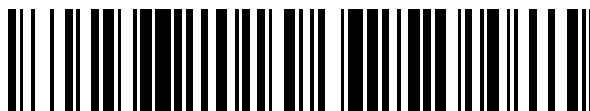


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 654**

51 Int. Cl.:

C07D 267/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012 E 12735400 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2726469**

54 Título: **Oxazepinas como moduladores de canales de iones**

30 Prioridad:

01.07.2011 US 201161503980 P

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

30.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CORKEY, BRITTON, KENNETH;
ELZEIN, ELFATIH;
JIANG, ROBERT, H.;
KALLA, RAO, V.;
KOLTUN, DMITRY;
LI, XIAOFEN;
MARTINEZ, RUBEN;
PARKHILL, ERIC, Q.;
PERRY, THAO;
ZABLOCKI, JEFF;
VENKATARAMANI, CHANDRASEKAR;
GRAUPE, MICHAEL y
GUERRERO, JUAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 549 654 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

Oxazepinas como moduladores de canales de iones

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de 35 U.S.C. § 119(e) en el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos con Número de Serie 61/503,980, presentado el 1 de julio de 2011, la totalidad del cual se incorpora en el presente documento por referencia.

10

Campo

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos y a su uso en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo enfermedades cardiovasculares y diabetes. La divulgación también se refiere a métodos para la preparación de los compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

15

Antecedentes

La corriente de sodio tardía (INaL) es un componente sostenido de la corriente rápida de Na⁺ de miocitos cardiacos y neuronas. Numerosas afecciones neurológicas y cardiacas comunes están asociadas a un aumento anormal (INaL), que contribuye a la patogénesis de la disfunción tanto eléctrica como contráctil en mamíferos. Véase, por ejemplo, Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current", Pharmacology and Therapeutics 119 (2008) 326-339. Por lo tanto, los compuestos que inhiben selectivamente (INaL) en mamíferos son útiles en el tratamiento de tales patologías.

25

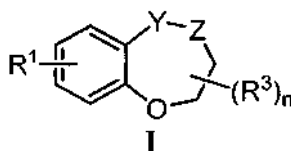
Un ejemplo de un inhibidor selectivo de (INaL) es RANEXA[®], un compuesto aprobado por la FDA para el tratamiento de angina de pecho estable crónica. También se ha mostrado que RANEXA[®] es útil para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, incluyendo lesión por isquemia-reperfusión, arritmia y angina inestable, y también para el tratamiento de diabetes. Sería deseable proporcionar nuevos compuestos que inhiban selectivamente INaL en mamíferos.

30

Sumario

Por lo tanto, las realizaciones típicas de la presente divulgación proporcionan nuevos compuestos que funcionan como bloqueantes de los canales de sodio tardíos. En una realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I:

35



40 en la que:

-Y-Z- es -C(=NR⁴)-NR²- o -C(NR⁵R⁶)=N-;

R¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo;

en el que dichos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

45

en el que dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

50

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁶), -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

55

en el que dichos alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, oxo y -O-R²⁰;

60

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-

N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclico o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo; -NO₂, -CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, -S(O)₂-R²⁰ y -O-R²⁰;

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

cada R³ es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²¹, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente

están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicliilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -OR²⁰;

o dos R^3 unidos a un átomo de carbono común forman un oxo:

o dos R³ unidos a átomos de carbono comunes o adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo;

Los dos R²⁰ unidos a átomos de carbono coniales o adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclo, en el que dichos cicloalquilo o heterociclilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰.

R⁴ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

o R^2 y R^4 se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterocíclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heteroarilo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₆, arilo, y heteroarilo:

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicliilo;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰.

en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²¹;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

o R⁵ y R⁶ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -CN, oxo, -OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en el que dicho alquilo C₁₋₆ o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰;

R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

en el que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, ariloxi, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

en el que dicho heteroarilo está además opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o

cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común R²⁰ y R²² se pueden unir para formar un heterociclilo o heteroarilo que entonces está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo;

cada R²⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; y

en el que el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero de los mismos; con la condición de que cuando R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un imidazolilo opcionalmente sustituido, el imidazolilo no está sustituido directamente con un triazolilo opcionalmente sustituido, o R¹ no es pirazolilo, 2-piridinonilo o 2-fluoropiridinilo opcionalmente sustituido.

Algunas realizaciones proporcionan un método de uso de los compuestos de Fórmula I, IA, IB o VII, o de Fórmula o Fórmulas adicionales descritas en el presente documento, en el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero que es susceptible de tratamiento mediante un bloqueante de los canales de sodio tardíos. Tales enfermedades incluyen enfermedades cardiovasculares tales como 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, enfermedad cardiaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente. Tales enfermedades pueden incluir también diabetes y afecciones relacionadas con la diabetes, por ejemplo neuropatía periférica diabética. Tales enfermedades también pueden incluir afecciones que afectan al sistema neuromuscular dando como resultado dolor, ataques o parálisis. Por lo tanto, se contempla que los compuestos de la divulgación o sus formas de sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros y/o tautómero son potencialmente de uso como medicamentos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB o VII o Fórmulas adicionales descritas en el presente documento), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, el compuesto es:

I-5	3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina
I-6	3-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
I-7	3-(pirimidin-2-il)-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
I-18	3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
II-1	5-morfolino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina
II-2	N-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-3	5-(pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina
II-4	N-ciclopropil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-5	N-bencil-N-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-9	N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-10	N-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-11	N-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-13	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo
II-14	N-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina

II-15	(S)-N,N-dimetil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-19	N-(piridin-2-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-20	N-(2-(piridin-2-iloxi)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-22	N-(2-fenoxietil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-24	N-(2-(2-clorofenoxi)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-25	7-(4-(trifluorometil)fenil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-31	5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina
II-32	N-fenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-33	N-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-37	N-(pirimidin-2-ilmetil)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-38	metil(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)- <i>terc</i> -butilo
II-39	(R)-N-metil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-40	metil(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)- <i>terc</i> -butilo
II-43	3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo
II-47	(R)-N-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)picolinamida
II-48	(S)-N,N-dietil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-50	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)- <i>terc</i> -butilo
II-51	(R)-N,N-dimetil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-54	N-fenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-55	5-(3-morfolinopirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina
II-56	(S)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-57	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo
II-58	5-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina
II-60	5-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina
II-61	1-(naftalen-1-iloxi)-3-((R)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilamino)propan-2-ol
II-62	3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
II-63	3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)- <i>terc</i> -butilo

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero de los mismos.

Las invenciones de la presente divulgación se describen en el presente documento. Además, las realizaciones específicas de la invención son como se desvelan en el presente documento.

Descripción detallada

1. Definiciones y parámetros generales

Como se usa en la presente memoria descriptiva, se pretende generalmente que las siguientes palabras y expresiones tengan los significados que se exponen posteriormente, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique otra cosa.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar monorradical que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o de 1 a 15 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 8

átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Este término se muestra a modo de ejemplo mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo, y similares.

5 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a:

1) un grupo alquilo 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, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arililo, heteroarililo, heterociclitio, tiol, alquilitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclitio, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclitio, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclitio, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

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

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

La expresión "alquilo inferior" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar monorradical que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Esta expresión se muestra a modo de ejemplo mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, y similares.

La expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a un alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), como se define para alquilo sustituido o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está interrumpido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se define para alquilo sustituido o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y además está interrumpido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se ha definido anteriormente.

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

La expresión "alquileo inferior" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificar que tiene, en algunas realizaciones, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

La expresión "alquileo sustituido" se refiere a un grupo alquileo como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo, donde arilo y alquileo se definen en el presente documento. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo se muestran a modo de ejemplo mediante 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 opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo se muestran a modo de ejemplo mediante benciloxi, feniletiloxi, y similares.

El término "alqueno" se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificar 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 etenilo (o vinilo, es decir -CH=CH₂), 1-propileno (o alilo, es decir -CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂), y similares.

La expresión "alquenilo inferior" se refiere a un alquenilo como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

El término "alquilenilo" se refiere a un dirradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o sin ramificar 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.

El término "alquinilo" se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado que tiene, en algunas realizaciones, 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 ($\text{-C}\equiv\text{CH}$), propargilo (o propinilo, es decir $\text{-C}\equiv\text{CCH}_3$), y similares.

La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

El término "alquilenilo" se refiere a un dirradical de un hidrocarburo insaturado que tiene, en algunas realizaciones, 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.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH .

El término "alcoxi" se refiere al grupo R-O- , donde R es alquilo o -Y-Z , en el que Y es alquilenilo y Z es alquenilo o alquinilo, donde alquilo, alquenilo y alquinilo son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi son alquil-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.

La expresión "alcoxi inferior" se refiere al grupo R-O- en el que R es alquilo inferior opcionalmente sustituido. Esta expresión se muestra a modo de ejemplo mediante grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi, y similares.

La expresión "alcoxi sustituido" se refiere al grupo R-O- , donde R es alquilo sustituido o -Y-Z , en el que Y es alquilenilo sustituido y Z es alquenilo sustituido o alquinilo sustituido, donde alquilo sustituido, alquenilo sustituido y alquinilo sustituido son como se definen en el presente documento.

La expresión "haloalquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono unidos covalentemente a de 1 a 7, o de 1 a 6, o de 1 a 3, halógenos, donde alquilo y halógeno se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, haloalquilo C_{1-3} incluye, a modo de ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3-fluoropropilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono, o de 3 a 10 átomos de carbono, que tienen un anillo cíclico individual o múltiples anillos condensados. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillos individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares o estructuras de anillos múltiples tales como adamantanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo o grupos alquilo cíclicos a los que está condensado un grupo arilo, por ejemplo indanilo, y similares, con la condición de que el punto de unión es a través del grupo alquilo cíclico.

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

Las expresiones "cicloalquilo sustituido" y "cicloalquenilo sustituido" se refieren a grupos cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniolo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo , $\text{-S(O)-cicloalquilo}$, $\text{-S(O)-heterociclilo}$, -S(O)-arilo , -S(O)-heteroarilo , $\text{-S(O)}_2\text{-alquilo}$, $\text{-S(O)}_2\text{-cicloalquilo}$, $\text{-S(O)}_2\text{-heterociclilo}$, $\text{-S(O)}_2\text{-arilo}$ y $\text{-S(O)}_2\text{-heteroarilo}$. La expresión "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más de los átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo tienen un grupo oxo unido a los mismos. Además, un sustituyente en el cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar unido al mismo átomo de

carbono que, o ser geminal a, la unión del cicloalquilo o cicloalquenilo sustituido al sistema de anillos 6,7. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "cicloalcoxi" se refiere al grupo cicloalquil-O-.

La expresión "cicloalcoxi sustituido" se refiere al grupo cicloalquil-O- sustituido.

El término "cicloalqueniloxi" se refiere al grupo cicloalquenil-O-.

La expresión "cicloalqueniloxi sustituido" se refiere al grupo cicloalquenil-O- sustituido.

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

A menos que se limite de otro modo por la definición para el sustituyente del arilo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, 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, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

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 define para arilo.

El término "heterociclilo", "heterociclo", o "heterocíclico" se refiere a un grupo monorradical saturado que tiene un anillo individual o múltiples anillos condensados, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, y de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo, y/u oxígeno en el anillo. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclilo", "heterociclo", o "heterocíclico" está unido al resto de la molécula a través de uno de los heteroátomos en el anillo.

A menos que se limite de otro modo por la definición para el sustituyente heterocíclico, tales grupos heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con 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, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, 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, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. Además, un sustituyente en el grupo heterocíclico puede estar unido al mismo átomo de carbono que, o ser geminal a, la unión del grupo heterocíclico sustituido al sistema de anillos 6,7. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Algunos ejemplos de heterocíclicos incluyen tetrahidrofurano, morfolino, piperidinilo, y similares.

El término "heterociclooxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende anillos individuales o múltiples que comprende 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 a las expresiones "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado". La expresión "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático, independientemente del punto de unión. Algunos ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina.

La expresión "heteroarilo parcialmente saturado" se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático subyacente que ha tenido uno o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo aromático saturado subyacente. Algunos ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, cromano, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, y similares.

5 A menos que se limite de otro modo por la definición para el sustituyente del heteroarilo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 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, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxi-amino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo individual (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo). Algunos ejemplos de heterociclos y heteroarilos con nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, 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.

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

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

30 La expresión "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 heterociclilo con la condición de que los dos grupos R no sean hidrógeno o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo, cicloalquenilo o alquinilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

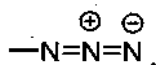
El término "alquilamina" se refiere a R-NH₂ en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.

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

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

45 El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "azido" se refiere a un grupo



50 El término "ceto" u "oxo" se refiere a un grupo =O.

El término "carboxi" se refiere a un grupo -C(O)-OH.

55 El término "éster" o "carboxiéster", se refiere al grupo -C(O)OR, donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, que además puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

60 El término "acilo" representa el grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos $-C(O)O$ -alquilo o $-C(O)O$ -cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento, y pueden estar además opcionalmente sustituidos con alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-C(O)NRR$ donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, o donde los dos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "aciloxi" se refiere al grupo $-OC(O)-R$, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "acilamino" se refiere al grupo $-NRC(O)R$ donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "alcoxicarbonilamino" se refiere al grupo $-N(R^d)C(O)OR$ en el que R es alquilo y R^d es hidrógeno o alquilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, cada alquilo puede estar además opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "aminocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^cC(O)NRR$, en el que R^c es hidrógeno o alquilo y cada R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

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

El término "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $=S$.

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

La expresión "alquiltio sustituido" se refiere al grupo $-S$ -alquilo sustituido.

El término "heterociciltio" se refiere al grupo $-S$ -heterociclilo.

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

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

El término "sulfóxido" se refiere a un grupo $-S(O)R$, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere a un grupo $-S(O)R$, en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se definen en el presente documento.

El término "sulfona" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.

El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo $-S(O)_2NRR$, en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el

grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

5 El término "hidroxiamino" se refiere al grupo NHOH .

El término "alcoxiamino" se refiere al grupo $-\text{NHOR}$ en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.

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

10 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse o no producirse, y que la descripción incluye los casos en los que dicho suceso o circunstancia se produce y los casos en los que no.

15 Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monorradical está unido a un átomo individual del grupo sustituido (por ejemplo formando una ramificación), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo puente dirradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando de ese modo un anillo condensado en el grupo sustituido.

20 Cuando se describe en el presente documento que un grupo (resto) dado está unido a un segundo grupo y el sitio de unión no es explícito, el grupo dado puede estar unido en cualquier sitio disponible del grupo dado a cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un "fenilo sustituido con alquilo inferior", donde los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio 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 que se puede reemplazar un hidrógeno del grupo con un sustituyente.

25 Se ha de entender que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, no se pretende la inclusión en el presente documento de polímeros que se consiguen por definición de sustituyentes con sustituyentes adicionales sobre sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está a su vez sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.). Tampoco se incluyen números infinitos de sustituyentes, tanto si los sustituyentes son iguales como diferentes. En tales casos, el número máximo de cada sustituyente es tres. Cada una de las definiciones anteriores está restringida de ese modo mediante una limitación que, por ejemplo, limita los grupos arilo sustituido a -aril sustituido-(aril sustituido)-arilo sustituido.

35 Un compuesto de una fórmula dada (por ejemplo el compuesto de Fórmula I, que también incluye las Fórmulas IA, IB y/o VII) pretende incluir los compuestos de la divulgación, y las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros o tautómeros de tales compuestos. Además, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y se pueden producir en forma de una mezcla racémica o en forma de enantiómeros o diastereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presente en cualquier compuesto dado de una fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (hay 2^n 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 apropiada de la síntesis o por resolución del compuesto mediante medios convencionales. Se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros individuales) así como las mezclas racémicas y racémicas de los estereoisómeros, la totalidad de los cuales se pretende que queden representados por las estructuras de la presente memoria descriptiva a menos que se indique específicamente otra cosa.

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

Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en la forma en la que se disponen los átomos en el espacio.

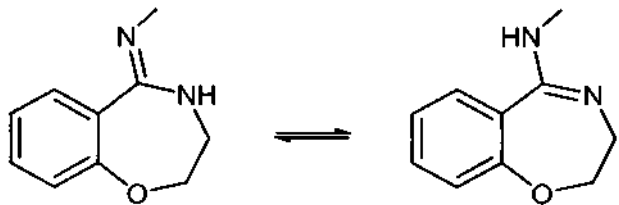
55 Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1: 1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término " $(\pm)$ " se usa para denominar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

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

60 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 en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se denominan $(+)$ o $(-)$ dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que hacen rotar el plano de la luz polarizada en la longitud de onda de la línea D del sodio.

65

Algunos de los compuestos existen en forma de isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros ácido imídico. Independientemente del tautómero que se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, el experto en la materia ha de entender que los compuestos comprenden tautómeros tanto amida como ácido imídico. De ese modo, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros ácido imídico. De forma análoga, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros amida. A continuación se muestran algunos ejemplos no limitantes de tautómeros:



La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar un tratamiento, como se define posteriormente, cuando se administra a un mamífero con necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz varía dependiendo del sujeto y la patología que se va a tratar, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la patología, la forma de administración y similares, que puede determinar fácilmente un experto habitual en la materia.

El término "polimorfo" se refiere a diferentes estructuras cristalinas de un compuesto cristalino. Los diferentes polimorfos pueden ser resultado de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o de diferencias en el 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 I, IA, IB o VII y un disolvente.

El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I, IA, IB o VII y agua.

El término "profármaco" se refiere a compuestos de Fórmula I, IA, IB o VII 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 sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito biológicamente activo del mismo.

También se pretende que cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de Fórmula I, IA, IB o VII, represente formas sin marcar así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas del presente documento excepto en que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármaco o sustrato o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

La divulgación también incluye compuestos de Fórmula I, IA, IB o VII en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan con deuterio, en los que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos exhiben un aumento de resistencia al metabolismo y de ese modo son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de Fórmula I, IA, IB o VII cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante el empleo de materiales de partida en los que se han reemplazado uno o más hidrógenos con deuterio.

Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo del fármaco y farmacocinética), con respecto a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de semivida *in vivo*, reducción de requisitos de dosificación y/o mejora del índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación y los

profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos que se desvelan en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos posteriormente por sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Se entiende que deuterio en este contexto se refiere a un sustituyente en el compuesto de Fórmula I, IA, IB o VII.

La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente divulgación se pretende que cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular represente cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por lo tanto, en los compuestos de la presente divulgación se pretende que cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) represente deuterio.

