	2-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	12,2348
42.	2-(2-(3-metil-1 H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	18,874
43.	2-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	19,2769
44.	2-(2-(2,6-dimetilfenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	43,0789
45.	2-(2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,7826
46.	2-(2-(2-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	43,2338
47.	6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	43,6421
48.	2-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	34,9249
49.	2-(2-(piridin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	29,9253
50.	2-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	14,1515
51.	2-(3-(2-fluorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	25,6438
52.	2-(3-(2-clorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	33,3316
53.	6-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	55,8815
54.	2-(2-(3-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	20,2003
55.	2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	24,2631
56.	2-(2-(3-bromopiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	39,7828
57.	2-(2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	20,7
58.	2-(2-(4-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	14,8908
59.	2-(4-fluorofenetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	27,0505
60.	2-(2-(3-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	34,0592
61.	2-(2-(3-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	41,5137
62.	6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	21,6
63.	2-(2,6-difluorofenetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	46,8866
64.	2-(3-(3-bromo-4-fluorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	16,71
65.	6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(6-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	21,1403
66.	6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	14,6604
67.	2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona	19,181
68.	2-(3-(4-cloropiridin-3-il)prop-2-inil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,1201
69.	2-(2-(2-metoxifenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	32,512
70.	2-(3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propoxi)benzoniitrilo;	29,8771
71.	6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	26,0692
72.	(R)-2-(3-metoxi-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	41,8779

ES 2 529 119 T3

73.	2-(2-(piridin-3-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	10,383
74.	2-(2-(3,3'-bipiridin-6-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,127
75.	2-(2-(p-toliloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	25,684
76.	2-(3-(4-fluorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	19,0357
77.	2-(croman-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	32,1188
78.	2-(2,4-difluorofenetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	36,6993
79.	2-(3-(piridazin-3-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,7081
80.	2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona	33,3906
81.	2-(2-(piridazin-3-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona	10,9591
82.	2-(2-(5-metilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	32,5156
83.	2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	10,7427
84.	2-(2-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	34,274
85.	2-(3-(pirazin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	12,2393
86.	2-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	17,4537
87.	2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	21,3128
88.	2-(2-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	20,752
89.	2-(3-(2-clorofenoxi)-2-(pirimidin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	16,0092
90.	2-(2-(4-ciclopropilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	36,2522
91.	(S)-2-(3-metoxi-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	58,3263
92.	2-(2-(5-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona	35,2602
93.	6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	71,2637
94.	acetato de (3-((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo;	28,2375
95.	(S)-2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	42,5175
96.	(R)-2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	46,11
97.	2-(2-(1-metil-1H-benzof[d]imidazol-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	15,9545
98.	2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	23,2121
99.	2-(3-(2-etoxifenoxi)-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	36,5416
100.	2-(3-(bifenil-2-iloxi)-2-hidroxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	17,9635
101.	2-(2-hidroxi-3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propoxi)benzonitrilo;	11,6837
102.	2-(2-(piridin-2-il)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	36,2033
103.	2-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	49,6619
104.	2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	41,4787

ES 2 529 119 T3

105.	2-(2-etoxi-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	45,016
106.	2-(2-(4-etoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	47,1789
107.	2-(2-hidroxi-3-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	22,4131
108.	2-(2-hidroxi-3-(2-isopropoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	41,5295
109.	2-(4-(pirimidin-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	12,9149
110.	2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trimetilsilil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	44,3346
111.	2-(2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	18,5967
112.	2-(2-(2-oxo-3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,1418
113.	2-(2-(pirimidin-4-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	17,8222
114.	2-(2-(pirazin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	14,4366
115.	2-(2-(4-fenilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	22,8879
116.	2-(2-(5-metoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	31,3385
117.	2-(2-(3-metilpirazin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	18,2437
118.	2-(2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	47,8823
119.	2-(3-(4-fluoro-3-(oxazol-2-il)fenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	21,9669
120.	6-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	73,8868
121.	2-(3-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	13,0775
122.	6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	58,5091
123.	2-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trimetilsilil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	38,0351
124.	2-(2-etoxi-3-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	31,2346
125.	2-(4-(4-etoxipirimidin-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	14,1326
126.	2-(2-(4-(dimetilamino)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	32,5571
127.	6-(3,5-difluoro-4-fenoxifenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	21,5076
128.	2-((5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	21,9863
129.	2-(2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etiloxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etoxi)pirimidina-4-carbonitrilo;	16,1133
130.	2-(2-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	32,4282
131.	6-(4-benzoilfenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	34,7287
132.	2-(2-(4-(4-clorofenoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,019
133.	2-(2-(4-(3,3-difluoroazetidm-1-il)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	20,4635
134.	6-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	15,5405
135.	2-(2-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	41,4713

ES 2 529 119 T3

136.	2-((3-((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona	25,2136
137.	2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	28,8284
138.	2-(2-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	32,4352
139.	2-(2-(2-cloropirimidin-5-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	20,1502
140.	6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	60,6005
141.	2-(2-(isoquinolin-1-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	29,8617
142.	2-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	20,0298
143.	6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	56,6125
144.	2-((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	19,2199
145.	2-((5-(3-metilpiridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	37,6986
146.	6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-((5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	32,5672
147.	2-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	13,4441
148.	2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,6007
149.	6-(4-clorofenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	26,174
150.	6-(3,4-difluorofenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	12,8483
151.	2-cinamil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	16,5462
152.	(S)-2-((5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona	10,66
153.	2-((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	23,2052
154.	2-((5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	21,0473
155.	6-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	18,817
156.	2-(2-(4-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	6,6206
157.	2-((5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	22,6872
158.	(R)-2-((5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona	25,2502
159.	2-(2-(4-(metiltio)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	49,6175
160.	2-(2-(2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etiloxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etoxi)pirimidin-4-	24,6907
161.	6-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	13,8693
162.	2-((5-((pirimidin-2-iloxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	18,5454
163.	2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	11,9553
164.	2-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	16,9216
165.	2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	10,8304
166.	2-((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	24,3827
167.	2-((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	26,1662