El término "tratamiento" o "tratar" significa la administración de un compuesto de la invención, mediante o con la orientación de un cuidador competente, a un mamífero que tiene una enfermedad con fines que incluyen:

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

En numerosos casos, los compuestos de la presente divulgación son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que mantienen la eficacia y propiedades biológicas del compuesto dado, y que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Algunas sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Algunas sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil sustituido aminas, di(alquil sustituido) aminas, tri(alquil sustituido) aminas, alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil sustituido aminas, di(alquenil sustituido) aminas, tri(alquenil sustituido) aminas, cicloalquil aminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquil sustituido aminas, cicloalquil disustituido amina, cicloalquil trisustituido aminas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil) aminas, tri(cicloalquenil) aminas, cicloalquenil sustituido aminas, cicloalquenil disustituido amina, cicloalquenil trisustituido aminas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroaril aminas, diheteroaril aminas, triheteroaril aminas, heterocíclico aminas, diheterocíclico aminas, triheterocíclico aminas, di 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, heterocíclico, y similares. También se incluyen las aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Las aminas tienen la estructura general $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$, en la que en las aminas monosustituidas 2 de los tres sustituyentes del nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) son hidrógeno, en las aminas disustituidas 1 de los tres sustituyentes del nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) es hidrógeno, mientras que en las aminas trisustituidas ninguno de los tres sustituyentes del nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) es hidrógeno. R^{30} , R^{31} y R^{32} se seleccionan entre diversos sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico y similares. Las aminas mencionadas anteriormente se refieren a los compuestos en los que uno, dos o tres sustituyentes del nitrógeno son como se enumeran en el nombre. Por ejemplo, el término "cicloalquenil amina" se refiere a cicloalquenil-NH₂, en la que "cicloalquenilo" es como se define en el presente documento. El término "diheteroarilamina" se refiere a NH(heteroarilo)₂, en la que "heteroarilo" es como se define en el presente documento, etc.

Algunos ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, únicamente a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, tri(iso-propil) 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 inorgánicos y orgánicos. Algunas sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Algunas sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen 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-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, y similares.

Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos

y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos complementarios a las composiciones.

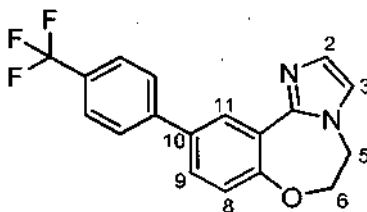
"Enfermedades coronarias" o "enfermedades cardiovasculares" se refiere a enfermedades de la cardiovascular que surgen de uno cualquiera o más de uno de, insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca diastólica e insuficiencia cardiaca sistólica), insuficiencia 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.

"Claudicación intermitente" significa el dolor asociado a enfermedad arterial periférica. "Enfermedad arterial periférica" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). PAD afecta a las arterias de fuera del corazón y el cerebro. El síntoma más habitual de PAD es un calambre doloroso en las caderas, muslos o pantorrillas cuando se camina, se suben escaleras o se hace ejercicio. El dolor se denomina claudicación intermitente. Cuando se enumeran los síntomas de claudicación intermitente, se pretende incluir tanto PAD como PVD.

Arritmias se refiere a cualquier frecuencia cardiaca anormal. Bradicardia se refiere a una frecuencia cardiaca anormalmente lenta mientras que taquicardia se refiere a una frecuencia cardiaca anormalmente rápida. Como se usa en el presente documento, el tratamiento de las arritmias pretende incluir el tratamiento de taquicardias supraventriculares tales como fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia de reentrada del nódulo AV, taquicardia auricular y las taquicardias ventriculares (VT), incluyendo taquicardia ventricular idiopática, fibrilación ventricular, síndrome de preexcitación y Torsade de Pointes (TdP).

2. Nomenclatura

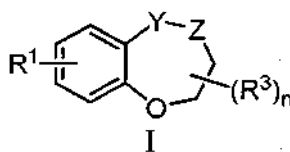
Los nombres de los compuestos de la presente divulgación se proporcionan usando el software ACD/Name para la nomenclatura de compuestos químicos (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto). Se pueden nombrar otros compuestos o radicales con nombres comunes o nombres sistemáticos o no sistemáticos. La nomenclatura y la numeración de los compuestos de la divulgación se ilustran con un compuesto representativo de Fórmula I:



que se nombra 10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina.

3. Compuestos

Por lo tanto, las realizaciones típicas de la presente divulgación proporcionan nuevos compuestos que funcionan como bloqueantes de los canales de sodio tardíos. En una realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I:



en la que:

-Y-Z- es -C(=NR⁴)-NR²- o -C(NR⁵R⁶)=N-; R¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo; en el que dichos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y en el que dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²¹)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁶), -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquililo C₂₋₄, halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, oxo y -O-R²⁰; en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo

adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²¹)(R²²), -CN, -S(O)₂-R²⁰ y -O-R²⁰;

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

cada R³ es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dichos alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

o dos R³ unidos a un átomo de carbono común forman un oxo;

o dos R³ unidos a átomos de carbono comunes o adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo;

en el que dichos cicloalquilo o heterociclilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

o R² y R⁴ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heteroarilo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y en el que dichos alquilo C₁₋₆, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₆, arilo, y heteroarilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

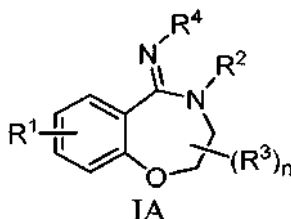
en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo,

- 5 -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰; o R⁵ y R⁶ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;
- 10 en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y en el que dicho alquilo C₁₋₆, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰;
- 15 R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y en el que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, ariloxi, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃,
- 20 -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; en el que dicho heteroarilo está además opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común R²⁰ y R²² se pueden unir para formar un heterociclilo o heteroarilo que entonces está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y
- 25 cada R²⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; en el que el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero de los mismos; con la condición de que cuando R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un imidazolilo opcionalmente sustituido, el imidazolilo no está directamente sustituido con un triazolilo opcionalmente sustituido, o R¹ no es pirazolilo, 2-piridinonilo o 2-fluoropiridinilo opcionalmente sustituido.
- 35 En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se representa mediante la Fórmula IA:



en la que:

- 40 R¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo; en el que dichos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y
- 45 en el que dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;
- 50 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁶), -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₄, halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, oxo y -O-R²⁰;
- 55 en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-

$N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$; y en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, $-CF_3$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, $-S(O)_2-R^{20}$ y $-O-R^{20}$;

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

cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$; y

en el que dichos alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{21})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

o dos R^3 unidos a un átomo de carbono común forman un oxo;

o dos R^3 unidos a átomos de carbono comunes o adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo;

en el que dichos cicloalquilo o heterociclilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

R^4 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{21}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$; y

en el que dichos alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

o R^2 y R^4 se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heteroarilo, $-CN$, $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$ y $-C(O)-OR^{20}$; y

en el que dichos alquilo C_{1-6} o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-CN$, $-O-R^{20}$, alquilo C_{1-6} , arilo, y heteroarilo;

R^{20} y R^{22} se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

en el que el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, acilamino, oxo, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , ariloxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

en el que dicho heteroarilo está además opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; 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 heterociclilo o heteroarilo que está entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en el que el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero de los mismos; con la condición de que cuando R^2 y R^4 se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un imidazolilo opcionalmente sustituido, el imidazolilo no está sustituido directamente con un triazolilo opcionalmente sustituido, o R^1 no es pirazolilo, 2-piridinonilo o 2-fluoropiridinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo;

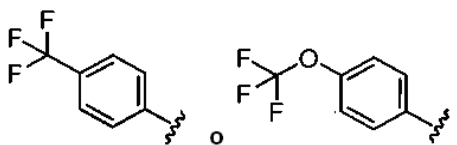
en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$, $-S(=O)_2-R^{20}$, $-O-S(=O)_2-R^{20}$, $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo opcionalmente sustituido con -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆ en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo opcionalmente sustituido con -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆ en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

En algunas realizaciones, R¹ es

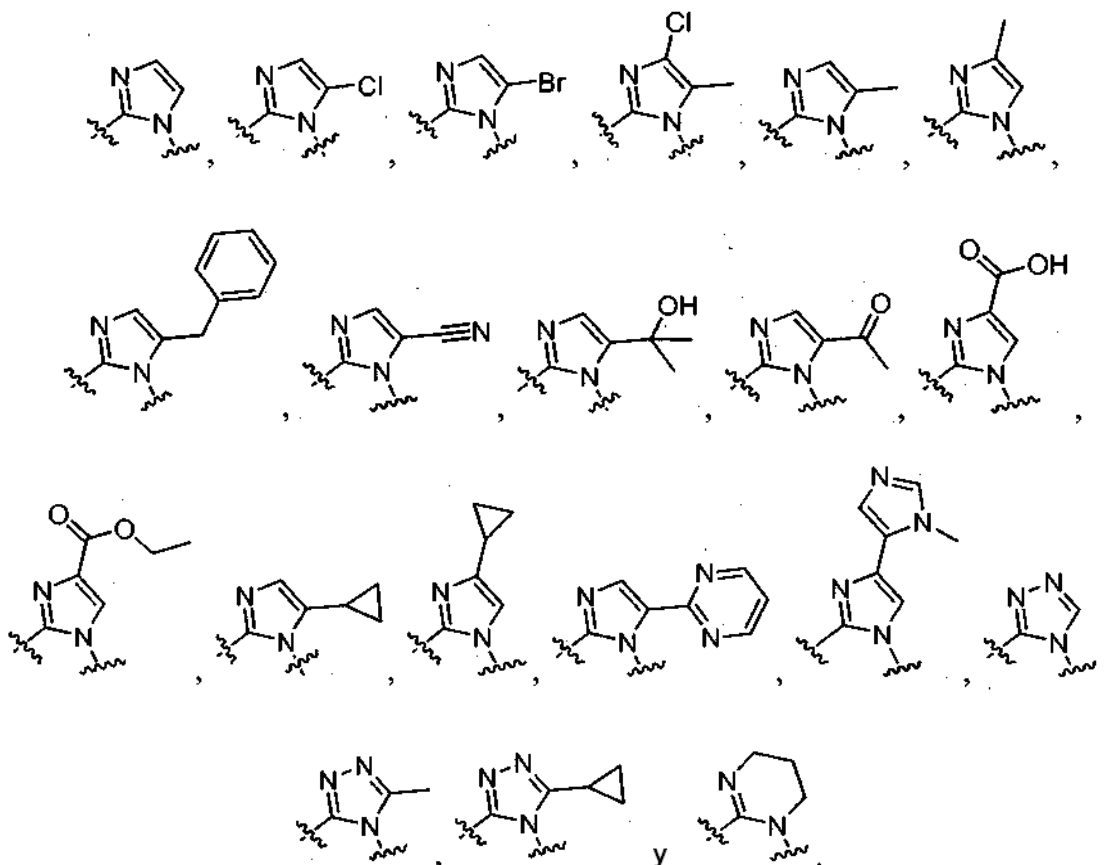


En algunas realizaciones, R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heteroarilo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₆, arilo, y heteroarilo.

En algunas realizaciones, R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en



En algunas realizaciones, n es 0.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo;

en el que dichos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

n es 0; y

R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heteroarilo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -N(R²¹)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₆, arilo, y heteroarilo.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo;

en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

n es 0; y

R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heteroarilo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₆, arilo, y heteroarilo.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo opcionalmente sustituido con -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆;

en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;

n es 0; y

R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heteroarilo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₆, arilo, y heteroarilo.

En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido con -O-CF₃ o -CF₃;

n es 0; y

R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heteroarilo, -CN, -C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰;

y

en el que dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₆, arilo, y heteroarilo.

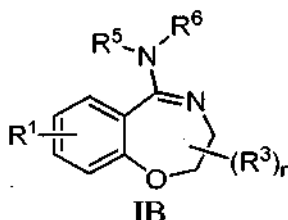
En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

I-5	3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobencof[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina
I-6	3-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobencof[1,2-d][1,4]oxazepina
I-7	3-(pirimidin-2-il)-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobencof[1,2-d][1,4]oxazepina

I-18	3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
------	---

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se representa mediante la Fórmula IB:



en la que:

- 10 R^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo; en el que dichos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-$
15 R^{20} , $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$, $-S(=O)_2-R^{20}$, $-O-S(=O)_2-R^{20}$, $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y
20 en el que dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;
25 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
en el que dichos alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;
30 en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$; y
en el que dichos alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, adicionalmente están
35 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;
o dos R^3 unidos a un átomo de carbono común forman un oxo;
o dos R^3 unidos a átomos de carbono comunes o adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo;
en el que dichos cicloalquilo o heterociclilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres
40 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;
 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con
45 uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;
en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$; y
50 en el que dichos alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, $-NO_2$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$;
 R^6 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
55 en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;
en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$,

-C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

o R⁵ y R⁶ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en el que dicho alquilo C₁₋₆, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰;

R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

en el que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, ariloxi, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; en el que dicho heteroarilo está además opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o

cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común R²⁰ y R²² se pueden unir para formar un heterociclilo o heteroarilo que entonces está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y cada R²⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

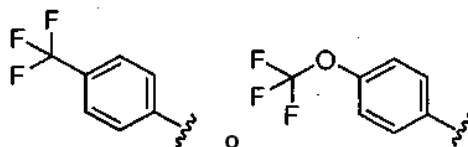
en el que el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero del mismo.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo opcionalmente sustituido con -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆ en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo opcionalmente sustituido con -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆ en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

En algunas realizaciones, R¹ es



En algunas realizaciones, n es 0.

En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno o metilo.

En algunas realizaciones, R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dichos alquilo heteroarilo C₁₋₆ o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰ y -O-R²⁰;

en el que dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆ o heteroarilo; y

en el que dicho alquilo C₁₋₆ está además opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

En algunas realizaciones, R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en (1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo, (1-oxo-1-pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-ilo, (1-oxo-*tert*-butoximetil)pirrolidin-3-ilo, (3-fluoropiridin-2-il)metilo, (6-(trifluorometil)piridin-2-il)metilo, 1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 2-(1H-imidazol-1-il)etilo, 2-(2-clorofenoxi)etilo, 2-(piridin-2-iloxi)etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fenoxietilo, 6-(trifluorometil)piridin-2-ilo, bencilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fenilo, piridin-2-ilo, piridin-2-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo y pirrolidin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes

seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y en el que dicho alquilo C₁₋₆ o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰.

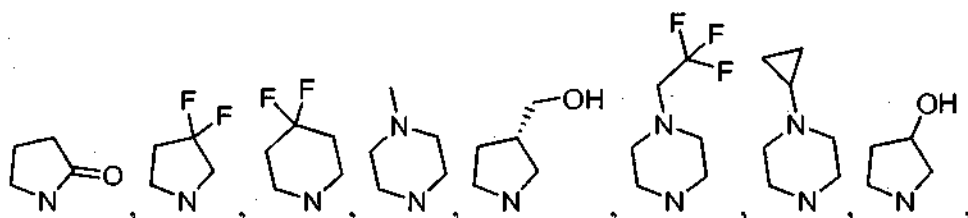
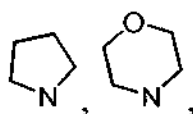
5

En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo; en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰ y -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰; y

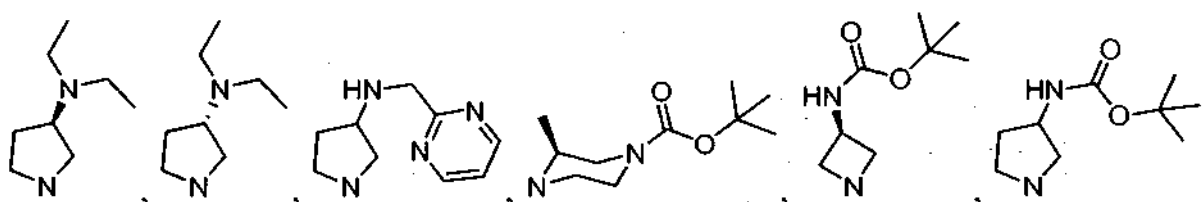
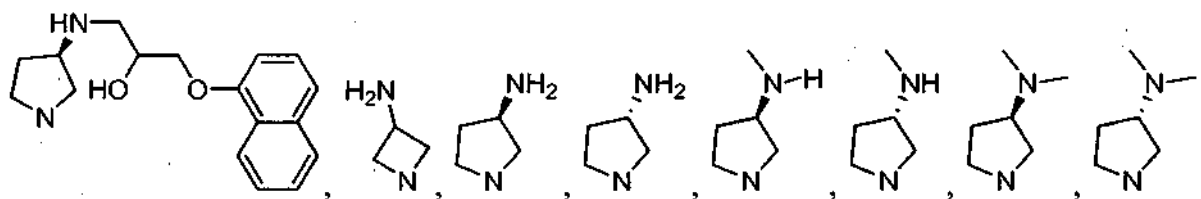
10

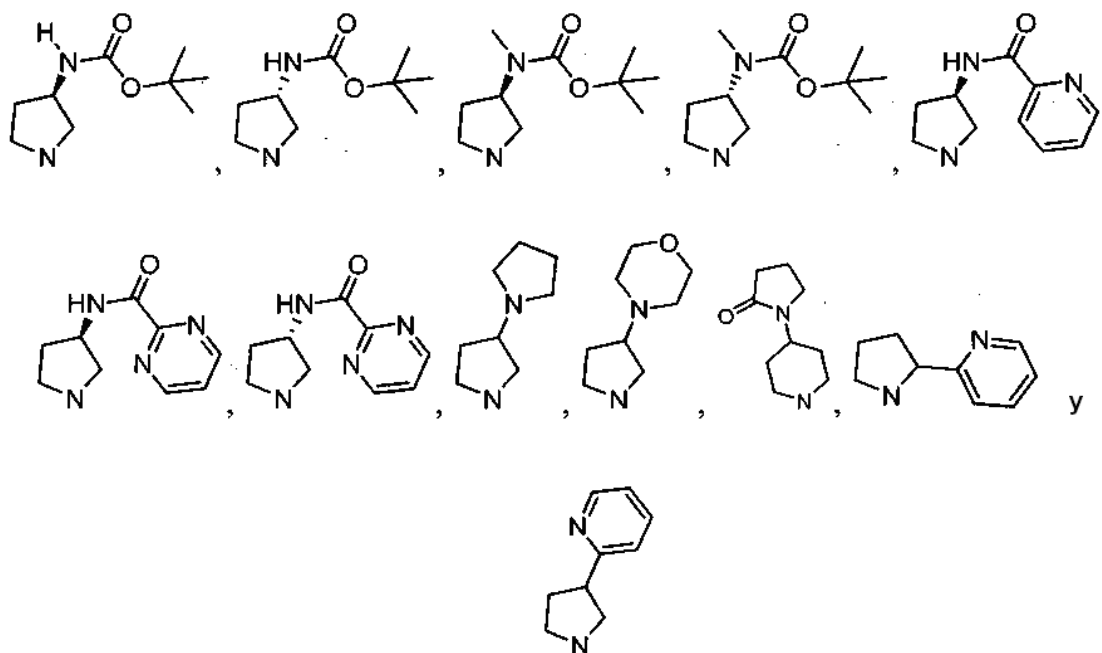
en el que dicho alquilo C₁₋₆ o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo y -O-R²⁰.

En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en



15





- En algunas realizaciones, R^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo;
 en el que dichos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno,
 5 dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{S}-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y
 en el que dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
 10 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;
 n es 0;
 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y
 15 R^6 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
 en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno,
 dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} ,
 cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;
 en el que dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente
 20 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,
 $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y
 en el que dichos alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están
 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 25 consiste en hidroxilo, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$;
 o R^5 y R^6 se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;
 en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes
 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo,
 heteroarilo, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$; y
 30 en el que dicho alquilo C_{1-6} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes
 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y $-\text{O}-\text{R}^{20}$.

- En algunas realizaciones, R^1 es arilo;
 en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 35 independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{S}-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y
 en el que dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
 40 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 consiste en halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

nes 0:

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-

N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

o R⁵ y R⁶ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en el que dicho alquilo C₁₋₆ o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo opcionalmente sustituido con -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆; y

en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;

```

n es 0;

```

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₅; y

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-

N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰.

o R^5 y R^6 se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰, y

en el que dicho alquilo C₁₋₆ o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰.