ES 2 529 119 T3

168.	2-((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	19,1476
169.	2-((3-trideuterometil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	24,0589
170.	2-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	18,0428
171.	6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	19,6069
172.	2-((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	24,7699
173.	2-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	22,2478
174.	2-(2-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	26,2891
175.	2-((5-((piridin-2-iloxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	28,8663
176.	2-((5-((2-etoxifenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	25,5442
177.	2-(2-(4-isopropoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	25,8338
178.	2-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	14,2338
179.	2-(2-(4-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	30,2966
180.	6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	22,6454
181.	2-((2-ciclopropiloxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	23,8732
182.	2-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	45,9277
183.	2-((5-terc-butiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	14,6104
184.	2-((5-terc-butiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	18,8675
185.	2-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	10,0707
186.	(R)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	37,2878
187.	5-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	29,8408
188.	5-metil-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	17,3208
189.	2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	15,2595
190.	2-isopropil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	17,5984
191.	2-((4-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	28,8653
192.	2-((4-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	34,4214
193.	2-((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	33,7808
194.	2-((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	21,636
195.	6-(4-clorofenil)-2-((5-metiloxazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	31,2149
196.	8-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	38,29
197.	2-((2-metiloxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	19,6737
198.	2-(3-(4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxi)propil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	14,7506
199.	2-((5-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	22,5
200.	6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	26,5
201.	2-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;	38,7

Los resultados del ensayo mostrados en la Tabla 2 anterior establecen que los compuestos ensayados mostraron actividad como moduladores de la corriente de sodio tardía, por ejemplo inhibiendo (o reduciendo) la corriente de sodio tardía.

- 5 En algunas realizaciones, los efectos de un compuesto de la presente invención son específicos de la corriente de sodio tardía y muestran poca o ninguna actividad con respecto a uno o más canales de iones. De esta manera, en algunas realizaciones, un compuesto que tiene una actividad de reducir la corriente de sodio máxima presentará poca o ninguna actividad con respecto a la corriente de sodio máxima. En realizaciones particulares, un compuesto que tiene una actividad de reducir la corriente de sodio tardía presentará poca o ninguna actividad con respecto al canal de potasio hERG. En algunas realizaciones, un compuesto que tiene una actividad de reducir la corriente de sodio tardía presentará poca o ninguna actividad con respecto al canal del calcio de tipo L. Por ejemplo, un compuesto dado puede proporcionar un 30 % (o más, por ejemplo, más de un 40 %, más de un 50 %, más de un 60 %, más de un 70 %, más de un 80 %) de reducción en la corriente de sodio tardía en el ensayo descrito en el presente documento, y el mismo compuesto puede presentar poca o ninguna actividad para una o más de las corrientes de sodio máximas, el canal de potasio de hERG, y el canal de calcio de tipo L. A este respecto, un compuesto que tiene "poco" efecto mostrará normalmente menos de un 30 % de reducción (por ejemplo, menos de un 20 % de reducción, menos de un 15 % de reducción, menos de un 10 % de reducción) en la actividad dada (por ejemplo INa máxima, hERG, calcio de tipo L), cuando se mide usando el ensayo descrito en el presente documento. A este respecto, "sin" efecto significa que cualquier actividad medida diferirá del control en menos del error estándar de la medida. Los ensayos llevados a cabo para medir actividades a este respecto deberían llevarse a cabo, si acaso, tal como se ha descrito anteriormente, con el compuesto a una concentración de 10 μM (o en el límite superior de solubilidad).

Ensayo del canal de calcio Ca^{2+} de tipo L - Ensayo de Chan

- 25 Los compuestos seleccionados se cribaron para bloquear el canal de Ca^{2+} de tipo L cardíaco (hCav1.2, codificado por el gen CACNA1C humano y expresado simultáneamente con la subunidad beta 2, codificada por el gen CACNB2 humano, y alfa2delta1, codificado por el gen CACNA2D1). El canal Ca^{2+} se expresa de manera heteróloga en una línea celular CHO (ovario de hámster chino). Se mantuvieron las células siguiendo los procedimientos de cultivo de tejido normalizados y la expresión estable del canal se mantuvo con los antibióticos de selección adecuados en el medio de cultivo. Se recogieron las células para su ensayo en el ensayo automatizado de fijación de membrana Patch-Xpress (Modelo 7000A, Molecular Devices), Sunnyvale, CA) lavando dos veces con solución salina equilibrada de Hank, tratando las células con tripsina, y volviendo a suspender las células en el medio de cultivo ($4\text{-}6 \times 10^5$ células en 20 ml). Se dejó que las células en suspensión se recuperaran durante 10 minutos en una incubadora de cultivo de tejidos ajustada a 37 $^{\circ}\text{C}$ en aire al 95 % humidificado, atmósfera de CO_2 al 5 %.