En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido con -O-CF₃ o -CF₃:

n es 0;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₅; y

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-

$N(R^{20})(R^{22}), -CN$ y $-O-R^{20}$; y

en el que dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

o R⁵ y R⁶ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en el que dicho alquilo C₁₋₆ o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰.

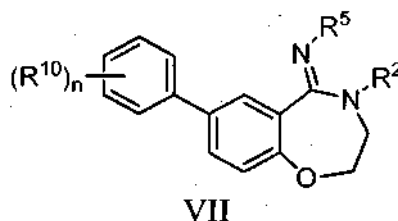
En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

II-1	5-morfolino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina
II-2	N-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-3	5-(pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina
II-4	N-ciclopropil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-5	N-bencil-N-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-9	N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-10	N-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-11	N-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-13	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)- <i>terc</i> -butilo
II-14	N-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-15	(S)-N,N-dimetil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-19	N-(piridin-2-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-20	N-(2-(piridin-2-iloxi)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-22	N-(2-fenoxietil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-24	N-(2-(2-clorofenoxi)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-25	7-(4-(trifluorometil)fenil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-31	5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina
II-32	N-fenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-33	N-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-37	N-(pirimidin-2-ilmetil)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-38	metil(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)- <i>terc</i> -butilo
II-39	(R)-N-metil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-40	metil(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)- <i>terc</i> -butilo
II-43	3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo
II-47	(R)-N-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)picolinamida
II-48	(S)-N,N-dietil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-50	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)- <i>terc</i> -butilo
II-51	(R)-N,N-dimetil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-54	N-fenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-55	5-(3-morfolinopirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina
II-56	(S)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-57	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo
II-58	5-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina
II-60	5-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina
II-61	1-(naftalen-1-iloxi)-3-((R)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilamino)propan-2-ol
II-62	3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo

II-63	3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (R)- <i>tert</i> -butilo
o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero del mismo.	

4. Realizaciones alternativas

En realizaciones alternativas, el compuesto de Fórmula I se representa mediante la Fórmula VII:



en la que:

- 10 n es 0, 1, 2 o 3:
 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(-O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y
- 15 en el que dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;
- 20 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁸), -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que dichos alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₄, halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, oxo y -O-R²⁰;
- 25 en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y
- 30 en el que dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, -S(O)₂-R²⁰ y -OR²⁰;
- R⁵ es 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 o heterociclilo;
- 35 en el que dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;
- en el que dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y
- 40 en el que dichos alquilo C₁₋₆, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;
- o R² y R⁵ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;
- 45 en el que dichos heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, heteroarilo, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y
- en el que dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y heteroarilo; R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y
- 50 en el que el alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -

C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

en el que dicho heteroarilo está además opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común R²⁰ y R²² se pueden unir para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo que está entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo;

R²⁵ es en cada caso independientemente un enlace covalente o alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃; y

R²⁶ y R²⁸ se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; y

en el que el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

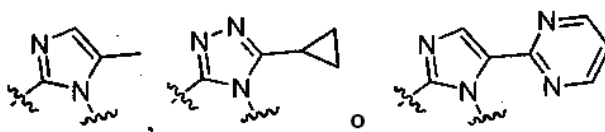
o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, hidrato, solvato, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero, polimorfo y/o profármaco del mismo.

En algunas realizaciones, cuando R² y R⁵ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un imidazolilo opcionalmente sustituido, el imidazolilo no está sustituido directamente con un triazolilo opcionalmente sustituido, o R¹ no es pirazolilo, 2-piridinonilo o 2-fluoropiridinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R² y R⁵ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en el que dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo y heteroarilo.

En algunas realizaciones, R² y R⁵ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar



En algunas realizaciones, R¹⁰ es 4-trifluorometilo.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en 3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina;

3-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina; y

3-(pirimidin-2-il)-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina;

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, hidrato, solvato, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero, polimorfo y/o profármaco del mismo.

5. Realizaciones adicionales

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados por la presente divulgación son eficaces en el tratamiento de afecciones o enfermedades conocidas por responder a la administración de bloqueantes de los canales de sodio tardíos, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades cardiovasculares tales como arritmias auriculares y ventriculares, incluyendo fibrilación auricular, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, isquemia y lesión por reperfusión en corazón, riñón, hígado y cerebro, angina inducida por ejercicio, hipertensión pulmonar, enfermedad cardíaca congestiva incluyendo insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica, e infarto de miocardio. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados por la presente divulgación que funcionan como bloqueantes de los canales de sodio tardíos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema neuromuscular dando como resultado dolor, picor, ataques, o parálisis, o en el tratamiento de diabetes o sensibilidad reducida a la insulina, y patologías relacionadas con la diabetes, tales como neuropatía periférica diabética.

Ciertos compuestos de la divulgación también pueden poseer actividad suficiente en la modulación de los canales de sodio neuronales, es decir, Nav 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.7, y/o 1.8, y pueden tener propiedades farmacocinéticas apropiadas de modo que puedan ser activos con respecto al sistema nervioso central y/o periférico. Por lo tanto, algunos compuestos de la divulgación también se pueden usar en el tratamiento de epilepsia o dolor o picor o cefalea de origen neuropático.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una patología en un mamífero que se puede aliviar por tratamiento con una gente capaz de reducir la corriente de sodio tardía, que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, IA, IB o VII u otras fórmulas o compuestos desvelados en el presente documento. En otra realización, la patología

es una enfermedad cardiovascular seleccionada entre una 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, enfermedad 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 más, la patología da como resultado uno o más de dolor neuropático, epilepsia, cefalea, ataques, o parálisis.

En una realización, la divulgación proporciona un método de tratamiento de diabetes en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, IA, IB o VII u otras fórmulas o compuestos desvelados en el presente documento. La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia; alteración del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas; y un aumento del riesgo de complicaciones de enfermedad vascular. La diabetes es un problema de salud pública en aumento, ya que se asocia tanto al aumento de edad como a la obesidad.

Existen dos tipos principales de diabetes mellitus: 1) Tipo I, también conocido como diabetes insulino dependiente (IDDM) y 2) Tipo II, también conocido como diabetes insulino dependiente o no insulino dependiente (NIDDM). Ambos tipos de diabetes mellitus se deben a cantidades insuficientes de insulina circulante y/o un descenso en la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina.

La diabetes de Tipo I resulta del fallo del cuerpo para producir insulina, la hormona que "desbloquea" las células del cuerpo, permitiendo que entre la glucosa y las estimule. Las complicaciones de la diabetes de Tipo I incluyen enfermedad cardiaca y apoplejía; retinopatía (enfermedad ocular); enfermedad renal (nefropatía); neuropatía (daño nervioso); así como mantenimiento de buena salud de piel, pies y oral.

La diabetes de Tipo II resulta de la incapacidad del cuerpo para producir bastante insulina o de la incapacidad de las células para usar la insulina que se produce de forma natural en el cuerpo. La afección en la que el cuerpo no es capaz de usar óptimamente la insulina se denomina resistencia a la insulina. La diabetes de Tipo II está acompañada a menudo por presión sanguínea elevada y esto puede contribuir a enfermedad cardiaca. En los pacientes con diabetes mellitus de Tipo II, estrés, infección, y medicaciones (tal como corticosteroides) también pueden conducir a niveles de azúcar en sangre extremadamente elevados. Acompañada de deshidratación, la elevación de azúcar en sangre extrema en los pacientes de diabetes de Tipo II puede conducir a un aumento de la osmolalidad sanguínea (estado hiperosmolar). Esta afección puede conducir al coma.

Se ha sugerido que la ranolazina (RANEXA®, un inhibidor selectivo de INaL) puede ser un agente antidiabético que causa la conservación de células β y aumenta la secreción de insulina de una forma dependiente de glucosa en ratones diabéticos (véase, Y. Ning *et al.*, J Pharmacol Exp Ther. 2011, 337(1), 50-8). Por lo tanto, se contempla que los compuestos de Fórmula I, IA, IB o VII u otras fórmulas o compuestos desvelados en el presente documento se puedan usar como agentes antidiabéticos para el tratamiento de diabetes.

6. Composiciones farmacéuticas y administración

Los compuestos proporcionados de acuerdo con la presente divulgación se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. La presente divulgación proporciona por lo tanto composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos descritos, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, y uno o más excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes y cargas sólidos inertes, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de forma bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en dosis individuales o múltiples mediante cualquiera de las vías aceptadas de administración de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo como se describe en los documentos de patente y de solicitud de patente incorporados por referencia, que incluyen las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante, o a través de un dispositivo impregnado o revestido tal como una endoprótesis, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

Una vía de administración es parenteral, particularmente mediante inyección. Las formas en las que las nuevas composiciones de la presente divulgación se pueden incorporar para administración mediante inyección incluyen suspensiones, o emulsiones, acuosas o aceitosas, 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. También se usan de forma convencional soluciones acuosas en solución salina para

inyección, pero es menos preferente en el contexto de la presente divulgación. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y las mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede conseguir mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

Las soluciones estériles inyectables se preparan por incorporación de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros ingredientes diversos como se ha enumerado anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan por incorporación de diversos ingredientes activos esterilizados a un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferentes de preparación son técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado desde una solución de los mismos previamente filtrada hasta esterilidad. Preferentemente, para la administración parenteral, se preparan soluciones inyectables estériles que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, de 0,1 a 700 mg, de un compuesto descrito en el presente documento. Sin embargo, se ha de entender que en realidad la cantidad del compuesto administrada se determina habitualmente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto administrado real y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

La administración oral es otra vía para la administración de los compuestos de acuerdo con la divulgación. La administración puede ser a través de una cápsula o comprimidos con revestimiento entérico, o similar. En la preparación de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto que se describe en el presente documento, el ingrediente activo se diluye habitualmente en un excipiente y/o se encierra dentro de tal vehículo de modo que pueda estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido, o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. De ese modo, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabes, y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulgentes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones de la divulgación se pueden formular de modo que proporcionen liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Algunos sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos revestidos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se dan algunos ejemplos de sistemas de liberación controlada en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente divulgación emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente divulgación en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches se pueden construir para suministro continuo, pulsátil, o según demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades discretas físicamente adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéuticamente adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Preferentemente, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g, o alternativamente, de 100 mg a 500 mg, de un compuesto descrito en el presente documento, y para administración parenteral, preferentemente de 0,1 mg a 700 mg, o alternativamente, de 0,1 mg a 100 mg, de un compuesto descrito en el presente documento. Sin embargo, se ha de entender que habitualmente la cantidad del compuesto administrada en realidad se determinará por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, 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 la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente 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 divulgación. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se pretende indicar que el ingrediente activo se dispersa de forma uniforme en la composición de modo que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación se pueden revestir o formar en compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de la acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y de dosificación externo, siendo el último como un sobre que envuelve al primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar diversos materiales para tales capas o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Se pueden nebulizar composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una máscara facial de tienda, o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión, o polvo se pueden administrar, preferentemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de una forma apropiada.

Terapia de combinación

Los pacientes que se tratan mediante administración de los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación exhiben a menudo enfermedades o afecciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o afecciones pueden ser de naturaleza cardiovascular o pueden estar relacionadas con trastornos pulmonares, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Además, algunos pacientes coronarios que se tratan mediante la administración de los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación exhiben afecciones que se pueden beneficiar del tratamiento con agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, y/o antidepresivos y agentes ansiolíticos.

Terapia de combinación con agente cardiovascular

Algunas enfermedades o afecciones cardiovasculares relacionadas que se pueden beneficiar de un tratamiento de combinación de bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación 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 pulmonar arterial, insuficiencia cardíaca incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (o crónica) e insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (disfunción diastólica), insuficiencia cardíaca aguda, o isquemia recurrente.

Los agentes terapéuticos adecuados para tratar enfermedades o afecciones cardiovasculares relacionadas incluyen antianginosos, agentes para insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, y agentes de disminución de lípidos.

La administración conjunta de los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación con agentes terapéuticos adecuados para tratar afecciones cardiovasculares relacionadas permiten una mejora en el estándar de la terapia de cuidados que el paciente recibe en el momento. En algunas realizaciones, los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación se administran conjuntamente con ranolazina (RANEXA®).

Antianginosos

Los antianginosos incluyen beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, y nitratos. Los beta bloqueantes reducen la necesidad de oxígeno del corazón por reducción de su carga de trabajo dando como resultado una disminución de la frecuencia cardíaca y una contracción cardíaca menos vigorosa. Algunos 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®).

Los nitratos dilatan las arterias y las venas aumentando de ese modo el flujo sanguíneo coronario y disminuyendo la presión sanguínea. Algunos ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, dinitrato de isosorbida, y isosorbida-5-mononitrato.

Los bloqueantes de los canales de calcio evitan el flujo normal de calcio en las células del corazón y los vasos sanguíneos haciendo que los vasos sanguíneos se relajen y aumentando de ese modo el suministro de sangre y oxígeno al corazón. Algunos ejemplos de bloqueantes de los canales de calcio incluyen amlodipina (Norvasc[®], Lotrel[®]), bepridilo (Vascor[®]), diltiazem (Cardizem[®], Tiazac[®]), felodipina (Plendil[®]), nifedipina (Adalat[®], Procardia[®]), nimodipina (Nimotop[®]), nisoldipina (Sular[®]), verapamilo (Calan[®], Isoptin[®], Verelan[®]), y nicardipina.

Agentes para insuficiencia cardíaca

Los agentes usados para tratar insuficiencia cardíaca incluyen diuréticos, inhibidores de ACE, vasodilatadores, y glucósidos cardíacos. Los diuréticos eliminan el exceso de fluidos de los tejidos y la circulación aliviando de ese modo muchos de los síntomas de la insuficiencia cardíaca. Algunos ejemplos de diuréticos incluyen hidroclorotiazida, metolazona (Zaroxolyn[®]), furosemida (Lasix[®]), bumetanida (Bumex[®]), espironolactona (Aldactone[®]), y eplerenona (Inspra[®]).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) reducen la carga de trabajo del corazón mediante la expansión de los vasos sanguíneos y la disminución de la resistencia del flujo sanguíneo. Algunos ejemplos de inhibidores de ACE incluyen benazepril (Lotensin[®]), captopril (Capoten[®]), enalapril (Vasotec[®]), fosinopril (Monopril[®]), lisinopril (Prinivil[®], Zestril[®]), moexipril (Univasc[®]), perindopril (Aceon[®]), quinapril (Accupril[®]), ramipril (Altace[®]), y trandolapril (Mavik[®]).

Los vasodilatadores reducen la presión en los vasos sanguíneos haciendo que se relajen y expandan. Algunos ejemplos de vasodilatadores incluyen hidralazina, diazóxido, prazosina, clonidina, y metildopa. Los inhibidores de ACE, nitratos, activadores de los canales de potasio, y bloqueantes de los canales de calcio también actúan como vasodilatadores.

Los glucósidos cardíacos son compuestos que aumentan la fuerza de las contracciones del corazón. Estos compuestos fortalecen la capacidad de bombeo del corazón y mejoran la actividad de latido irregular. Algunos ejemplos de glucósidos cardíacos incluyen digitalis, digoxina, y digitoxina.

Agentes antitrombóticos

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

Los inhibidores de plaquetas inhiben la actividad de coagulación de las plaquetas, reduciendo de este modo la coagulación en las arterias. Algunos ejemplos de inhibidores de plaquetas incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), ticlopidina, clopidogrel (Plavix[®]), prasugrel (Effient[®]), dipiridamol, cilostazol, persantina sulfpirazona, dipiridamol, indometacina, e inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, tales como abciximab, tirofiban, y eptifibatida (Integrelin[®]). Los beta bloqueantes y los bloqueantes de los canales de calcio también tienen efecto de inhibición de plaquetas.

Los anticoagulantes evitan que los coágulos de sangre se hagan mayores y evita la formación de nuevos coágulos. Algunos ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina (Angiomax[®]), warfarina (Coumadin[®]), heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, danaparoides, lepirudina, y argatroban.

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

Agentes antiarrítmicos

Los agentes antiarrítmicos se usan para tratar trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos. Algunos ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, dronedarona, quinidina, procainamida, lidocaína, y propafenona. Los glucósidos cardíacos y los beta bloqueantes también se usan como agentes antiarrítmicos.

Son de particular interés las combinaciones con amiodarona y dronedarona (véase el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2010/0056536 y el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2011/0183990, la totalidad de los cuales se incorpora en el presente documento).

Agentes antihipertensivos

Los agentes antihipertensivos se usan para tratar hipertensión, una afección en la que la presión sanguínea es sistemáticamente mayor que la normal. La hipertensión se asocia a numerosos aspectos de enfermedad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, y formación de coágulos. Algunos

ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tales como prazosina (Minipress®), mesilato de doxazosina (Cardura®), clorhidrato de prazosina (Minipress®), prazosina, politiazida (Minizide®), y clorhidrato de terazosina (Hytrin®); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal®), nadolol (Corgard®), timolol (Blocadren®), metoprolol (Lopressor®), y pindolol (Visken®); agonistas 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 e hidrocloreotiazida (Aldoril®); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne®, Trandate®), carvedilol (Coreg®); agentes bloqueantes de neuronas adrenérgicas, tales 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, tales como perindopril (Aceaon®) captopril (Capoten®), enalapril (Vasotec®), lisinopril (Prinivil®, Zestril®); antagonistas del receptor de angiotensina-II, tales como candesartán (Atacand®), eprosartán (Teveten®), irbesartán (Avapro®), losartán (Cozaar®), telmisartán (Micardis®), valsartán (Diovan®); bloqueantes de los canales de calcio, tales como verapamilo (Calan®, Isoptin®), diltiazem (Cardizem®), nifedipina (Adalat®, Procardia®); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusiato (Nipride®), diazóxido (Hyperstat® IV), hidralazina (Apresoline®), minoxidil (Loniten®), verapamilo; y activadores de los canales de potasio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandilo, y pinacidilo.

Agentes de disminución de lípidos

Los agentes de disminución de lípidos se usan para disminuir las cantidades de colesterol o azúcares grasos presentes en la sangre. Algunos ejemplos de agentes de disminución de lípidos incluyen bezafibrato (Bezalip®), ciprofibrato (Modalim®), y estatinas, tales como atorvastatina (Lipitor®), fluvastatina (Lescol®), lovastatina (Mevacor®, Altacor®), mevastatina, pitavastatina (Livalo®, Pitava®) pravastatina (Lipostat®), rosuvastatina (Crestor®), y simvastatina (Zocor®).

En la presente divulgación, el paciente que presenta un suceso de enfermedad coronaria aguda a menudo padece afecciones médicas secundarias tales como uno o más de un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular periférico, o un trastorno gastrointestinal. Tales pacientes se pueden beneficiar del tratamiento de una terapia de combinación que comprende administrar al paciente un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, Fórmula I, IA, IB o VII) en combinación con al menos un agente terapéutico.

Terapia de combinación de trastornos pulmonares

Trastorno pulmonar se refiere a cualquier enfermedad o afección relacionada con los pulmones. Algunos ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, y enfisema.