35 Las siguientes soluciones se utilizaron en los registros electrofisiológicos. La solución externa contiene (mM): NaCl 137, KCl 4, CaCl_2 1,8, MgCl_2 1, Glucosa 10, HEPES 10 (pH 7,4 con NaOH). La solución interna contiene (mM): Aspartato de Cs 130, MgCl_2 5 mM, 5 EGTA, 4 ATP, 0,1 GTP, HEPES 10, (pH ajustado a 7,2 con N-metil-D-glucamina).

- 40 Se aplicó el vehículo a células no expuestas al tratamiento anteriormente ($n > 2$, donde n = número de células), durante un intervalo de exposición de 5-10 minutos. Cada intercambio de solución se llevó a cabo por cuadruplicado. Al final de cada experimento se añadió una concentración de saturación de nifedipina (10 μM) para bloquear la corriente de hCav1.2. La corriente débil se sustrajo digitalmente del registro total de corriente de la membrana.

- 45 Se prepararon las soluciones madre del compuesto de ensayo mediante la adición de dimetil sulfóxido (DMSO) y se almacenaron congeladas. Cada solución madre del compuesto de ensayo en DMSO se sometió a sonicación (Modelo 2510/5510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT), a temperatura ambiente durante al menos 20 minutos para facilitar la disolución. Las concentraciones del compuesto de ensayo se prepararon nuevas diariamente diluyendo soluciones madre en la solución salina fisiológica extracelular normalizada (véase anteriormente). El porcentaje máximo de DMSO añadido con el compuesto es de 0,1 %. Todos los compuestos de ensayo y las soluciones del control se colocaron en una placa de compuestos de 96 pocillos revestida de vidrio antes de introducirse en el PatchXpress.

- 55 Una o dos concentraciones (1, 10 μM) de cada compuesto de ensayo se aplicaron en intervalos de cinco (5) minutos mediante puntas de micropipetas de polietileno desechables a células no expuestas a tratamiento anteriormente ($n > 2$, donde n = número de células/concentración). Cada concentración del compuesto de ensayo se añadió a la célula por cuadruplicado. La duración total de la exposición a cada concentración de compuesto de ensayo es de 5 minutos.

- 60 El bloqueo inicial y estacionario de hCav1.2 (los canales $\alpha_1\text{C}/\beta_2/\alpha_2\delta$ se midieron utilizando un modelo de voltaje de estímulo que consistía en un pulso despolarizante de ensayo (duración, 200 ms; amplitud, 10 mV) a intervalos de 10 s a partir de un potencial de mantenimiento de -80 mV. Se midió la corriente máxima durante una etapa de 10 mV.

Ejemplo 208**Ensayo de cribado Nav1.7**

- 5 La evidencia respalda un papel para Nav_v1.7 sensible a tetrodoxina en la patogénesis del dolor. En este ensayo, se usaron técnicas de fijación de membrana celular completa para determinar los efectos de los compuestos de Fórmula (I) sobre los canales Nav1.7 (subunidades hNav1.7+β1) humanos expresados en células HEK293. La línea celular Nav1.7 se preparó transfectando de manera estable células HEK293 con la unidad Nav1.7 α y la subunidad β1. Las células HEK293 que expresaban de manera estable huNav_v1.7 se analizaron mediante técnicas de fijación de
- 10 membrana celular y se encontró que tenían corrientes de Na⁺ entre -400 y -1800 pA (no se registraron corrientes en las células no transfectadas). La corriente de Na⁺ en estas células se bloqueó mediante tetrodotoxina (TTX) con un valor de CI₅₀ de 10-74 nmol/l. Se obtuvieron resultados similares mediante el uso de colorantes sensibles al potencial de membrana.
- 15 Se prepararon soluciones madre de los compuestos de ensayo en DMSO a una concentración de 40 mmol/l exactamente antes del uso. Cada compuesto de ensayo se ensayó por duplicado a 100 μM, a continuación en una dilución en serie de 1 en 4 para dar 8 concentraciones para ensayo. Se usó TTX como un inhibidor control de la corriente de Nav_v1.7.
- 20 El efecto de los compuestos de ensayo para reducir la corriente de Na⁺ de Nav_v1.7 se midió usando un kit de ensayo del potencial de membrana basado en un colorante fluorescente (N^o R8123) de Molecular Devices (California, EE.UU.) En resumen, se sembraron las células en un pocillo negro revestido previamente con poli- D-lisina, en placas Biocoat de 96 pocillos de fondo transparente en 100 μl de medio de crecimiento 24 h antes del ensayo. En el día del ensayo, el colorante del potencial de membrana se preparó y se precalentó con una solución de Hepes-HBSS a 37 °C. Se
- 25 añadieron a cada pocillo 100 μl de colorante y se incubaron a 37 °C durante 60 min. Se añadió veratridina a cada pocillo hasta conseguir una concentración final de 50 μmol/l. A continuación se añadió el compuesto de ensayo a cada pocillo en la concentración deseada, y se registró la fluorescencia. Para cada conjunto de datos de compuesto de ensayo se calculó un valor de la CI₅₀ basándose en los puntos de ensayo generados.
- 30 En realizaciones particulares, un compuesto presentará una elevada selectividad de la actividad moduladora de la corriente de sodio tardía en comparación con la actividad en uno o más canales de iones diferentes. Se puede determinar la selectividad de un compuesto determinando la reducción porcentual en la corriente de sodio tardía debido al compuesto, que se midió mediante el ensayo descrito anteriormente. La reducción porcentual porcentaje en la actividad de un del canal de iones diferente, tal como el canal de potasio de hERG o el canal de calcio de tipo L,
- 35 debida al compuesto se determinó tal como se ha descrito anteriormente. La selectividad se determinó tomando el cociente entre (reducción porcentual en la corriente de sodio tardía) y (reducción porcentual en la actividad de un del canal de iones diferente). Los ensayos llevados a cabo para medir actividades a este respecto deberán llevarse a cabo como se ha descrito anteriormente, con el compuesto a una concentración de 10 μM (o en el límite superior de solubilidad, si es inferior). En realizaciones particulares, la selectividad de un compuesto de la presente invención será
- 40 al menos de 5:1, por ejemplo, al menos de 6:1, al menos 7:1, al menos 8:1, al menos 9:1, al menos 10:1, al menos 12:1, al menos 15:1, al menos 20:1, o al menos 25:1, cuando se compara la reducción porcentual de la corriente de sodio tardía con la reducción porcentual de la corriente de sodio máxima, la corriente del canal de potasio de hERG, o el canal de calcio de tipo L.