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

Terapia de combinación de trastornos metabólicos

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

Algunos ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensivos y agentes de disminución de lípidos, como se describe en la sección anterior "Terapia de combinación con agentes cardiovasculares". Algunos agentes terapéuticos adicionales usados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, y miméticos de incretina.

Terapia de combinación de trastornos vasculares periféricos

Los trastornos vasculares periféricos son trastornos relacionados con los vasos sanguíneos (arterias y venas) localizados fuera del corazón y el cerebro, que incluyen, por ejemplo, enfermedad arterial periférica (PAD), una afección que se desarrolla cuando las arterias que suministran sangre a los órganos internos, brazos, y piernas se bloquean completa o parcialmente como consecuencia de aterosclerosis.

Terapia de combinación de trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales se refieren a enfermedades y afecciones asociadas al tracto gastrointestinal. Algunos ejemplos de trastornos gastrointestinales incluyen enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD),

enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), gastroenteritis, gastritis y enfermedad de úlcera péptica, y pancreatitis.

Algunos ejemplos de agentes terapéuticos usados 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, tales como cimetidina (Tagamet®), ranitidina (Zantac®), famotidina (Pepcid®), nizatidina (Axid®); prostaglandinas, tales como misoprostol (Cytotec®); sucralfato; y antiácidos.

Terapia de combinación con antibióticos, analgésicos, antidepresivos y agentes ansiolíticos

- 10 Los pacientes que presentan un suceso de enfermedad coronaria aguda pueden exhibir afecciones que se benefician de la administración de un agente o agentes terapéuticos que sean antibióticos, analgésicos, antidepresivos y agentes ansiolíticos en combinación con un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, Fórmula I, IA, IB o VII).

15 Antibióticos

- Los antibióticos son agentes terapéuticos que eliminan, o detienen el crecimiento de, microorganismos, incluyendo tanto bacterias como hongos. Algunos ejemplos de agentes antibióticos incluyen antibióticos β -lactámicos, que incluyen penicilinas (amoxicilina), cefalosporinas, tales como cefazolina, cefuroxima, cefadroxilo (Durice®), cefalexina (Keflex®), cefradina (Velose®), cefaclor (Ceclor®), cefuroxima axetil (Ceftin®), cefprozilo (Cefzil®), loracarbef (Lorabid®), cefixima (Suprax®), cefpodoxima proxetilo (Vantin®), cefibuteno (Cedax®), cefdinir (Omnicef®), ceftriaxona (Rocephin®), carbapenemos, y monobactámicos; tetraciclinas, tales como tetraciclina; antibióticos macrólidos, tales como eritromicina; aminoglucósidos, tales como gentamicina, tobramicina, amikacina; quinolonas tales como ciprofloxacino; péptidos cíclicos, tales como vancomicina, estreptograminas, polimixinas; lincosamidas, tales como clindamicina; oxazolidinonas, tales como linezolid; y antibióticos sulfa, tales como sulfisoxazol.

Analgésicos

- 30 Los analgésicos son agentes terapéuticos que se usan para aliviar el dolor. Algunos ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos y morfomiméticos, tales como fentanilo y morfina; paracetamol; los AINE, e inhibidores de COX-2. Dada la capacidad de los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación para tratar dolor neuropático a través de la inhibición de los canales de sodio Nav 1.7 y 1.8, se prevé particularmente la combinación con analgésicos. Véase el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 20090203707.

35 Antidepresivos y agentes ansiolíticos

- Los antidepresivos y los agentes ansiolíticos incluyen los agentes que se usan para tratar trastornos de ansiedad, depresión, y los que se usan como sedantes y tranquilizantes. Algunos ejemplos de antidepresivos y agentes ansiolíticos incluyen benzodiazepinas, tales como diazepam, lorazepam, y midazolam; enzodiazepinas; barbituratos; glutetimida; hidrato de cloral; meprobamato; sertralina (Zoloft®, Lustral®, Apo-Sertral®, Asentra®, Gladem®, Serlift®, Stimuloton®); escitalopram (Lexapro®, Cipralex®); fluoxetina (Prozac®, Sarafem®, Fluctin®, Fontex®, Prodep®, Fludep®, Lovan®); venlafaxina (Effexor® XR, Efexor®); citalopram (Celexa®, Cipramil®, Talohexano®); paroxetina (Paxil®, Seroxat®, Aropax®); trazodona (Desyrel®); amitriptilina (Elavil®); y bupropión (Wellbutrin®, Zyban®).

- 45 Por lo tanto, un aspecto de la divulgación proporciona una composición que comprende los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación y al menos un agente terapéutico. En una realización alternativa, la composición comprende los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación y al menos dos agentes terapéuticos. En realizaciones alternativas adicionales. La composición comprende los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación y al menos tres agentes terapéuticos, los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación y al menos cuatro agentes terapéuticos, o los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación y al menos cinco agentes terapéuticos.

- Los métodos de terapia de combinación incluyen la administración conjunta de una formulación individual que contiene los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación y el agente o agentes terapéuticos, la administración básicamente simultánea de más de una formulación que comprende el bloqueante de los canales de sodio tardíos de la divulgación y el agente o agentes terapéuticos, y la administración consecutiva del bloqueante de los canales de sodio tardíos de la divulgación y el agente o agentes terapéuticos, en cualquier orden, en los que existe preferentemente un período de tiempo donde el bloqueante de los canales de sodio tardíos de la divulgación y el agente o agentes terapéuticos ejercen simultáneamente sus efectos terapéuticos.

7. Síntesis de compuestos de ejemplo

- Los compuestos de la divulgación se pueden preparar usando métodos que se desvela el presente documento y modificaciones de rutina de los mismos que serán evidentes dada la divulgación del presente documento y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas del presente documento. La síntesis de los compuestos típicos que se describen en el presente

documento, por ejemplo los compuestos que tienen las estructuras descritas mediante una o más de las Fórmulas I, IA, IB o VII u otras fórmulas o compuestos desvelados en el presente documento, se puede conseguir como se describe en los siguientes ejemplos. Si estuvieran disponibles, los reactivos se pueden adquirir comercialmente, por ejemplo en Sigma Aldrich u otros proveedores químicos.

Síntesis general

Las realizaciones típicas de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación se pueden sintetizar usando los esquemas de reacción generales que se describen posteriormente. Será evidente dada la descripción del presente documento que los esquemas generales se pueden alterar mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tengan estructuras similares para dar como resultado productos que son diferentes de forma correspondiente. Las descripciones de las síntesis que siguen a continuación proporcionan numerosos ejemplos de la forma en que se pueden variar los materiales de partida para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios se pueden determinar generalmente mediante inspección. Los materiales de partida se obtienen por lo general en fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para la síntesis de los compuestos que son realizaciones de la presente divulgación. La inspección de la estructura del compuesto que se va a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. Generalmente, la identidad del producto final hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un sencillo proceso de inspección, dados los ejemplos del presente documento.

Parámetros sintéticos de reacción

Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se ha de entender que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferentes (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero el experto en la materia puede determinar tales condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina.

Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para los diversos grupos funcionales así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección de grupos funcionales particulares se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edition, Wiley, Nueva York, y las referencias citadas en el mismo.

Además, los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros quirales. Por lo tanto, si se desea, tales compuestos se pueden preparar o aislar en forma de estereoisómeros puros, es decir, en forma de enantiómeros o diastereómeros individuales o en forma de mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Se incluye la totalidad de tales estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) dentro del alcance de la presente divulgación, a menos que se indique otra cosa. Los estereoisómeros puros (o las mezclas enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales, y similares.

Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos conocidos generalmente o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales tales 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 obvias de los mismos, descritos en textos de referencia convencionales tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-15 (John Wiley & Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, volúmenes 1-5, y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989) *Organic Reactions*, volúmenes 1-40 (John Wiley & Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley & Sons, 5ª edición, 2001), y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

El término "disolvente", y las expresiones "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de reacción que se describen junto con el mismo (que incluyen, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), dietil éter, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente divulgación son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de un gas inerte, preferentemente nitrógeno.

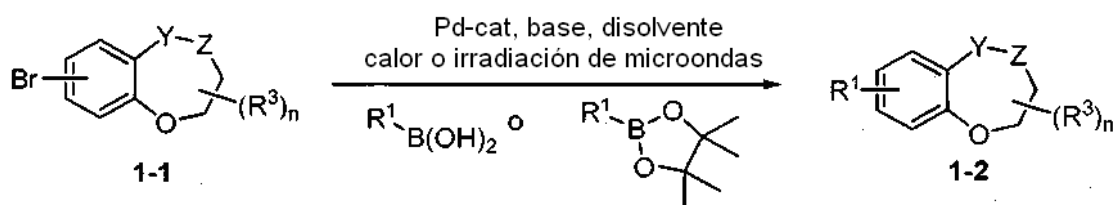
El término "c.s." significa añadir una cantidad suficiente para conseguir una función indicada, por ejemplo, llevar una solución hasta el volumen deseado (es decir, 100 %).

Síntesis de los compuestos de Fórmula I

5

Los compuestos de Fórmula I se preparan por lo general proporcionando en primer lugar el núcleo molecular **1-1** y a continuación uniendo el sustituyente $-R^1$ deseado usando condiciones de acoplamiento adecuadas (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki). Este proceso se muestra a continuación en el Esquema 1 para la síntesis de un compuesto de Fórmula I.

Esquema 1



10

En general, un compuesto halogenado de fórmula **1-1**, en este caso un compuesto bromado, se hace reaccionar con un derivado del ácido borónico sustituido de forma apropiada de fórmula $R^1-B(OH)_2$ o un éster borónico del mismo, en un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato potásico o bicarbonato sódico. La reacción se lleva a cabo por lo general en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), a una temperatura de aproximadamente 120-170 °C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora o a una temperatura inferior, es decir, 90-110 °C durante 2 a 5 días. Cuando la reacción se completa básicamente, el producto de Fórmula I se aísla por medios convencionales.

15

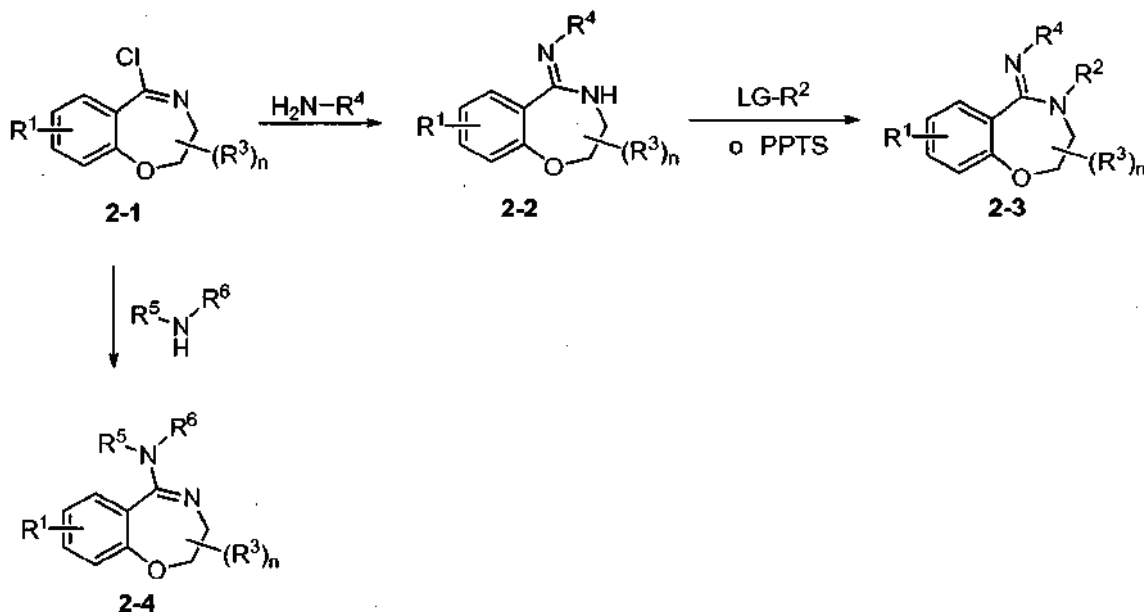
20

Síntesis de núcleo opcional

En ciertas realizaciones, el núcleo se puede sintetizar antes o después de la adición del sustituyente $-R^1$ (Esquema 2). Por ejemplo, tal ruta alternativa para la síntesis de los compuestos de fórmula **2-3** y **2-4** (es decir, Fórmulas **IA** y **IB**, respectivamente) se muestra a continuación en el Esquema 2.

25

Esquema 2



En una realización, los compuestos de Fórmula **2-2** se pueden proporcionar a partir de la aminación de los compuestos de Fórmula **2-1** con una amina de fórmula NH_2-R^4 .

El resto R² se puede acoplar a los compuestos de Fórmula 2-2 en condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula LG-R² (donde LG es un grupo saliente tal como a halo, hidroxilo, alcoxi, o similar) para proporcionar los compuestos de Fórmula 2-3. Las condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base, tal como carbonato potásico, bicarbonato sódico, trietilamina, y similar, en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, y opcionalmente una temperatura elevada de aproximadamente 100-150 °C o en un microondas.

En una realización, los compuestos de Fórmula 2-4 se pueden proporcionar a partir de la aminación de los compuestos de Fórmula 2-1 con una amina de fórmula NH(R⁵R⁶).

También se entenderá que la adición de cualquier sustituyente puede dar como resultado la producción de diversos productos isoméricos, cualquiera o todos los cuales se pueden aislar y purificar usando técnicas convencionales.

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferentes de la divulgación. Los expertos en la materia deberían entender que las técnicas desveladas en los ejemplos que representan las siguientes técnicas descubiertas por el inventor funcionan bien en la práctica de la divulgación, y de ese modo se puede considerar que constituyen modos preferentes para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían entender, en vista de la presente divulgación, que se pueden realizar numerosos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan y obtener aún un resultado parecido o similar sin apartarse del ánimo y el alcance de la divulgación.

Lista de abreviaturas y acrónimos

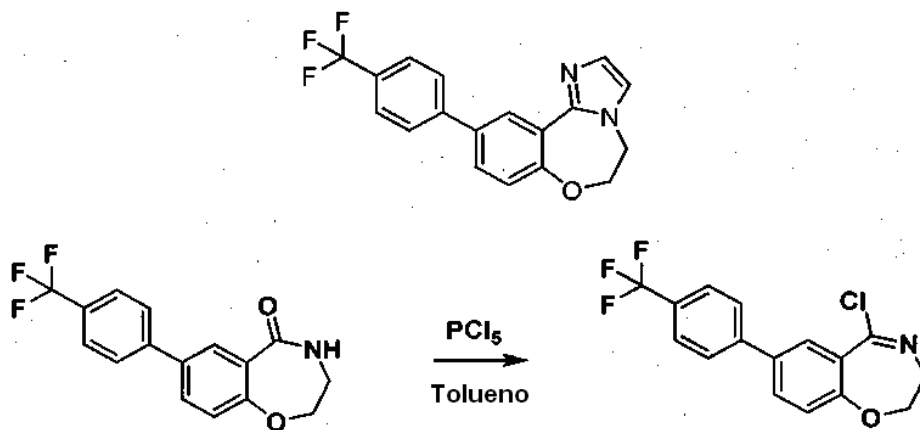
Abreviatura	Significado
°C	Grado Celsius
anal	Analítico
ATP	Adenosina-5'-trifosfato
ATX II	Toxina de <i>Anemonia sulcata</i>
ACN	Acetonitrilo
CHO	Ovario de hámster chino
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ECF	Fluido extracelular
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EGTA	Ácido etilenglicoltetraacético
g	Gramo
HEPES	(Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico)
hERG	Gen relacionado con Eter-a-go-go humano
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
h	Hora
Hz	Hercio
CI ₅₀	Concentración inhibitoria semimáxima
IMR-32	Línea celular de neuroblastoma humano
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
kHz	Kilohercio
M	Molar
m	Multiplete

m/z	Relación masa-carga
M+	Pico de masa
M+H	Pico de masa más hidrógeno
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
min/m	Minuto
mL/ml	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nmol	Nanomol
nM	Nanomolar
mOsmol	Miliosmol
MS	Espectroscopía de masas
ms	Milisegundo
mV	Milivoltio
mw	Microondas
mol	Mol
RMN	Resonancia magnética nuclear
pA	Picoamperio
PPTS	p-Toluenosulfonato de piridinio
c.s.	Cantidad suficiente para conseguir una función indicada
Rf	Factor de retención
s	Segundo
s	Singlete
SEM	Error estándar de la media
TB	Bloqueo tónico
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TTX	Tetrodotoxina
UDB	Bloqueo dependiente de uso
WT	Tipo silvestre
δ	Desplazamiento químico
μg	Microgramo
μL/μl	Microlitro
μM	Micromolar
μm	Micrómetro

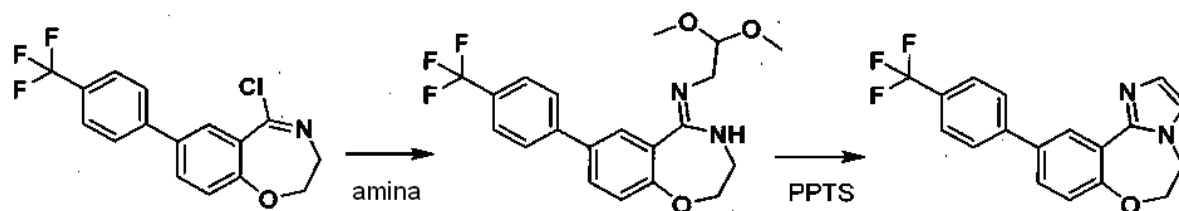
Ejemplos

Ejemplo 1

5 10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-1)



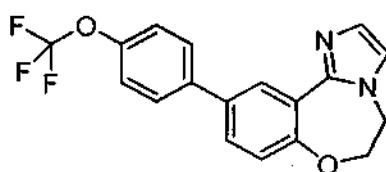
10 Una solución de 7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (3,6 g, 11,7 mmol) y pentacloruro de fósforo (2,56 g, 12,3 mmol) en tolueno (80 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para producir 5-cloro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina y se usó en las etapas posteriores sin purificación adicional.



15 Una solución de 5-cloro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (11,7 mmol) en 2,2-dimetoxietanamina (20 ml) se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar (Z)-2,2-dimetoxi-N-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-iliden)etanamina en forma de un aceite. El material en bruto se disolvió en tolueno (80 ml) y se añadió PPTS (6,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice (R_f = 0,15 en 2:1 de hexanos/acetato de etilo) para dar 10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina en forma de un sólido de color blanco (2,3 g, 60 % en tres etapas). $C_{18}H_{13}F_3N_2O \times TFA$. 331,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,65 (m, 4H). RMN ^{19}F (DMSO) δ -59,21 (s, 3F).