Ejemplo 209**Material y métodos****Expresión de ADNc de Nav1.1 humano**

- 50 El laboratorio de los inventores ha estudiado previamente todas las construcciones mutantes y naturales (WT) (Kahlig, 2008; Lossin, 2002; Rhodes, 2004) y se llevó a cabo la expresión del ADNc tal como se ha descrito anteriormente (Kahlig, 2008). En resumen, se consiguió la expresión de Nav_v1.1 mediante la transfección transitoria usando el reactivo Qiagen Superfect (5,5 μg de ADN se transfecaron en una relación molar de plásmido de 10:1:1 para α-pβ-pβ^Δ. Los
- 55 ADNc humanos β₁ y β₂ se clonaron en plásmidos que contenían los genes marcadores DsRed (DsRed-IRES2-hβ₁) o EGFP (EGFP-IRES2-hβ₂) junto con un sitio interno de entrada a ribosoma (IRES). A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EE.UU.).

Electrofisiología

- 60 Se usaron registros de voltaje de fijación de células completas para medir las propiedades biofísicas de los canales naturales y Nav1.1 como se ha descrito anteriormente (Kahlig, 2008).
- 65 En resumen, la solución de pipeteado consistió en (en mM) CsF 110, NaF 10, CsCl 20, EGTA 2, HEPES 10, con un pH de 7,35 y osmolalidad de 300 mOsmol/kg. La solución del baño (control) contenía en (mM): NaCl 145, KCl 4, CaCl₂ 1,8, MgCl₂ 1, 10 dextrosa, HEPES 10, con un pH de 7,35 y osmolalidad de 310 mOsmol/kg. Se permitió que se

estabilizaran las células durante 10 min tras el establecimiento de la configuración de célula completa antes que se midiera la corriente. La resistencia en serie se compensó en un 90 % para garantizar que se alcanzara el potencial de control en microsegundos con un error de voltaje de <2 mV. Se sustrajeron las corrientes débiles usando un procedimiento P/4 en línea y todas las corrientes se filtraron en un Bessel de paso bajo filtrado a 5 kHz y digitalizado a 50 kHz. Por claridad, las corrientes en rampa representativas se filtran en paso bajo fuera de línea a 50 Hz.

Los protocolos de fijación de membranas que evalúan la activación de canales, la inactivación y disponibilidad rápidas durante la estimulación repetitiva se usan como se ha representado gráficamente como recuadros de figuras. La conductancia de células completas w es como la calculada a partir de la amplitud de la corriente máxima mediante $G_{Na} = I_{Na} / (V - E_{Na})$ y se normalizó para la conductancia máxima entre -80 y +20 mV. Las curvas de conductancia - voltaje y de disponibilidad del canal en estado estacionario se ajustaron con funciones de Boltzmann para determinar el voltaje para la activación/inactivación semimáxima ($V_{1/2}$) y un factor de pendiente (k). La entrada dependiente del tiempo y la recuperación de la inactivación se evaluaron ajustando la recuperación de la corriente máxima con la función de doble exponente, $I/I_{máx} = A_f \times [1 - \exp(-t/\tau_f)] + A_s \times [1 - \exp(-t/\tau_s)]$, donde τ_f y τ_s denotan las constantes de tiempo (componentes rápido y lento, respectivamente), A_f y A_s representan las amplitudes fraccionales rápidas y lentas.

Para estudios dependientes del uso, se estimularon las células con trenes de pulsos despolarizantes (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz) a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV. A continuación se normalizaron las corrientes a la corriente máxima registrada en respuesta al primer pulso en cada tren de frecuencia. Para los estudios de bloqueo tónico, se evaluaron las corrientes máxima y persistente en respuesta a una despolarización de 200 ms a -10 mV (0,2 Hz) siguiendo la sustracción digital de corrientes registrada en presencia y ausencia de 0,5 μ M de tetrodotoxina (TTX). Se calculó la corriente persistente durante los 10 ms finales de la etapa de 200 ms. Se llevó a cabo el análisis de datos usando los programas informáticos Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, EE.UU.), Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.), y OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, EE.UU.) Se presentan los resultados como promedio \pm SEM. A menos que se indique lo contrario, las comparaciones estadísticas se realizaron comparaciones un ANOVA monolateral seguido por un ensayo post-hoc de Tukey en referencia al $Na_v1.1$ natural.

Farmacología In vitro

Se preparó una solución madre de ranolazina 20 mM (Gilead, Foster City, CA) en HCl 0,1 M. Se preparó una dilución reciente del compuesto de Fórmula IA o IB en la solución del baño cada día experimental y se reajustó el pH a 7,35. La aplicación directa de las soluciones de perfusión en las células fijadas se consiguió utilizando el sistema de perfusión Pencil (Automate, Berkeley, CA). La perfusión celular directa se realizó por gravedad a un caudal de 350 μ l/min utilizando una punta de 250 micrómetros. Este sistema secuestra la célula fijada en una corriente de perfusión y permite un intercambio completo de solución en 1 segundo. La célula fijada se perfundió continuamente comenzando inmediatamente después de establecer la configuración de célula completa. Se midieron las corrientes control durante la perfusión de la solución de control.

Las soluciones que contenían los compuestos de la presente invención se perfundieron durante tres minutos antes de registrar la corriente para permitir el bloqueo en equilibrio del fármaco (tónico). Se midieron los bloqueos tónicos de las corrientes máximas y persistentes a partir de esta condición de estado estacionario. Se promediaron tres trazas de corrientes secuenciales para obtener una corriente promedio de cada condición de registro (control, ranolazina y TTX). Se utilizaron las trazas de corriente promedio para la sustracción y análisis fuera de línea. Se midió la corriente máxima del bloqueo dependiente del uso durante el pulso número 300 del tren de pulsos, (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz) a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV. Se promediaron estimulaciones de trenes de pulsos secuenciales dobles para obtener trazas promedio de corrientes de cada condición de registro, que se usaron a continuación para la sustracción y el análisis fuera de línea. Se evaluó el bloqueo de la corriente de rampa mediante rampas de voltaje a +20 mV a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV a una velocidad de 20 mV/s estimulada cada 30 s. Para minimizar la deriva de corriente dependiente del tiempo, solo se analizó una traza registrada durante el control, el compuesto de la presente invención, o la superfusión de TTX. TTX se aplicó en presencia de ranolazina. Las curvas de inhibición de la concentración se ajustaron con la ecuación de Hill: $I/I_{máx} = 1/[1 + 10^A(\log CI_{50} - I)^k]$, donde CI_{50} es la concentración que produce la semiinhibición y k es el factor de la pendiente de Hill.

Farmacología in vivo

Se utilizaron ratas Sprague Dawley macho canuladas en la vena yugular (250 - 350 g, Charles River Laboratories, Hollister, CA) para estudiar la penetración cerebral de los compuestos de la presente invención *in vivo*. El uso de animales fue autorizado por el Institutional Animal Care and Use Committee, Gilead Sciences. Se infundieron tres ratas por grupo por vía intravenosa con el compuesto de la presente invención en solución salina a 85,5 μ g/kg/min. Tras 1, 2,5 o 5 h, los animales se sacrificaron para la extracción del plasma y el cerebro, y se midieron las concentraciones del compuesto de la presente invención mediante cromatografía líquida hífenada con espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM). Se homogeneizó el tejido cerebral en fluoruro de sodio al 5 % acidificado con HCl 2N al 1 % (se diluyó el homogenado final 3 veces). Se precipitaron las muestras de homogenado de cerebro y plasma (50 μ l) junto con D3-ranolazina deuterada como patrón interno, se sometieron a vortización y se centrifugaron. Se transfirió el sobrenadante (50 μ l) y se diluyó con agua (450 μ l) antes de la inyección (10 μ l). Se llevó a cabo la cromatografía líquida

de alto rendimiento utilizando un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AD y una columna Luna C18 (2), 3 μm , 20 x 2,0 mm con una fase móvil que consiste en agua que contiene ácido fórmico al 0,1 % (solución A) y acetonitrilo (solución B) realizada en condiciones isocráticas (75 % de solución A, 25 % de solución B; caudal 0,300 ml/min). Se llevaron a cabo los análisis mediante espectrometría de masas utilizando un espectrómetro de masas API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) funcionando en modo de iones positivos con transición MRM 428,1 > 98. Se calcularon las relaciones hematoencefálicas de ranolazina para cada muestra como ng ranolazina/g cerebro divididos por ng ranolazina/ml plasma.

Resultados

Usando los anteriores métodos se puede demostrar que el compuesto de la presente invención tiene la capacidad de inhibir $\text{Na}_v1.1$ natural y un panel de canales mutantes $\text{Na}_v1.1$ asociados con los síndromes de epilepsia y migraña GEFS+, SMEI y FHM3, lo que demuestra la capacidad de los compuestos de la presente invención de bloquear preferentemente la corriente persistente aumentada anómala llevada a cabo por estos canales mutantes. La capacidad de los compuestos de la presente invención para cruzar la barrera hematoencefálica puede también establecerse utilizando los anteriores métodos.

Ejemplo 210

Material y métodos

Expresión de ADNc $\text{Na}_v1.2$ humano

Se utilizó ADNc natural (WT) transfectado de manera estable en células de ovario de hámster chino (CHO) y se usaron para registrar las corrientes de Na^+ . Salvo que se indique otra cosa, todos los reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EE.UU.).

Electrofisiología

Se usaron registros de voltaje de fijación de células completas para medir las propiedades biofísicas de los canales naturales. En resumen, la solución de pipeteado consistió en (en mM) CsF 110, NaF 10, CsCl 20, EGTA 2, HEPES 10, con un pH de 7,35 y osmolalidad de 300 mOsmol/kg. La solución del baño (control) contiene, en (mM): NaCl 145, KCl 4, CaCl_2 1,8, MgCl_2 1, 10 dextrosa, HEPES 10, con un pH de 7,35 y osmolalidad de 310 mOsmol/kg. Se permitió que se estabilizaran las células durante 10 min tras el establecimiento de la configuración de célula completa antes que se midiera la corriente. La resistencia en serie se compensó en un 90 % para garantizar que se alcanzara el potencial de control en microsegundos con un error de voltaje de <2 mV. Se sustrajeron las corrientes débiles usando un procedimiento P/4 en línea y todas las corrientes se filtraron en un Bessel de paso bajo filtrado a 5 kHz y digitalizado a 50 kHz.