Ejemplo 2

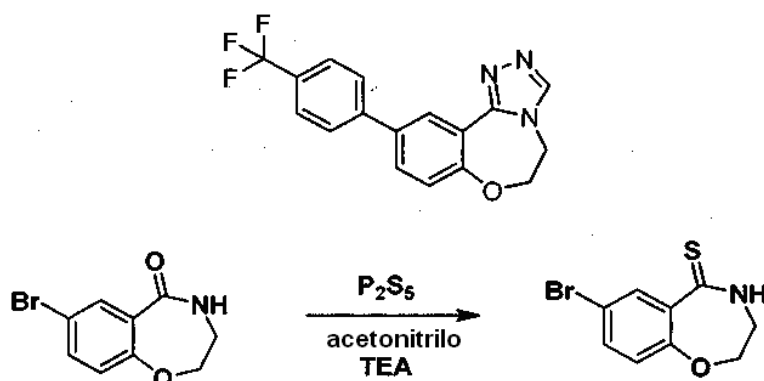
30 10-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-2)



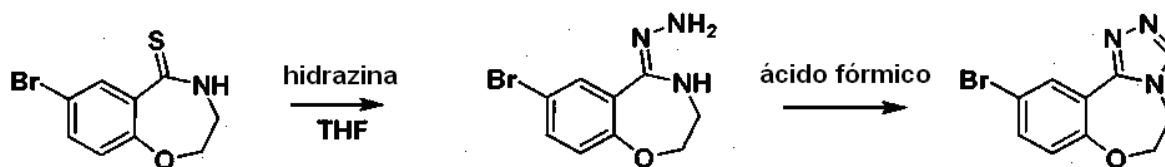
El **Compuesto I-2** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{18}H_{13}F_3N_2O_2 \times TFA$. 347,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 8,45 (d, 2,0 Hz, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,76 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,65 (m, 4H). RMN ^{19}F (DMSO) δ -57,30 (s, 3F).

Ejemplo 3

10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-3)



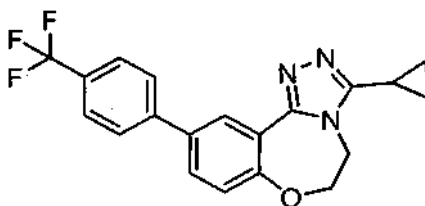
Una solución de 7-bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (2 g, 8,3 mmol) P_2S_5 (4,4 g, 10,0 mmol) acetonitrilo (40 ml) y trietilamina (20 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró y se disolvió en diclorometano antes de lavarse tres veces con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice (R_f = 0,35 en 2:1 de hexanos/acetato de etilo) para dar 7-bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-5(2H)-tione en forma de un polvo de color amarillo (1,3 g, 61 %).



Una solución de 7-bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-5(2H)-tione (500 mg, 1,94 mmol), hidrazina anhidra (0,3 ml) y THF se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se concentró y la hidrazonamida en bruto se usó sin purificación adicional. Una solución de 7-bromo-5-hidrazono-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina en ácido fórmico se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró y se sometió a condiciones de reacción de Suzuki típicas seguido de HPLC preparativa para dar el **Compuesto I-3**. $C_{17}H_{12}F_3N_3O$. 332,1 (M+1).

Ejemplo 4

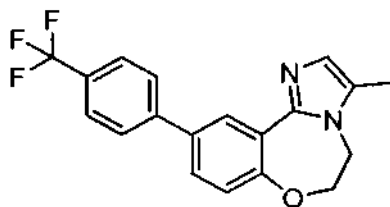
3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-5)



El **Compuesto I-5** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{20}H_{16}F_3N_3O$. 372,1 (M+1).

Ejemplo 5

3-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-6)

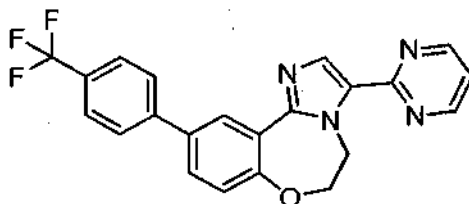


5

El **Compuesto I-6** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{19}H_{15}F_3N_2O$. 345,1 (M+1).

Ejemplo 6

3-(pirimidin-2-il)-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-7)



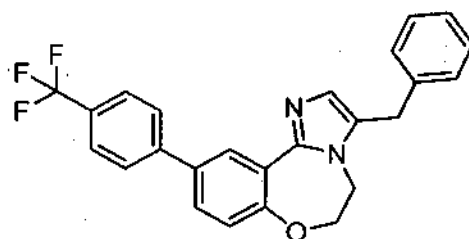
15

El **Compuesto I-7** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{15}F_3N_4O$. 409,1 (M+1).

Ejemplo 7

20

3-bencil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-11)



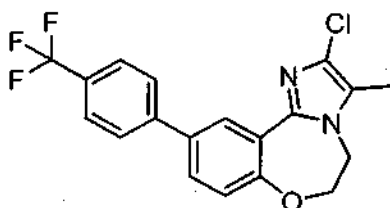
25

El **Compuesto I-11** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{25}H_{19}F_3N_2O$. 421,1 (M+1).

Ejemplo 8

30

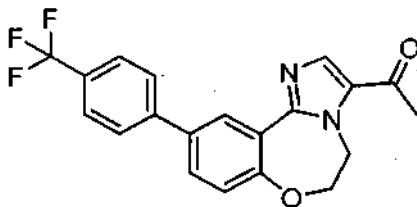
2-cloro-3-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-14)



El **Compuesto I-14** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{19}H_{14}ClF_3N_2O$. 379,4 (M+1).

Ejemplo 9

1-(10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-3-il)etanona (Compuesto I-15)

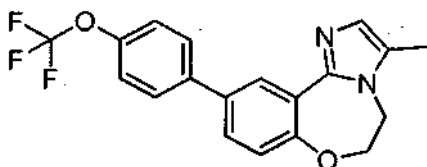


5

El **Compuesto I-15** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{20}H_{15}F_3N_2O$. 373,1 (M+1).

Ejemplo 10

3-metil-10-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-17)



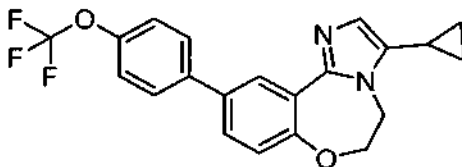
15

El **Compuesto I-17** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{19}H_{15}F_3N_2O_2$. 361,1 (M+1).

Ejemplo 11

20

3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-18)

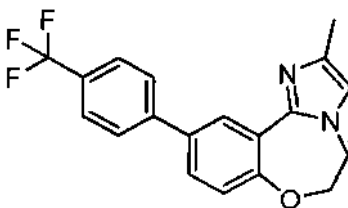


25

El **Compuesto I-18** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{21}H_{17}F_3N_2O_2$. 387,1 (M+1).

Ejemplo 12

2-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-19)

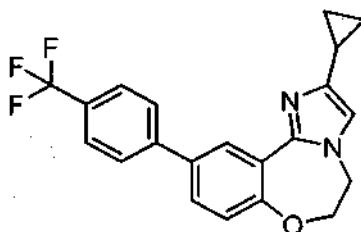


35

El **Compuesto I-19** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{19}H_{15}F_3N_2O$. 345,1 (M+1).

Ejemplo 13

2-ciclopropil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-20)

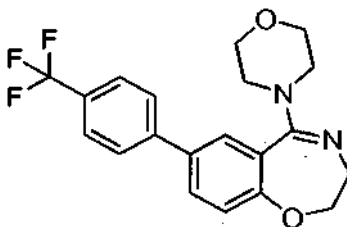


5

El **Compuesto II-5** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{21}H_{17}F_3N_2O$. 371,1 (M+1).

Ejemplo 14

5-morfolino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-1)



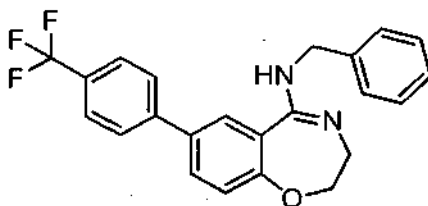
15

El **Compuesto II-1** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{20}H_{19}F_3N_2O_2$. 377,1 (M+1).

Ejemplo 15

20

N-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-2)



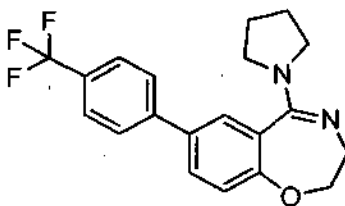
25

El **Compuesto II-2** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{23}H_{19}F_3N_2O$. 397,1 (M+1).

Ejemplo 16

30

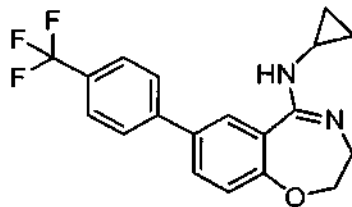
5-(pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-3)



El **Compuesto II-3** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{20}H_{19}F_3N_2O$. 361,1 (M+1).

Ejemplo 17

N-ciclopropil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-4)

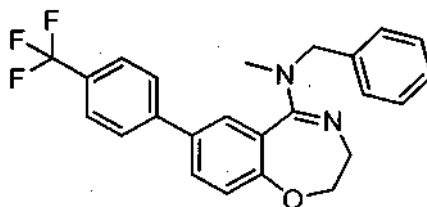


5

El **Compuesto II-4** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{19}H_{17}F_3N_2O$. 347,1 (M+1).

10 Ejemplo 18

N-bencil-N-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-5)



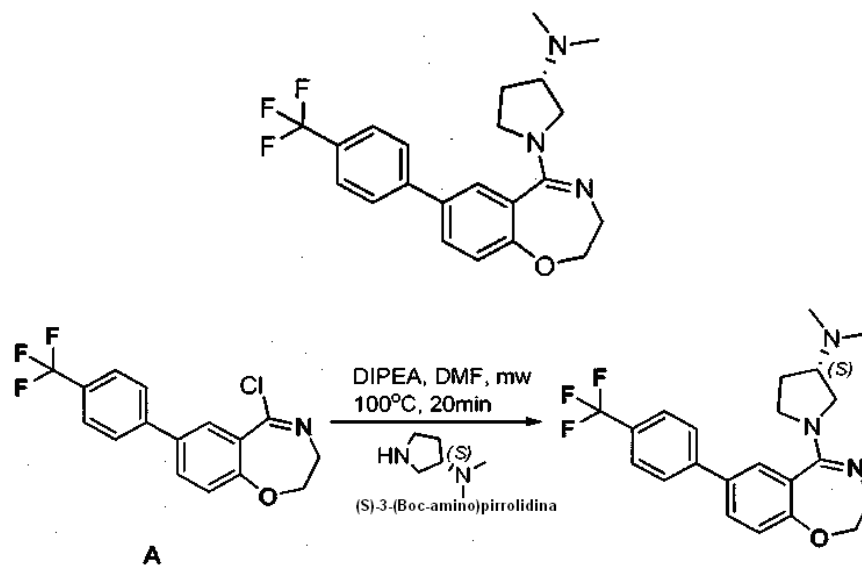
15

El **Compuesto II-5** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{24}H_{21}F_3N_2O$. 411,1 (M+1).

Ejemplo 19

20

(S)-N,N-dimetil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina (Compuesto II-15)



25

A una solución en DMF anhidra (3 ml) del compuesto **A** (65 mg, 0,20 mmol) y (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (69 mg, 0,60 mmol) se añadió base de Hunig (0,30 ml, 1,68 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento en microondas Biotage a 120 °C durante 20 min. La mezcla resultante se filtró, se concentró al vacío, y se sometió a HPLC preparativa Gilson, eluyendo con un gradiente de ACN en H_2O (5 % a 95 %) para proporcionar el **Compuesto II-15** (45 mg, 0,11 mmol, 55 %). LCMS m/z 404,2 (M+H), HPLC anal 100 % de pureza.

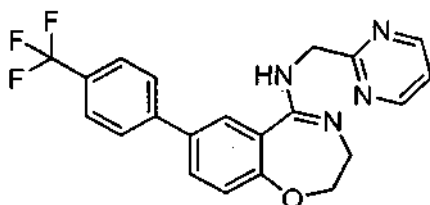
30

RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 2H); 7,93 (m, 4H); 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,35 (m, 2H); 3,61 - 3,33 (m, 5H); 3,16 (s, 1H); 2,77 (m, 1H); 2,15 (s, 6H); 2,07 (m, 1H); 1,79 (m, 1H). RMN ^{19}F (400 MHz; DMSO- d_6) δ -61,42 (s, 3F).

5

Ejemplo 20

N-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-7)

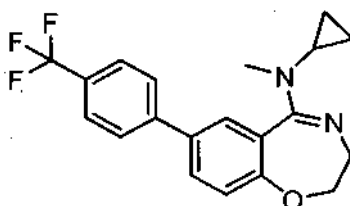


10

El **Compuesto II-7** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

15 **Ejemplo 21**

N-ciclopropil-N-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-8)

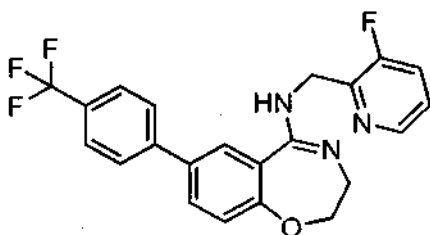


20

El **Compuesto II-8** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

25 **Ejemplo 22**

N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-9)

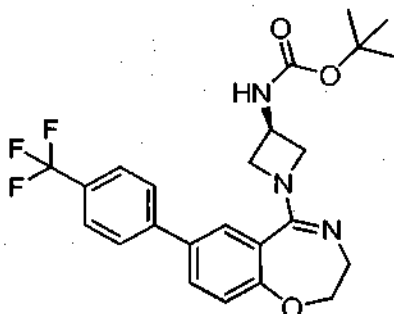


30

El **Compuesto II-9** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 416,1, $M+H$.

Ejemplo 23

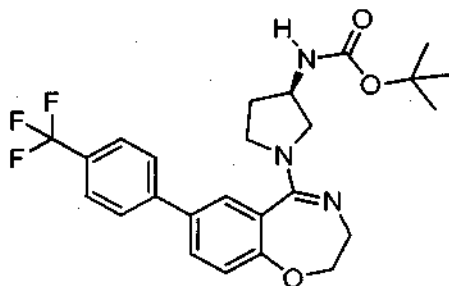
1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo
(Compuesto II-12)



El **Compuesto II-12** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 24

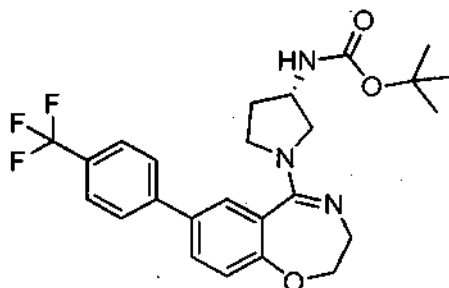
1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo
(Compuesto II-50)



El **Compuesto II-50** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 476,1, M+H).

Ejemplo 25

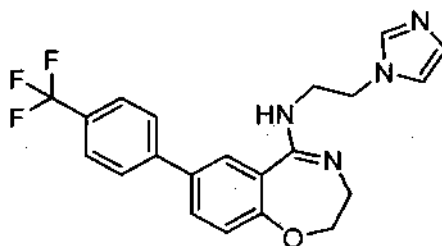
1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo
(Compuesto II-13)



El **Compuesto II-7** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 476,1, M+H).

Ejemplo 26

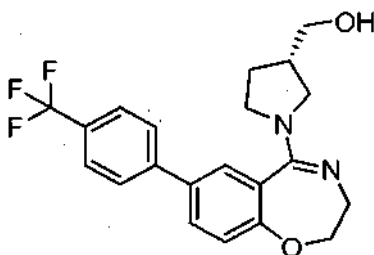
N-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-14)



El **Compuesto II-14** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 401,1, M+H.

Ejemplo 27

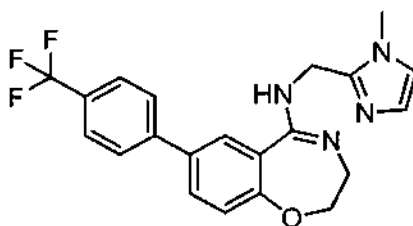
(S)-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol (Compuesto II-16)



El **Compuesto II-16** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 28

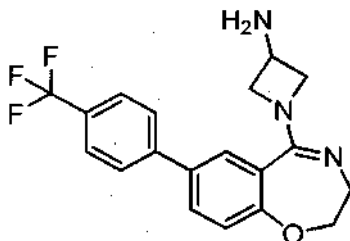
N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-17)



El **Compuesto II-17** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 29

1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f] [1,4] oxazepin-5-il)azetidín-3-amina (Compuesto II-18)

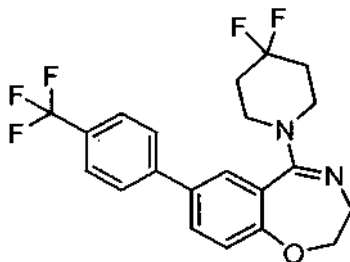


5

El **Compuesto II-18** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 30

5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-21)



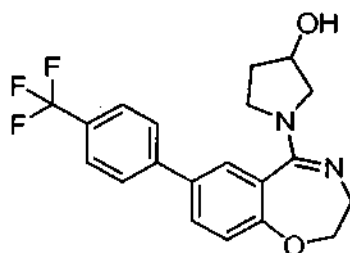
15

El **Compuesto II-21** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 31

20

1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4] oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ol (Compuesto II-23)

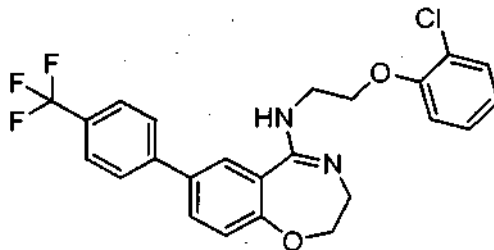


25

El **Compuesto II-23** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 32

N-(2-(2-clorofenoxi)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-24)

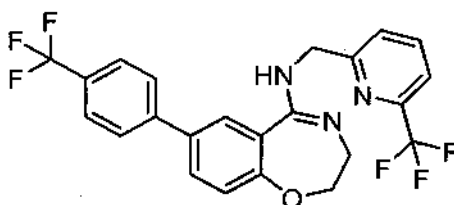


5

El **Compuesto II-24** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 461,1, M+H.

Ejemplo 33

7-(4-(trifluorometil)fenil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-25)

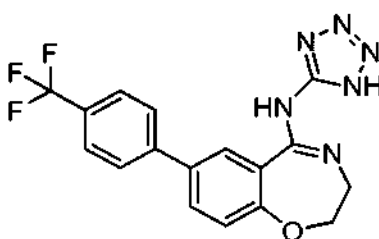


15

El **Compuesto II-25** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados MS m/z 466,1, M+H.

Ejemplo 34

N-(1 H-tetrazol-5-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-26)

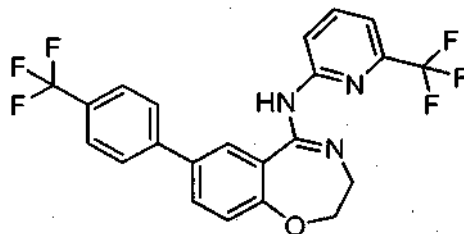


25

El **Compuesto II-26** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 375,1, M+H.