Por claridad, las corrientes en rampa representativas se filtran en paso bajo fuera de línea a 50 Hz. Los protocolos de fijación de membranas que evalúan la activación de canales, la inactivación y disponibilidad rápidas durante la estimulación repetitiva se usan como se ha indicado. Los resultados se presentan como promedio \pm SEM, y a no ser que se señale otra cosa, las comparaciones estadísticas se realizaron utilizando el ANOVA monolateral.

Se midió el bloqueo tónico de la corriente máxima. Se utilizaron las trazas de corriente promedio para la sustracción y análisis fuera de línea. Se midió la corriente máxima del bloqueo dependiente del uso durante el pulso número 300 del tren de pulsos (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos) a frecuencias entre 10 y 135 Hz a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV. Se promediaron estimulaciones de trenes de pulsos secuenciales dobles para obtener trazas promedio de corrientes de cada condición de registro, que se usaron a continuación para la sustracción y el análisis fuera de línea.

Los protocolos de fijación de membranas que evalúan la activación de canales, la inactivación y disponibilidad rápidas durante la estimulación repetitiva se usan como se ha indicado. La conductancia de células completas se calcula a partir de la amplitud de la corriente máxima mediante $G_{\text{Na}} = I_{\text{Na}} / (V - E_{\text{Na}})$ y se normalizó para la conductancia máxima entre -80 y +20 mV. Las curvas de conductancia - voltaje y de disponibilidad del canal en estado estacionario se ajustaron con funciones de Boltzmann para determinar el voltaje para la activación/inactivación semimáxima ($V_{1/2}$) y un factor de pendiente (k). La entrada dependiente del tiempo y la recuperación de la inactivación se evaluaron ajustando la recuperación de la corriente máxima con la función de doble exponente, $I/I_{\text{máx}} = A_f \times [1 - \exp(-t/\tau_f)] + A_s \times [1 - \exp(-t/\tau_s)]$, donde τ_f y τ_s denotan las constantes de tiempo (componentes rápido y lento, respectivamente), A_f y A_s representan las amplitudes fraccionales rápidas y lentas.

Para estudios dependientes del uso, se estimularon las células con trenes de pulsos despolarizantes (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz) a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV. A continuación se normalizaron las corrientes a la corriente máxima registrada en respuesta al primer pulso en cada tren de frecuencia. Para los estudios de bloqueo tónico, se evaluaron las corrientes máxima y persistente en respuesta a una despolarización de 200 ms a -10 mV (0,2 Hz) siguiendo la sustracción digital de corrientes registrada en presencia y ausencia de 0,5 μM tetrodotoxina (TTX). Se calculó la corriente persistente durante los 10 ms finales de la etapa de 200 ms. Se llevó a cabo

el análisis de datos usando los programas informáticos Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, EE.UU), Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.), y OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, EE.UU.) Se presentan los resultados como promedio \pm SEM. Salvo que se indique otra cosa, las comparaciones estadísticas se realizaron comparaciones un ANOVA monolateral seguido por un ensayo post-hoc de Tukey en referencia al Na_v1.2 natural.

5

Farmacología In vitro

Se prepararon soluciones madre 20 mM de los compuestos de la presente invención (Gilead, Foster City, CA) en 0. HCl 0,1 M. Diluciones recientes de los compuestos de la presente invención en la solución del baño se prepararon cada día experimental y se reajustó el pH a 7,35. La aplicación directa de las soluciones de perfusión en las células fijadas se consiguió utilizando el sistema de perfusión Pencil (Automate, Berkeley, CA). La perfusión celular directa se realizó por gravedad a un caudal de 350 μ l/min utilizando una punta de 250 micrómetros. Este sistema secuestra la célula fijada en una corriente de perfusión y permite un intercambio completo de solución en 1 segundo. La célula fijada se perfundió continuamente comenzando inmediatamente después de establecer la configuración de célula completa. Se midieron las corrientes control durante la perfusión de la solución de control.

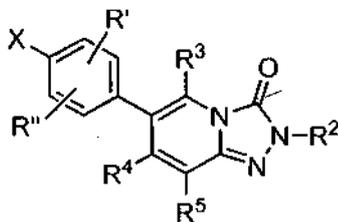
Las soluciones que contenían Ranolazina se perfundieron durante tres minutos antes de registrar la corriente para permitir el bloqueo en equilibrio del fármaco (tónico). Se midieron los bloqueos tónicos de las corrientes máximas y persistentes a partir de esta condición de estado estacionario. Se promediaron tres trazas de corrientes secuenciales para obtener una corriente promedio de cada condición de registro (control, los compuestos de la presente invención, y TTX). Se utilizaron las trazas de corriente promedio para la sustracción y análisis fuera de línea. Se midió la corriente máxima del bloqueo dependiente del uso durante el pulso número 300 del tren de pulsos, (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz) a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV. Se promediaron estimulaciones de trenes de pulsos secuenciales dobles para obtener trazas promedio de corrientes de cada condición de registro, que se usaron a continuación para la sustracción y el análisis fuera de línea. Se evaluó el bloqueo de la corriente de rampa mediante rampas de voltaje a +20 mV a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV a una velocidad de 20 mV/s estimulada cada 30 s. Para minimizar la deriva de corriente dependiente del tiempo, solo se analizó una traza registrada durante el control, el compuesto de la presente invención, o la superfusión de TTX. TTX se aplicó en presencia del compuesto de la presente invención. Las curvas de inhibición de la concentración se ajustaron con la ecuación de Hill: $1/I_{m\acute{a}x} = 1/[1 + 10^A(\log CI_{50}-I)*k]$, en la que CI_{50} es la concentración que produce la semiinhibición y k es el factor de pendiente de Hill.