Ejemplo 35

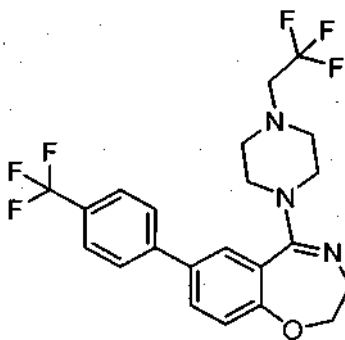
7-(4-(trifluorometil)fenil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-27)



El **Compuesto II-27** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 36

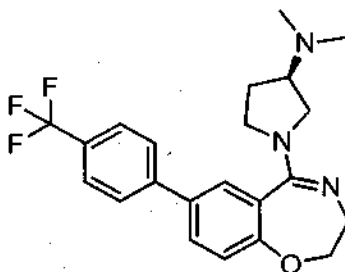
5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-28)



El **Compuesto II-28** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 37

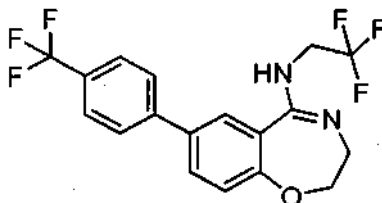
(R)-N,N-dimetil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina (Compuesto II-51)



El **Compuesto II-51** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 404,1, M+H.

Ejemplo 38

N-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-29)

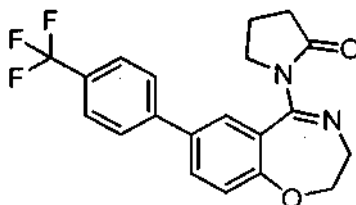


5

El **Compuesto II-29** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 39

1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-2-ona (Compuesto II-30)

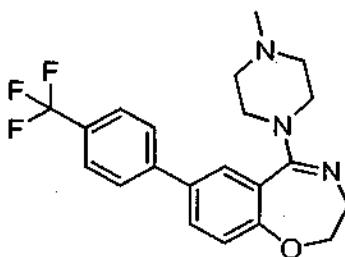


15

El **Compuesto II-30** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 40

5-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-52)

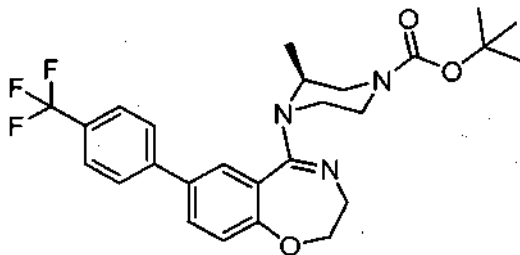


25

El **Compuesto II-52** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 41

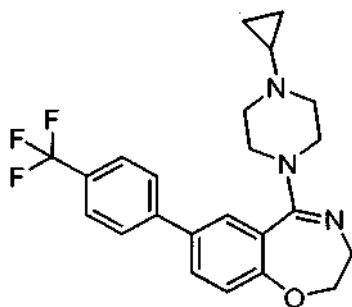
3-metil-4-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-53)



El **Compuesto II-7** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 42

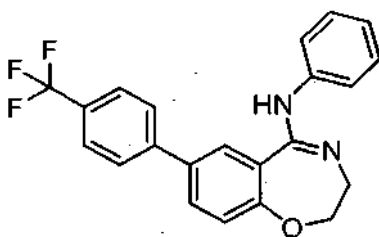
5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-31)



El **Compuesto II-31** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 416,1, M+H.

Ejemplo 43

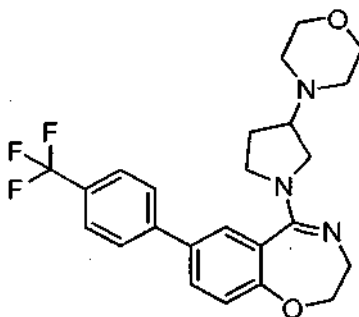
N-fenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-54)



El **Compuesto II-54** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 383,1, M+H.

Ejemplo 44

5-(3-morfolinopirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-55)

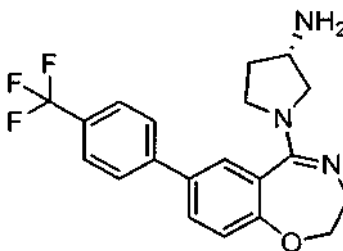


5

El **Compuesto II-55** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

10 Ejemplo 45

(S)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina (Compuesto II-56)



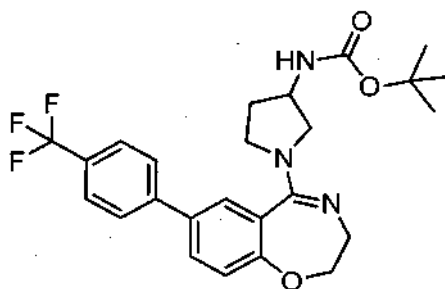
15

El **Compuesto II-56** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 46

20

1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto II-57)

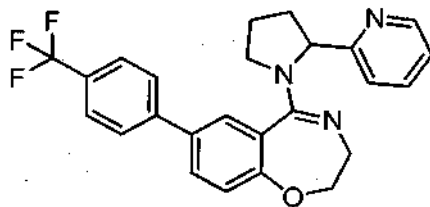


25

El **Compuesto II-7** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 476,1, M+H.

Ejemplo 47

5-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-58)

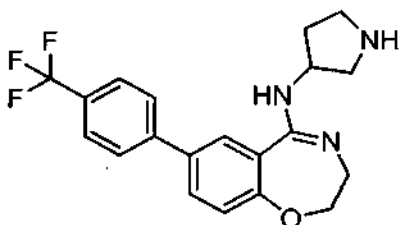


5

El **Compuesto II-58** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

10 Ejemplo 48

N-(pirrolidin-3-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-59)

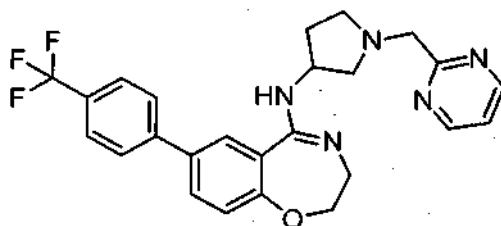


15

El **Compuesto II-59** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

20 Ejemplo 49

N-(1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-34)



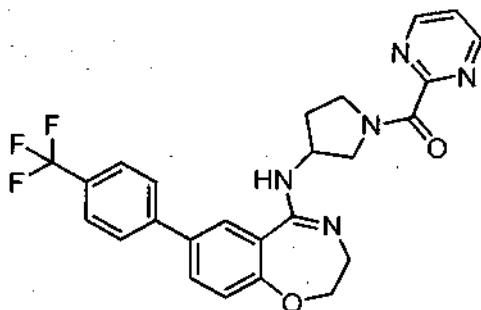
25

El **Compuesto II-34** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 50

pirimidin-2-il(3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 11-35)

5

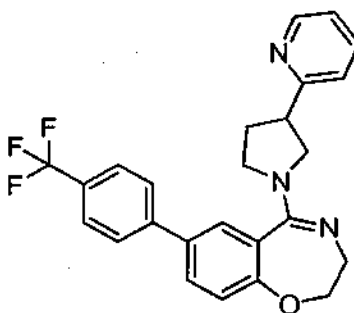


El **Compuesto II-35** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

10

Ejemplo 51

5-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-60)



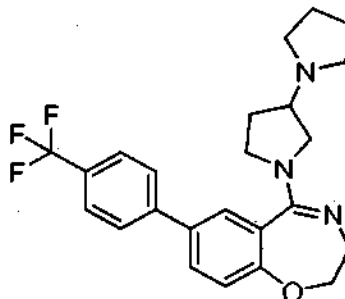
15

El **Compuesto II-7** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 438,1, M+H.

20

Ejemplo 52

5-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-36)

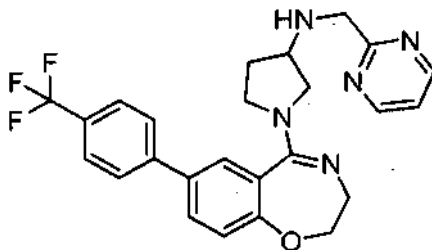


25

El **Compuesto II-36** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 53

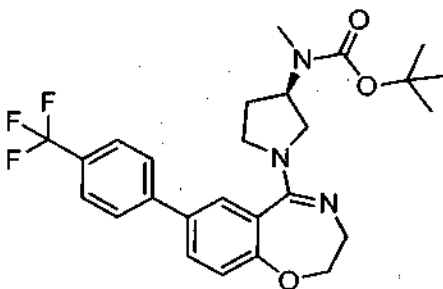
N-(pirimidin-2-ilmetil)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina (Compuesto II-37)



El **Compuesto II-37** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 468,1, M+H.

Ejemplo 54

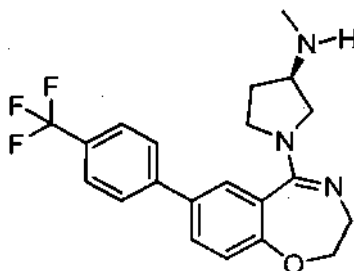
metil(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (Compuesto II-38)



El **Compuesto II-38** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 55

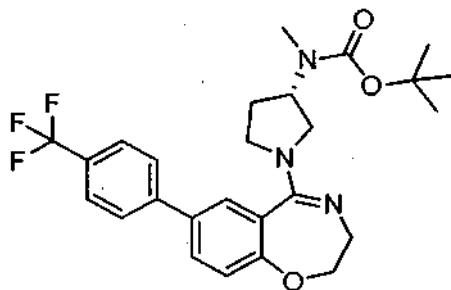
(R)-N-metil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina (Compuesto II-39)



El **Compuesto II-39** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 390,1, M+H.

Ejemplo 56

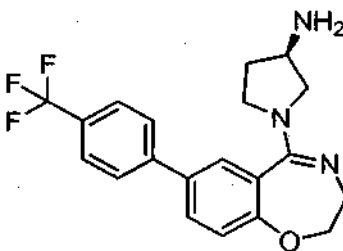
metil(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (Compuesto II-40)



El **Compuesto II-40** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 490,1, M+H.

Ejemplo 57

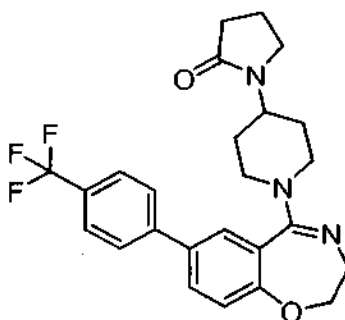
(R)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina (Compuesto II-41)



El **Compuesto II-41** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 58

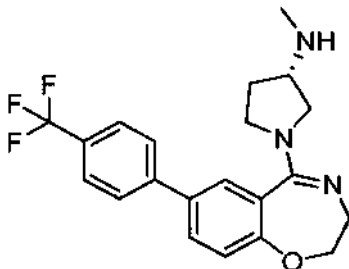
1-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-5-il)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona (Compuesto II-42)



El **Compuesto II-42** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 59

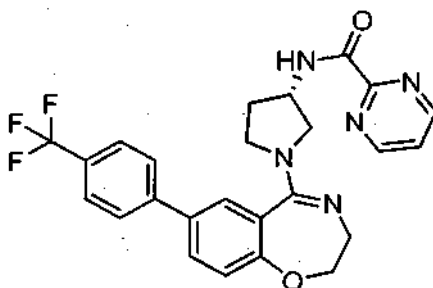
(S)-N-metil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina (Compuesto II-44)



El **Compuesto II-44** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 60

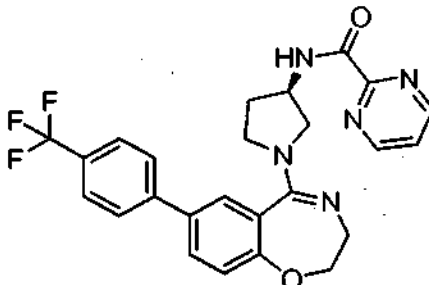
(S)-N-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (Compuesto II-45)



El **Compuesto II-45** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 61

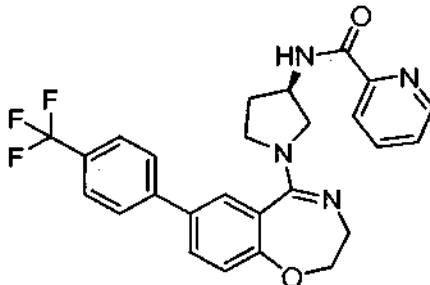
(R)-N-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (Compuesto II-46)



El **Compuesto II-46** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 62

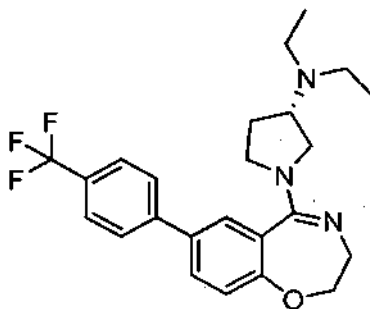
(R)-N-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)picolinamida
(Compuesto II-47)



El **Compuesto II-47** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 63

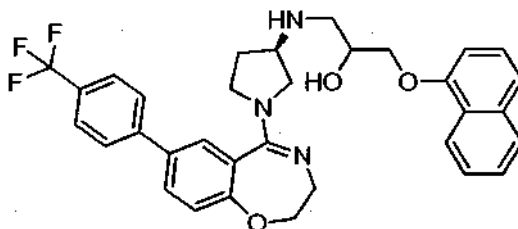
(S)-N,N-diethyl-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina (Compuesto II-48)



El **Compuesto II-48** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 432,1, M+H.

Ejemplo 64

1-(naftalen-1-iloxi)-3-((R)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto II-61)

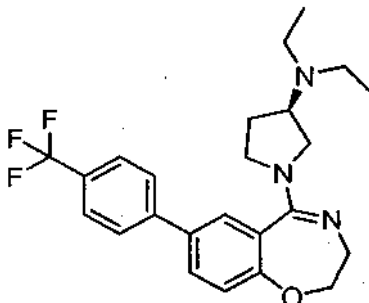


El **Compuesto II-61** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 65

(R)-N,N-diethyl-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina (Compuesto II-49)

5

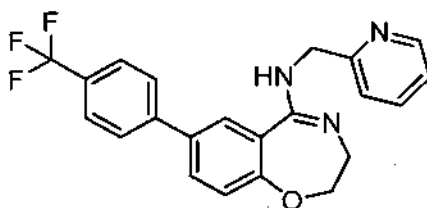


El **Compuesto II-49** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

10

Ejemplo 66

N-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-10)



15

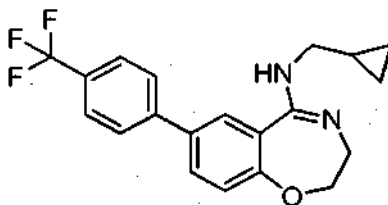
El **Compuesto II-10** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 398,1, M+H, HPLC anal > 98 %; RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,51 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,96 - 7,75 (m, 7H); 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,62 (s, 2H); 4,37 (m, 2H); 3,38 (m, 2H). RMN ^{19}F (400 MHz; DMSO-d₆) δ -61,35 (s, 3F).

20

Ejemplo 67

N-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-11)

25

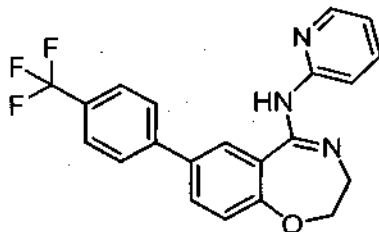


El **Compuesto II-11** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 361,1, M+H, HPLC anal > 98 %; RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H); 8,15 (m, 3H); 8,07 (m, 3H); 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,61 (s, 2H); 3,43 (m, 2H); 1,36 (m, 1H); 0,71 (m, 2H); 0,49 (m, 2H). RMN ^{19}F (400 MHz; DMSO-d₆) δ -60,96 (s, 3F).

30

Ejemplo 68

N-(piridin-2-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-19)



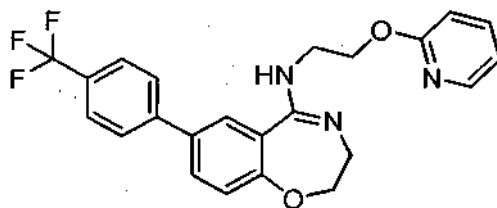
5

El **Compuesto II-19** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 384,1, M+H, HPLC anal > 95 %; RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 8,33 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,92 - 7,80 (m, 6H); 7,70 (m, 1H); 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 6,99 (m, 1H); 4,38 (m, 2H); 3,56 (m, 2H). RMN ^{19}F (400 MHz; DMSO- d_6) δ -61,37 (s, 3F).

10

Ejemplo 69

N-(2-(piridin-2-iloxi)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-20)



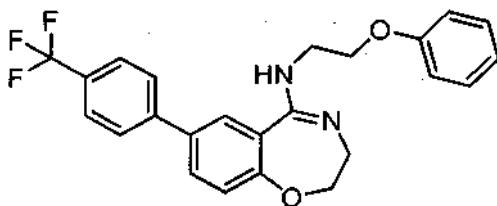
15

El **Compuesto II-20** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 428,1, M+H, HPLC anal > 95 %; RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 8,26 (s, 1H); 8,13 (m, 1H); 7,92 - 7,67 (m, 7H); 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 6,96 (m, 1H); 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 4,48 (m, 2H); 4,40 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,43 (m, 2H). RMN ^{19}F (400 MHz; DMSO- d_6) δ -61,36 (s, 3F).

20

Ejemplo 70

N-(2-fenoxietil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-22)



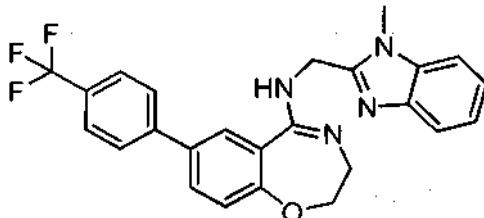
25

El **Compuesto II-22** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 427,1, M+H, HPLC anal > 95 %; RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1H); 7,93 - 7,79 (m, 6H); 7,31 - 7,21 (m, 3H); 6,99 - 6,90 (m, 3H); 4,42 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 3,50 (m, 2H). RMN ^{19}F (400 MHz; DMSO- d_6) δ -61,36 (s, 3F).

30

Ejemplo 71

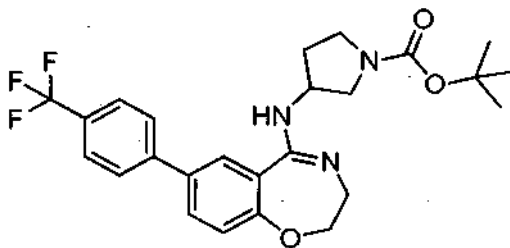
N-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-33)



El **Compuesto II-33** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 451,1, M+H, HPLC anal > 98 %; RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H); 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,97 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 7,63 (m, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,24 (m, 2H); 5,06 (m, 2H); 4,51 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,63 (m, 2H). RMN ¹⁹F (400 MHz; DMSO-d₆) δ -61,43 (s, 3F).

Ejemplo 72

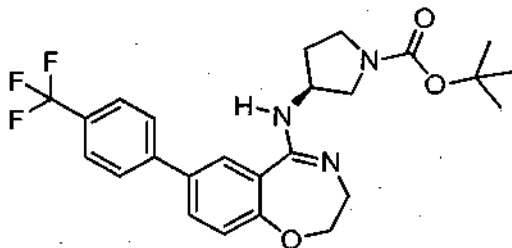
3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto II-62)



El **Compuesto II-62** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 476,2, M+H, HPLC anal > 95 %; RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 10,18 (m, 1H); 9,97 (m, 1H); 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,97 - 7,95 (m, 5H); 7,36 (m, 1H); 4,48 (m, 2H); 4,34 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,57 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,05 (m, 2H); 1,39 (m, 9H). RMN ¹⁹F (400 MHz; DMSO-d₆) δ -61,43 (s, 3F).