Resultados

Se ha demostrado de esta manera que los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de inhibir Na_v1.2 de tipo natural demostrando la capacidad de los compuestos de la presente invención para bloquear una concentración persistente aumentada anómala llevada a cabo por este canal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II:



II

5 en la que:

X es -O-CF₃ o -CF₃;

cada R' y R'' es hidrógeno;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alcoxi C₁₋₈, -C(O)-O-R²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁸), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo,

10 heteroarilo o heterociclilo,

en la que dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, halo, -NO₂, -O-CF₃, -O-CHF₂, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, arilo,

15 heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, y -O-R²⁰, y donde dichos alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo,

20 halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰, y

en donde dichos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están de manera opcional adicionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

25 deuterio, hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, -R²⁵-N(R²⁰)(R²²),

30 -R²⁵-O-R²⁰, -R²⁵-C(O)-O-R²⁰, -R²⁵-C(O)-N(R²⁰)(R²²), -R²⁵-C(O)-O-N(R²⁰)(R²²), -R²⁵-N(R²⁰)-C(O)-R²² y -R²⁵-O-C(O)-N(R²⁰)(R²²), y

en donde dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo y halo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, -CF₃, -halo y

35 -O-R²⁴,

y

en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo,

40 heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y en donde dichos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, están sustituidos

adicionalmente de manera opcional con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, amino, alcoxi

opcionalmente sustituido, -CF₃, -O-CF₃, -CN y -N(R²⁰)C(O)-R²²;

R²⁰ y R²² se seleccionan cada uno independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno,

45 acilo, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, y en donde el alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, monoalquilamino o dialquilamino, aminocarbonilo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

o cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común, R²⁰ y R²² se pueden unir para formar un anillo heterocíclico que a continuación está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

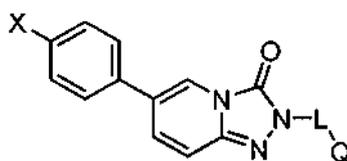
independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo, aralquilo, fenilo, fenoxi, aralquilo, monoalquilamino o dialquilamino, aminocarbonilo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo y cicloalquilo;

R²⁵ es independientemente en cada caso un enlace o se ha seleccionado entre alquilenilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃; y

R²⁴, R²⁶ y R²⁸ en cada caso se han seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, donde el alquilo, arilo y cicloalquilo se pueden sustituir adicionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃,

o una sal, un éster, un estereoisómero, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1,
 en el que R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-15} , y
 en el que dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 5 independientemente entre hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , halo, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , arilo,
 heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$, y
 en el que dichos alcoxi C_{1-8} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están
 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo,
 10 $-NO_2$, $-O-CF_3$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)R^{20}$,
 $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$, y
 en el que dichos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente
 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, hidroxilo, halo, $-NO_2$,
 $-O-CF_3$, $-CF_3$, $-O-CHF_2$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$.
- 15 3. Un compuesto de Fórmula IV:



IV

en la que:

- 20 X es $-O-CF_3$ o $-CF_3$;
 L se selecciona del grupo que consiste en un enlace y alqueno C_{1-6} lineal o ramificado, y
 en donde dicho alqueno C_{1-6} lineal o ramificado está sustituido adicionalmente de manera opcional con uno, dos o
 tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, halo, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$, alqueno
 25 C_{2-4} , alquino C_{2-4} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$,
 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$,
 y
 en donde dichos alcoxi, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están
 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo,
 halo, $-NO_2$, $-O-CF_3$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$,
 30 $-C(O)R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$; y
 en donde dichos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente
 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, $-NO_2$,
 $-O-CF_3$, $-CF_3$, $-O-CHF_2$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;
 Q se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, halo, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$, alqueno C_{2-4} ,
 35 alquino C_{2-4} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$,
 $-CN$ y $-O-R^{20}$, y
 en donde dichos alcoxi, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están
 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio,
 hidroxilo, halo, $-NO_2$, $-O-CF_3$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo,
 40 $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$; y
 en donde dichos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente
 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, $-NO_2$,
 $-O-CF_3$, $-CF_3$, $-O-CHF_2$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;
 R^{20} y R^{22} se seleccionan cada uno independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno,
 45 acilo, alquilo C_{1-15} , alqueno C_{2-15} , alquino C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, y
 en donde el alquilo C_{1-15} , alqueno C_{2-15} , alquino C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están
 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo,
 halo, alquilo C_{1-4} , monoalquilamino o dialquilamino, aminocarbonilo, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$,
 arilo, cicloalquilo y heteroarilo;
 50 o
 cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno común, R^{20} y R^{22} se pueden unir para formar un anillo
 heterocíclico que a continuación está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, monoalquilamino o
 dialquilamino, aminocarbonilo, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, aril y cicloalquilo;
 55 R^{26} en cada caso se ha seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, donde el
 alquilo, arilo y cicloalquilo se pueden sustituir adicionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente entre hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