Ejemplo 73

3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (Compuesto II-43)

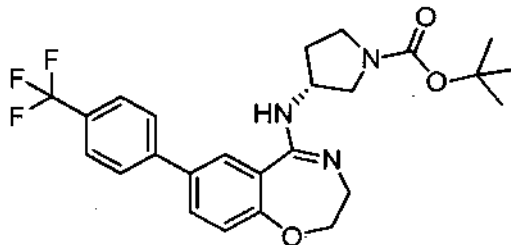


El **Compuesto II-43** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 476,2, M+H, HPLC anal > 93 %; RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,22 (s, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,81 (m, 3H); 7,73 (s, 1H); 7,16 (m, 1H); 4,36 (m, 3H); 3,58 - 3,20 (m, 7H); 2,12 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,38 (m, 9H). RMN ¹⁹F (400 MHz; DMSO-d₆) δ -61,36 (s, 3F).

Ejemplo 74

3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Compuesto II-63)

5



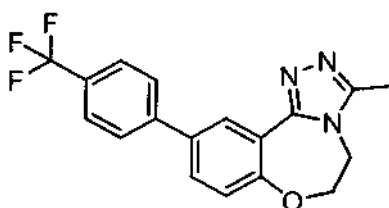
El **Compuesto II-63** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 desvelado en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 476,2, M+H, HPLC anal > 95 %; RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d6) δ 8,23 (s, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,81 (m, 3H); 7,73 (s, 1H); 7,14 (m, 1H); 4,36 (m, 3H); 3,58 - 3,20 (m, 7H); 2,12 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,38 (m, 9H). RMN ¹⁹F (400 MHz; DMSO-d6) δ -61,36 (s, 3F).

10

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados:

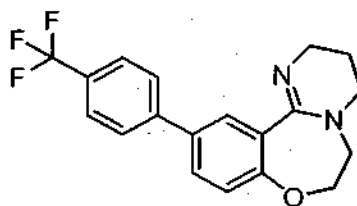
15

3-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-4)



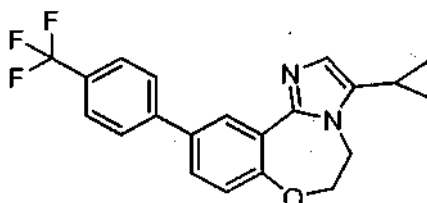
20

11-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-2H-benzo[f]pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-8)

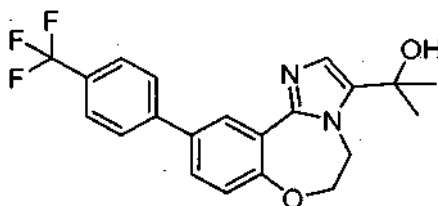


25

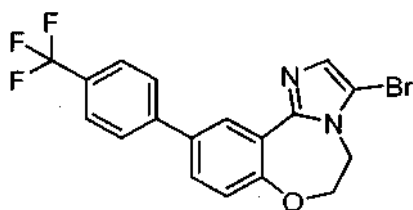
3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-9)



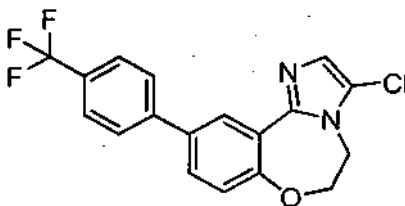
2-(10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-3-il)propan-2-ol (Compuesto I-10)



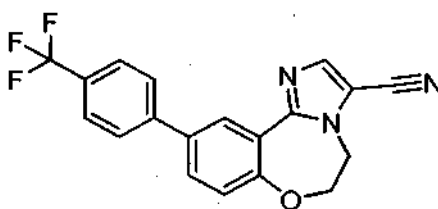
5 3-bromo-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-12)



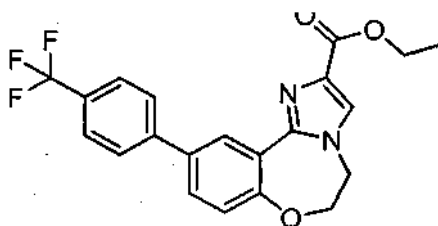
10 3-cloro-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (Compuesto I-13)



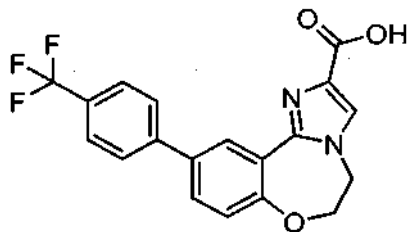
10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-3-carbonitrilo (Compuesto I-16)



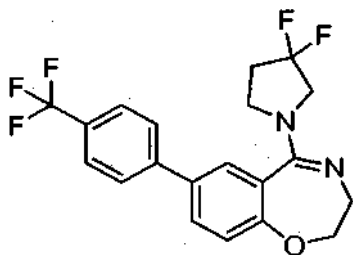
10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carboxilato de etilo (Compuesto I-21)



ácido 10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carboxílico (Compuesto I-22)

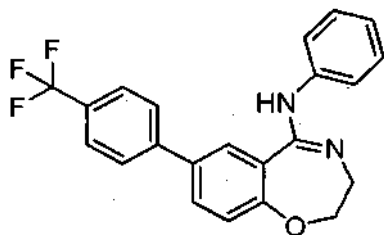


5 5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (Compuesto II-6)



N-fenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina (Compuesto II-32)

10



Ejemplo 75

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

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

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

20 Ejemplo 76

Se prepara un comprimido de Fórmula Is usando los siguientes ingredientes:

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

25 Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos.

Ejemplo 77

Se prepara una formulación de inhalador de polvo seco que contienen los siguientes componentes:

Ingrediente	% en peso
Ingrediente activo	5
Lactosa	95

5

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

Ejemplo 78

10 Se preparan comprimidos, conteniendo cada uno 30 mg de ingrediente activo, como sigue a continuación:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	30,0 mg
Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (en forma de una solución al 10 % en agua estéril)	4,0 mg
Carboximetil almidón sódico	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

15

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla Nº 20 y se mezclan a conciencia. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que a continuación se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla 16. Los gránulos producidos de ese modo se secan de 50 °C a 60 °C y se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla 16. El carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio y talco, pasados previamente a través de un tamiz U.S. de malla Nº 30, se añaden a continuación a los gránulos que, después de mezcla, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos que pesan cada uno 120 mg.

20

Ejemplo 79

Se preparan supositorios, que contienen cada uno 25 mg de ingrediente activo, como sigue a continuación:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta	2.000 mg

25

El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz U.S. de malla Nº 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados fundidos previamente usando el mínimo calor necesario. La mezcla se vierte a continuación en un molde de supositorio de una capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

Ejemplo 80

30 Se preparan suspensiones, que contienen cada uno 50 mg de ingrediente activo por 5,0 ml de dosis, como sigue a continuación:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	50,0 mg
Goma de xantano	4,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica (11 %)	
Celulosa microcristalina (89 %)	50,0 mg

Sacarosa	1,75 g
Benzoato sódico	10,0 mg
Aroma y color	c.v.
Agua purificada hasta	5,0 ml

El ingrediente activo, la sacarosa y la goma de xantano se mezclan, se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla N° 10 y a continuación se mezclan con una solución preparada previamente de la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa sódica en agua. El benzoato sódico, el aroma y el color se diluyen en cierta cantidad de agua y se añaden con agitación. A continuación se añade agua suficiente para producir el volumen requerido.

Ejemplo 81

Se puede preparar una formulación subcutánea como sigue a continuación:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	5,0 mg
Aceite de maíz	1,0 ml

Ejemplo 82

Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Cantidad
Ingrediente 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
Gas nitrógeno, NF	c.s.

Ejemplo 83

Se prepara una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

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

Se combinan todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, y se calientan a 60 °C con agitación. A continuación se añade la cantidad suficiente de agua a 60 °C con agitación vigorosa para formar una emulsión de los ingredientes y a continuación se añade c.s. de agua hasta 100 g.

Ejemplo 84

Composición de liberación sostenida

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

Las formulaciones de liberación sostenida de la presente divulgación se preparan como sigue a continuación: se mezclan íntimamente (mezcla en seco) el compuesto y el aglutinante dependiente de pH y cualquier excipiente opcional. La mezcla mezclada en seco se granula a continuación en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se pulveriza en el polvo mezclado. Se seca el granulado, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio) y se comprime para formar comprimidos. Las soluciones acuosas de bases fuertes preferentes son soluciones de hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico o potásico, preferentemente hidróxido sódico, en agua (que contiene opcionalmente hasta un 25 % de disolventes miscibles en agua tales como alcoholes inferiores).

Los comprimidos resultantes se pueden revestir con un agente de formación de película opcional, para identificación, con fines de enmascaramiento de sabor y para mejorar la facilidad de tragado. El agente de formación de película estará presente por lo general en una cantidad que varía entre un 2 % y un 4 % del peso del comprimido. Los agentes de formación de película adecuados se conocen en la técnica e incluyen hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de metacrilato catiónico (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de metil-butilo - Eudragit® E - Röhm. Pharma) y similares. Estos agentes de formación de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes complementarios.

Los comprimidos preparados por compresión tienen preferentemente una dureza suficiente para soportar 8 Kp de compresión. 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. Preferentemente, los comprimidos incluirán cantidades de base libre de compuesto que varían entre 400-600 mg, 650-850 mg y 900-1100 mg.

Con el fin de influir en la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el que el polvo que contiene el compuesto se mezcla en húmedo. Preferentemente, el tiempo total de mezcla del polvo, es decir, el tiempo durante el que se expone el polvo a la solución de hidróxido sódico, variará de 1 a 10 minutos y preferentemente de 2 a 5 minutos. Después de la granulación, las partículas se retiran del granulador y se colocan en un secador de lecho fluido para secado a aproximadamente 60 °C.

Ejemplo 85

Se lleva a cabo un ensayo de actividad de los Ejemplos posteriores usando métodos descritos en el presente documento y bien conocidos en la técnica.

Ensayos de análisis sistemático de corriente de sodio:

Se llevan a cabo ensayos de corriente de sodio tardía (INa Tardía) y corriente de sodio de pico (INa Pico) en una plataforma de electrofisiología automatizada, QPatch 16X (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca), que use la técnica de pinza de parche de células completas para medir corrientes a través de la membrana celular de hasta 16 células a la vez. El ensayo usa una línea celular HEK293 (riñón embrionario humano) que expresa de forma heteróloga los canales de sodio cardíacos humanos de tipo silvestre, hNav1.5, adquirida en Millipore (Billerica, MA). No se coexpresó ninguna subunidad beta con la subunidad alfa de los canales de Na. Las células se mantienen con procedimientos convencionales de cultivo tisular y se mantiene una expresión estable del canal con 400 mg/ml de Geneticina en el medio de cultivo. Las células aisladas para su uso en QPatch se incuban durante 5 minutos en Detachin 1x (Genlantis, San Diego, EE. UU.) a 37 °C para asegurar que un 80-90 % de las células son individuales y no parte de un agregado celular. Los experimentos se llevan a cabo a 23-25 °C.

Tanto para el ensayo de INa Tardía como de INa Pico, la compensación de resistencia en serie se ajusta a un 100 % y la resistencia en serie y la compensación de células completas se lleva a cabo automáticamente. Las corrientes se digitalizan a 25 kHz y se filtran con paso bajo a 12 kHz y 10 kHz para los ensayos de INa Tardía y Pico, respectivamente. Las corrientes a través de los canales de sodio abiertos se registran automáticamente y se almacenan en la base de datos Sophion Bioscience Oracle (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se lleva a cabo usando QPatch Assay y software de base de datos y los datos se compilan en Excel.

Las reservas de compuesto se prepararon de forma rutinaria mediante Gilead Sample Bank en viales de plástico hasta 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se preparan en etanol al 100 %. Las reservas se sonicen según sea necesario. La solución extracelular para el análisis sistemático de INa Tardía está compuesta por: NaCl 140 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 0,75 mM y HEPES 5 mM ajustando el pH a 7,4 usando NaOH. La solución intracelular usada para perfundir el interior de las células tanto para el ensayo de INa Tardía como de INa Pico contiene: CsF 120 mM, CsCl 20 mM, EGTA 5 mM, HEPES 5 mM y el pH se ajustó a 7,4 con CsOH. Los compuestos se diluyen en solución extracelular hasta 1 mM en viales de vidrio y a continuación se transfieren a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células. Se usa una solución extracelular de Na 0 mM (0Na-ECF) al final de cada experimento para los ensayos de INa Tardía e INa Pico para medir la corriente de líneas base y contiene: 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 con HCl.

Ensayo de análisis sistemático de INa Tardía:

Para el ensayo de INa Tardía de hNa_v1.5, los canales de sodio se activaron cada 10 segundos (0,1 Hz) mediante despolarización de la membrana celular a -20 mV durante 250 milisegundos (ms) a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV. En respuesta a una etapa de tensión de -20 mV, las corrientes de sodio de hNa_v1.5 típicas se activan rápidamente hasta una corriente negativa de pico y a continuación se inactivan casi completamente en 3-4 ms.

Los compuestos se sometieron a ensayo para determinar su actividad en el bloqueo de la corriente de sodio tardía. INa Tardía se generó por adición de Teflutrina 10 µM (piretroide) a la solución extracelular mientras se registraban las corrientes de Na. Para confirmar el bloqueo de I_{Na} tardía observado usando el método de análisis sistemático automatizado, se usaron un segundo potenciador de I_{Na} tardía (ATX-II) y el método de pinza de parche manual. ATX-II y teflutrina ocupan distintos sitios de unión no superpuestos y modifican la función de los canales de Na⁺ de forma diferente para aumentar I_{Na} tardía. Se descubrió que los compuestos sometidos a ensayo inhibían generalmente la I_{Na} tardía potenciada causada por cualquiera de los dos potenciadores de I_{Na} tardía. Para los fines del análisis sistemático, INa tardía se define como la corriente media entre 225 ms y 250 ms después de etapas a -20 mV para activar los canales de Na. Después de establecer la configuración de registro de células completas, se añade activador de INa tardía a cada pocillo 4 veces durante un período de 16-17 minutos de modo que el componente tardío de la corriente de Na alcance un valor estable. A continuación se añadieron los compuestos (por lo general 1 µM), en presencia del activador de INa tardía, con 3 adiciones durante el curso de 7 o 8 minutos. Las medidas se realizaron al final de la exposición a la tercera adición de compuesto y los valores se normalizaron al nivel de corriente cuando se retiró todo el Na⁺ de la solución extracelular después de dos adiciones de 0Na-ECF.

Los resultados se informan como un bloqueo porcentual de INa tardía. Por ejemplo, cuando se somete a ensayo en el ensayo desvelado anteriormente con Teflutrina 10 µM activando INa tardía, el Compuesto II-105 inhibió (redujo) la corriente de sodio tardía en un 45 % (véase la Tabla 1 para datos adicionales del compuesto). La inhibición de INa Tardía de la isoforma cardíaca hNa_v 1.5 apoya el uso de los compuestos de la presente divulgación para tratar arritmias auriculares, arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina inducida por ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente.

Ensayo de análisis sistemático de INa Pico:

Los compuestos también se evaluaron para su efecto en otros ensayos diversos, incluyendo su efecto en INa Pico de hNa_v1.5. La buena separación entre las concentraciones del compuesto ensayo para reducir I_{Na} tardía y de pico es beneficiosa para permitir la separación del efecto deseado para reducir la disfunción eléctrica y mecánica inducida por I_{Na} tardía del efecto indeseado para reducir I_{Na} de pico, que puede conducir a la ralentización o el bloqueo de la conducción de la excitación eléctrica en el corazón. Se contempla que los compuestos de Fórmula I evitan el bloqueo significativo de la INa de pico. Dado que la INa de pico en las células usadas en el presente documento puede ser muy grande, introduciendo artefactos en el registro, la concentración de Na⁺ en el baño se puede reducir a 20 mM y añadir un catión no permeante para compensar el Na⁺ que se retiró para mantener la osmolaridad y fuerza iónica de la solución (véanse posteriormente los detalles de la solución). El análisis de INa de pico requiere generalmente corrección para resumen antes de determinar el % de bloqueo de la corriente de pico mediante el compuesto ensayado.

Se desarrolló un ensayo de análisis sistemático de INa Pico separado para permitir la evaluación del efecto de los compuestos en la INa de pico con frecuencias de estimulación tanto bajas como altas con el fin de identificar los compuestos que son altamente selectivos para bloquear la INa tardía pero no bloquear la INa de pico. Se usó una frecuencia de estimulación baja de 0,1 Hz para determinar el efecto del compuesto de ensayo cuando el canal pasa la mayoría del tiempo en estado de reposo (cerrado) y proporciona información del Bloqueo Tónico (TB). Se usó una frecuencia de estimulación mayor (3 Hz) para medir el bloqueo del canal cuando pasa más tiempo en los estados activado e inactivado y proporciona una medida de Bloqueo Dependiente de Uso (UDB). El bloqueo dependiente de

uso se refiere a la acumulación de bloqueo con frecuencia aumentada de activación de canal. El bloqueo de I_{Na} de pico cardíaca mediante los compuestos de la presente divulgación será mayor con frecuencias cardíacas elevadas, tales como aquellas durante taquiarritmias, que con frecuencias cardíacas normales. En consecuencia, los compuestos de la presente divulgación pueden reducir la sobrecarga de Na^+ y Ca^{2+} debida a I_{Na} tardía y la actividad eléctrica y la conducción eléctrica anormales en el miocardio que es arrítmica, especialmente durante isquemia.

El potencial de mantenimiento de -100 mV y la frecuencia de estimulación de 3 Hz se eligieron de modo que el compuesto de referencia tuviera un efecto pequeño pero detectable en condiciones experimentales, permitiendo la comparación directa de nuevos compuestos con la referencia. La solución extracelular para el análisis sistemático de I_{Na} Pico está compuesta por: NaCl 20 mM, N-metil-D glucamina 120 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 0,75 mM y HEPES 5 mM ajustando el pH a 7,4 usando HCl. La solución intracelular usada para el ensayo de I_{Na} Pico es la misma que en la que se ha indicado para el ensayo de I_{Na} Tardía (véase anteriormente).

Para el ensayo de I_{Na} de pico, se activaron los canales de Na^+ mediante despolarización de la membrana celular a 0 mV durante 20 ms a partir de un potencial de mantenimiento de -100 mV. Después de establecer la configuración de registro de células completas, los canales se estimularon para abrirse con estimulación de baja frecuencia (0,1 Hz) durante 7 minutos de modo que se pudiera monitorizar el registro y se pudiera evaluar el grado en el que se estabiliza el registro. Después de este período de estabilización la frecuencia de estimulación se aumentó a 3 Hz durante 2 minutos y a continuación se devolvió a 0,1 Hz. Dado que la estimulación de 3 Hz causa una pequeña disminución de la corriente de pico incluso en ausencia de compuesto, este control interno se usó para cada pocillo, cuando no está presente el compuesto, para corregir los resultados de estimulación de 3 Hz cuando el compuesto está presente. Después de la estimulación de 3 Hz en condiciones de control, se deja que las células se recuperen durante 200 segundos antes de que se añada el compuesto. El compuesto de ensayo sometido a ensayo a 1 o 3 μM (dependiendo del % de bloqueo de I_{Na} tardía a 1 μM) se añadió 3 veces en intervalos de 60 segundos, mientras que se estimula que los canales se abran a 0,1 Hz para monitorizar el progreso de TB. Después de la adición del tercer compuesto, se impuso un período de espera de 320 segundos para permitir el equilibrio antes de que comenzara el segundo período de estimulación de 3 Hz. TB se midió antes del segundo período de estimulación de 3 Hz. Tanto TB como UDB se analizaron para la corrección de resumen para la I_{Na} de pico y se calcula UDB por compensación del pequeño efecto dependiente de uso del protocolo de estimulación en la I_{Na} de pico en ausencia de compuesto. El Compuesto II-11 exhibió TB de I_{Na} de pico de un 11 % y UDB de I_{Na} de pico de un 31 %, ambos medidos a 1 μM .