o una sal, un éster, un estereoisómero, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que L es alquileo C₁₋₆ lineal o ramificado, en el que dicho alquileo C₁₋₆ lineal o ramificado está sustituido adicionalmente de manera opcional con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi, halo, -NO₂, -O-CF₃, -O-CHF₂, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰, y en el que dichos alcoxi, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están
- 10 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y en el que dichos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente
- 15 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y Q se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y -O-R²⁰, y en el que dichos alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, arilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰, y en donde dichos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están de manera opcional adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰.
- 20
- 25 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Q es arilo o heteroarilo, y en el que dichos arilo o heteroarilo están sustituido adicionalmente de manera opcional con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰ y en el que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente
- 30 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, -O-CF₃, -CF₃, -O-CHF₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰.
- 35 6. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 2-(((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 40 2-(((2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 6-(((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(((5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-((3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 45 2-(((3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((4-(trifluorometoxi)encil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((quinolin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 50 2-(((1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((piridin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((4-fenil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 55 2-(((oxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((benzo[d]tiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((1-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 60 2-(((3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(((2-fenoxietil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 65 2-(((3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
- 5- metoxi-2-(((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-((3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(piridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 5 2-((3-(2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(4-clorofenoxi)-2-idroxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 10 2-((2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-idroxi-3-fenoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(2,6-dimetilfenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(2-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 15 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(piridin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(2-fluorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 20 2-((3-(2-clorofenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(3-clorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-fluorofenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(3-bromopiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 25 2-((2-(4-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(4-fluorofenil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(3-ciclopropilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(3-metilpiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 30 2-((2,6-difluorofenil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(3-bromo-4-fluorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(6-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 35 2-((3-(4-cloropiridin-3-il)prop-2-inil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(2-metoxifenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propoxi)benzonitrilo;
 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-2-(3-metoxi-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 40 2-((2-(piridin-3-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(3,3'-bipiridin-6-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(p-toliloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 45 2-((croman-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2,4-difluorofenil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(3-(piridazin-3-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(piridazin-3-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 50 2-((2-(5-metilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(pirazin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 55 2-((3-(2-clorofenoxi)-2-(pirimidin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-ciclopropilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 (S)-2-(3-metoxi-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(5-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 60 acetato de
 (3-((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo;
 (S)-2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-2-(3-(2-clorofenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 65 2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-idroxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(2-etoxifenoxi)-2-idroxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-((3-(bifenil-2-iloxi)-2-hidroxiopropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-hidroxi-3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propoxi)benzonitrilo;
2-((2-(piridin-2-il)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
5 2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-2-metoxipropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-etoxi-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(4-etoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-hidroxi-3-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]piridin-3(2H)-ona;
10 2-((2-hidroxi-3-(2-isopropoxifenoxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((4-(pirimidin-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(2-oxo-3-fenoxipirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(pirimidin-4-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
15 2-((2-(pirazin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(4-fenilpirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(5-metoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona
2-((2-(3-metilpirazin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
20 2-((3-(4-fluoro-3-(oxazol-2-il)fenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((3-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-etoxi-3-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((4-(4-etoxipirimidin-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(4-(dimetilamino)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-
25 a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etoxi)pirimidina-4-carbonitrilo;
2-((2-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(4-(4-clorofenoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
30 2-((2-(4-(3,3-difluoroazetid-1-il)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo-
lo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((3-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)isoid
olina-1,3-diona;
35 2-(((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(2-cloropirimidin-5-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(isoquinolin-1-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
40 2-(((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((5-(3-metilpiridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-cinamil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
45 (S)-2-((5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piri-
din-3(2H)-ona;
2-(((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(4-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
50 2-(((5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
(R)-2-((5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]
piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(4-(metiltio)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-((2-(2-(3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)etoxi)pirimidin-4-iloxi)acetoneitrilo;
55 2-(((5-(pirimidin-2-iloxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo-
lo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((3-metilisoxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
60 2-(((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((3-trideuterometil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
65 6-((4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
2-(((5-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

- 2-(((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilo)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((5-((piridin-2-ilo)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-3(2H)-ona;
 5 2-(((5-((2-etoxifenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-isopropoxipirimidin-2-ilo)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2-ilo)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2-(4-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-2-ilo)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 10 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((2-ciclopropiloxazol-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((5-terc-butiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((5-terc-butiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 15 2-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 5-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 5-metil-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((2,2,2-trifluoroetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-isopropil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 20 2-(((4-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((4-metiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((4-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 8-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 25 2-(((2-metiloxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-((3-(4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxi)propil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 2-(((5-ciclopropiloxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
 6-((4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona; y
 2-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona,

o una sal, un éster, un estereoisómero, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método de tratamiento de una patología en un mamífero que se alivia mediante el tratamiento con un agente que puede reducir la corriente de sodio tardía.

8. El compuesto para uso de la reivindicación 7, en donde el mamífero es un ser humano.

9. El compuesto para uso de la reivindicación 7, en donde la patología se selecciona entre el grupo que consiste en arritmias auriculares, arritmias ventriculares, insuficiencia cardiaca, angina estable, angina inestable, angina inducida por ejercicio, cardiopatía congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar, claudicación intermitente, diabetes, y neuropatía diabética periférica.

10. El compuesto para uso de la reivindicación 9, en donde la insuficiencia cardiaca se selecciona del grupo que consiste en insuficiencia cardiaca diastólica, insuficiencia cardiaca sistólica e insuficiencia cardiaca aguda.

11. El compuesto para uso de la reivindicación 7, en donde la patología da como resultado uno o más de dolor neuropático, epilepsia, convulsiones o parálisis.

12. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 de una sal, un éster, un profármaco, un estereoisómero, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.