Los datos anteriores demuestran la selectividad del Compuesto II-11 para bloquear I_{Na} tardía en comparación con I_{Na} de pico (41 % frente a 11 % para TB de I_{Na} de pico) lo que sugiere que el compuesto II-11 tendría de un efecto mínimo a ningún efecto sobre la conducción eléctrica a través del corazón (que está accionada mediante I_{Na} de pico) a concentraciones que bloquean de forma eficaz I_{Na} tardía.

El Compuesto II-11 inhibe UDB de I_{Na} de pico a 31 % @ 1 μM . Esto sugiere que el Compuesto II-11 puede ser más útil con frecuencias cardíacas elevadas, tales como aquellas durante taquiarritmias, que con frecuencias cardíacas normales. En consecuencia, los compuestos de la presente divulgación pueden reducir la sobrecarga de Na^+ y Ca^{2+} debida a I_{Na} tardía y la actividad eléctrica y la conducción eléctrica anormales en el miocardio que es arrítmico, especialmente durante isquemia.

Tabla 1

Nº	Nombre	I _{hA} Tardia*	TB Pico*	UDB Pico*	NAV1.1UDB-10HZ*	NAV1.2UDB-10HZ*
I-1	10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	32			-12	2
I-2	10-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	31			1	18
I-3	10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo [f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina	13				
I-4	3-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina	10				
I-5	3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina	18				
I-6	3-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	28			-10	-3
I-7	3-(pirimidin-2-il)-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	17				
I-8	11-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-2H-benczo[f]pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina	9				
I-9	3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	4			4	0
I-10	2-(10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-3-il)propan-2-ol	10			-5	0
I-11	3-bencil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	13			-5	-5
I-12	3-bromo-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	4			-7	6
I-13	3-cloro-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	6			-3	8
I-14	2-cloro-3-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	11			0	4
I-15	1-(10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-3-il)etanona	12				
I-16	10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-3-carbonitrilo	1				

Nº	Nombre	I _{hA} Tardia*	TB Pico*	UDB Pico*	NAV1.1UDB-10HZ*	NAV1.2UDB-10HZ*
I-17	3-metil-10-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	14				
I-18	3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	20				
I-19	2-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	13				
I-20	2-ciclopropil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	12				
I-22	ácido 10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carboxílico	5				
I-23	2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina	3				
II-1	5-morfino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina	21				
II-2	4-N-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	41	27	57	9	24
II-3	5-(pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina	25				
II-4	N-ciclopropil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	25				
II-5	N-bencil-N-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	28				
II-6	5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina	7				
II-7	N-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	14				
II-8	N-ciclopropil-N-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	13				
II-9	N-(3-fluoropiridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	23				
II-10	N-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	32				
II-11	N-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	41	11	31		

Nº	Nombre	I _{hA} Tardia*	TB Pico*	UDB Pico*	NAV1.1UDB-10HZ*	NAV1.2UDB-10HZ*
II-12	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo	9				
II-13	(S)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo	15				
II-14	N-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	17				
II-15	(S)-N,N-dimetil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilmetanol	49	16	27		
II-16	(S)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilmetanol	13				
II-17	N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	10				
II-18	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)azetidín-3-ilamina	9				
II-19	N-(piridin-2-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamina	43				
II-20	N-(2-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	59	30	89		
II-21	5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina	13				
II-22	N-(2-fenoxietil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamina	60	19	69		
II-23	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il	9				
II-24	N-(2-(2-clorofenoxi)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	26				
II-25	7-(4-(trifluorometil)fenil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	20				
II-26	N-(1H-tetrazol-5-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	14				
II-27	7-(4-(trifluorometil)fenil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	1				

N°	Nombre	I _{hα} Tardia*	TB Pico*	UDB Pico*	NAV1.1UDB-10HZ*	NAV1.2UDB-10HZ*
II-29	N-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	7				
II-30	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-2-ona	10				
II-31	5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina	24				
II-32	N-fenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	26				
II-33	N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	34				
II-34	N-(1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	3				
II-35	pirimidin-2-il(3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metanona	4				
II-36	5-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina	7				
II-37	N-(pirimidin-2-ilmetil)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina	20				
II-38	(R)-metil(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo	18				
II-39	(R)-N-metil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina	26				
II-40	(S)-metil(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo	18				
II-41	(R)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina	6				
II-42	1-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	9				
II-43	(S)-3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	46	12	31		
II-44	(S)-N-metil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina	9				
II-45	(S)-N-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-	6				

N°	Nombre	I _{h0} Tardia*	TB Pico*	UDB Pico*	NAV1.1UDB-10HZ*	NAV1.2UDB-10HZ*
	II)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida					
II-46	(R)-N-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida	4				
II-47	(R)-N-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)picolinamida	18				
II-48	(S)-N,N-dietil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina	24				
II-49	(R)-N,N-dietil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina	11				
II-50	(R)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo	22				
II-51	(R)-N,N-dimetil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina	21				
II-52	5-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina	10				
II-53	(S)-3-metil-4-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	2				
II-54	N-fenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	26				
II-55	5-(3-morfolinopirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina	18				
II-56	(S)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina	17				
II-57	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo	23				
II-58	5-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina	18				
II-59	N-(pirrolidin-3-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-amina	8				
II-60	5-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina	42	10	25		
II-61	1-(naftalen-1-iloxi)-3-((R)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilamino)propan-2-ol	12				

Nº	Nombre	I _{hα} Tardía*	TB Pico*	UDB Pico*	NAV1.1UDB-10HZ*	NAV1.2UDB-10HZ*
II-62	3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	43	8	32		
II-63	(R)-3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	51	12	31		
* % de inhibición a 1 µM.						

Los resultados del ensayo mostrados en la Tabla anterior establecen que los compuestos sometidos a ensayo mostraron actividad como moduladores de la corriente de sodio tardía, por ejemplo mediante inhibición (o reducción) de la corriente de sodio tardía.

- 5 En algunas realizaciones los efectos de un compuesto de Fórmula I son específicos para la corriente de sodio tardía y muestran poca o ninguna actividad con respecto a uno o más canales de iones distintos. De ese modo, en algunas realizaciones, un compuesto que tiene una actividad de reducción de la corriente de sodio tardía también exhibirá poca o ninguna actividad con respecto a la corriente de sodio de pico.

10 Ejemplo 86

Expresión de ADNc de Nav1.1 humano

- 15 Todos los experimentos con Nav1.1 humano se llevaron a cabo como se describe (Kahlig, *et al.*, PNAS. 2008, 105: 9799-9804). En resumen, la expresión de hNav1.1 se consigue mediante transfección transitoria usando reactivo Qiagen Superfect (se transfectan 5,5 µg de ADN con una proporción de masa de plásmido de 10:1:1 para α₁:β₁:β₂). Los ADNc β₁ y β₂ humanos se clonan en plásmidos que contienen los genes marcadores DsRed (DsRed-IRES2-hβ₁) o eGFP (eGFP-IRES2-hβ₂) flanqueando un sitio de entrada de ribosoma interno (IRES).

20 **Electrofisiología**

- Se usan registros de pinza de tensión de células completas para medir las propiedades biofísicas de canales WT y Nav1.1 mutante, como se ha descrito previamente (Kahlig, 2008). Para el registro de I_{Na} de hNav1.1, se superfusionan células HEK293 con solución que contiene (en mM): NaCl 145, KCl 4, CaCl₂ 1,8, MgCl₂ 1, dextrosa 25 10, HEPES 10, con un pH de 7,35 y osmolaridad de 310 mOsmol/kg. La solución de la pipeta contiene (en mM): CsF 110, NaF 10, CsCl 20, EGTA 2, HEPES 10, con un pH de 7,35 con una osmolaridad de 300 mOsmol/kg. Se permite que las células se estabilicen durante 10 min después del establecimiento de la configuración de células completas antes de que se mida la corriente. La resistencia en serie se compensa un 90 % para asegurar que el potencial demandado se alcance en microsegundos con un error de tensión < 2 mV. Las corrientes de pérdida se restan 30 usando un procedimiento P/4 en línea y se realiza un filtrado Bessel de paso bajo de todas las corrientes a 5 kHz y se digitalizan a 50 kHz.

- Para estudios dependientes de uso, las células se estimulan con trenes de pulsos despolarizantes (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 y 25 Hz) a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV. A continuación se normalizan las 35 corrientes a la corriente de pico registradas en respuesta al primer pulso en cada tren de frecuencia. Para estudios de bloqueo tónico, se evalúan las corrientes de pico y persistente (tardía) en respuesta a una despolarización de 200 ms a -10 mV (0,2 Hz) seguido de resta digital de las corrientes registradas en presencia y ausencia de tetrodotoxina (TTX) 0,5 mM. La corriente de sodio denominada I_{Na} Tardía en la periferia se denomina habitualmente I_{Na} persistente en el SNC. La corriente persistente se calcula durante los 10 ms finales de la etapa de 200 ms. El 40 análisis de datos se lleva a cabo usando software 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.). Los resultados se presentan como 6 SEM de la media.

Farmacología in vitro

- 45 Se prepara una solución de reserva 10 mM de compuesto de Fórmula I en HCl 0,1 M o DMSO. Se prepara una dilución reciente del compuesto de Fórmula I en la solución del baño cada día de experimento y el pH se reajusta a 7,35 según sea necesario. La concentración final de DMSO se mantuvo en un 0,1 % en todas las soluciones. La aplicación directa de la solución de perfusión a la célula pinchada se consigue usando el sistema Perfusion Pencil (Automate, Berkeley, CA). La perfusión celular directa está dirigida por gravedad con un caudal de 350 ml/min usando una punta de 250 micrómetros. Este sistema secuestra la célula pinchada en una corriente de perfusión y 50 permite el intercambio completo de solución en 1 segundo. La célula pinchada se perfunde de forma continua comenzando inmediatamente después de establecer la configuración de célula completa. Las corrientes de control se miden durante la perfusión de solución de control. Cuando sea apropiado, las curvas de inhibición de concentración se ajustan con la ecuación de Hill: $I/I_{\max} = 1/[1+10^{(\log Cl_{50}-l)*k}]$, donde Cl₅₀ es la concentración que produce semiinhibición y k es el factor de pendiente de Hill.

- Las soluciones que contienen los compuestos de la divulgación se perfunden durante tres minutos antes de los 60 registros de corriente para permitir el bloqueo de fármaco de equilibrio (tónico). El bloqueo tónico de corriente de pico se mide a partir de esta condición de estado estacionario. El bloqueo dependiente de uso de la corriente de pico se mide durante el pulso 300 del tren de pulsos, (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz) a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV. Se promedian dos estimulaciones de trenes de pulsos secuenciales para obtener trazas de corriente media para cada condición de registro.

65

Farmacología in vivo

Se usan ratas Sprague Dawley macho (250 - 350 g, Charles River Laboratories, Hollister, CA) con cánula en la vena yugular para estudiar la penetración en el cerebro de los compuestos de la divulgación *in vivo*. El uso de animales está aprobado por Institutional Animal Care and Use Committee, Gilead Sciences. Se infunden por vía intravenosa tres ratas por grupo con el compuesto de la divulgación en solución salina a 85,5 mg/kg/min. Después de 1, 2,5 o 5 h los animales se sacrifican para recogida de plasma y cerebro, y se miden las concentraciones del compuesto de la divulgación mediante cromatografía líquida acoplada en tándem a espectrometría de masas (CL-EM/MS). El tejido cerebral se homogeneiza en fluoruro sódico al 5 % acidificado con HCl 2 N al 1 % (el homogenato final se diluye 3 veces). Las muestras de plasma y homogenato de cerebro (50 µl) se precipitan junto con D3-Fórmula I deuterado como patrón interno, se agitan vorticialmente y se centrifugan. El sobrenadante (50 µl) se transfiere y se diluye con agua (450 µl) antes de la inyección (10 µl). Se lleva a cabo la cromatografía líquida de alto rendimiento usando 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) llevada a cabo en condiciones isocráticas (75 % de solución A, 25 % de solución B; caudal 0,300 ml/min). Los análisis de espectrometría de masas se llevan a cabo usando un espectrómetro de masas API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) que opera en modo ion positivo con transición MRM 428,1 > 98. Se calculan las proporciones cerebro con respecto a plasma para cada muestra como ng de compuesto/g de cerebro dividido por ng de compuesto/ ml de plasma.

El compuesto del Ejemplo I-2 bloqueó la corriente del canal Nav1.1 en un 1 % en condiciones Chantest a 10 Hz a 1µM.

Ejemplo 87**Expresión de ADNc de Nav1.2 humano**

Se usa ADNc de tipo silvestre (WT) transfectado de forma estable en células de ovario de hámster chino (CHO) para registrar I_{Na} . A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EE. UU.).

Electrofisiología

Se usan registros de pinza de tensión de células completas para medir las propiedades biofísicas de los canales WT. En resumen, la solución de la pipeta contiene (en mM): CsF 110, NaF 10, CsCl 20, EGTA 2, HEPES 10, con un pH de 7,35 con una osmolaridad de 300 mOsmol/kg. La solución del (control) contiene en (mM): NaCl 145, KCl 4, CaCl₂ 1,8, MgCl₂ 1, dextrosa 10, HEPES 10, con un pH de 7,35 y osmolaridad de 310 mOsmol/kg. Se permite que las células se estabilicen durante 10 min después del establecimiento de la configuración de células completas antes de que se mida la corriente. La resistencia en serie se compensa un 90 % para asegurar que el potencial demandado se alcance en microsegundos con un error de tensión < 2 mV. Las corrientes de pérdida se restan usando un procedimiento P/4 en línea y se realiza un filtrado Bessel de paso bajo de todas las corrientes a 5 kHz y se digitalizan a 50 kHz.

Con fines de claridad, las corrientes de rampa representativas se filtran con paso bajo fuera de línea a 50 Hz. Se usan protocolos de pinza de tensión específicos que evalúan la activación, inactivación rápida y disponibilidad del canal durante estimulación repetitiva. Los resultados se presentan como 6 SEM de la media.

El bloqueo tónico de la corriente de pico se mide usando una etapa a -10 mV (20 ms) a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV (0,2 Hz). El bloqueo dependiente de uso de la corriente de pico se mide durante el pulso número 300 de un tren de pulso (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz o 25 Hz) a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV. A continuación se normalizan las corrientes a la corriente de pico registrada en respuesta al primer pulso en cada tren de frecuencia. Para estudios de bloqueo tónico, se evalúa la corriente de pico en respuesta a una despolarización de 20 ms a -10 mV (0,2 Hz). Se promedian dos estimulaciones de trenes de pulsos secuenciales para obtener las trazas de corriente medias para cada condición de registro, que se usan a continuación para la resta fuera de línea y análisis.

El análisis de datos se lleva a cabo usando software 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.). Los resultados se presentan como 6 SEM de la media.

Farmacología in vitro

Se prepara una solución de reserva 10 mM de compuesto de Fórmula I en HCl 0,1 M o DMSO. Se prepara una dilución reciente del compuesto de Fórmula I en la solución del baño cada día de experimento y el pH se reajusta a 7,35 según sea necesario. La concentración final de DMSO se mantuvo en un 0,1 % en todas las soluciones. La aplicación directa de la solución de perfusión a la célula pinzada se consigue usando el sistema Perfusion Pencil

(Automate, Berkeley, CA). La perfusión celular directa está dirigida por gravedad con un caudal de 350 ml/min usando una punta de 250 micrómetros. Este sistema secuestra la célula pinzada en una corriente de perfusión y permite el intercambio completo de solución en 1 segundo. La célula pinzada se perfunde de forma continua comenzando inmediatamente después de establecer la configuración de célula completa. Las corrientes de control se miden durante la perfusión de solución de control.

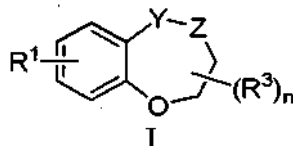
Las soluciones se perfunden durante tres minutos antes de los registros de corriente para permitir el bloqueo de fármaco de equilibrio (tónico). El bloqueo tónico de corriente de pico se mide a partir de esta condición de estado estacionario. Se promedian tres trazas de corriente secuenciales para obtener una corriente media para cada registro. Las trazas de corriente medias se utilizan para el análisis fuera de línea. Cuando sea apropiado, las curvas de inhibición de concentración se ajustan con la ecuación de Hill: $I/I_{\max} = 1/[1+10^{(\log CI_{50}-I)*k}]$, donde CI_{50} es la concentración que produce semiinhibición y k es el factor de pendiente de Hill.

Usando los métodos anteriores se puede demostrar que los compuestos de la divulgación son selectivos para la inhibición de la corriente I_{Na} Tardía cardíaca sin inhibir corrientes de pico y de baja frecuencia de las isoformas del cerebro $Na_v1.1$ y $Na_v1.2$. Los compuestos de la divulgación pueden inhibir el disparo de frecuencia muy alta de $Na_v1.1$ y $Na_v1.2$ o demostrar el bloqueo dependiente de tensión de $Na_v1.1$ y $Na_v1.2$ mutante observado en pacientes con epilepsia. Además, los compuestos de la presente divulgación pueden mostrar actividad para la inhibición de un panel de canales de $Na_v1.1$ mutante asociada a los síndromes de epilepsia y dolor de cabeza (migraña) GEFS+, SMEI y FHM3, lo que sugiere la capacidad de los compuestos de la divulgación para bloquear de forma preferente la corriente persistente aumentada anormal que portan estos canales mutantes.

Cuando se somete a ensayo en el ensayo desvelado anteriormente para las isoformas de los canales de sodio $hNa_v1.2$, el compuesto del Ejemplo I-2 bloqueó la corriente del canal $Na_v1.2$ en un 18 % en condiciones Chantest a 10 Hz a 1 μ M. La inhibición de cualquiera de las dos isoformas $hNa_v1.1$ y $hNa_v1.2$ o la inhibición de ambos canales cuando se estimulan a estas frecuencias apoya el uso de los compuestos de la presente divulgación para tratar pacientes con epilepsia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que:

-Y-Z- es -C(=NR⁴)-NR² - o -C(NR⁵R⁶)=N-;

R¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo;

en donde dichos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁-₆, alquenilo C₂-₄, alquinilo C₂-₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dichos alquilo C₁-₆, alquenilo C₂-₄, alquinilo C₂-₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R² es hidrógeno, alquilo, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dichos alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-₆, alquinilo C₂-₄, halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, oxo y -O-R²⁰;

en donde dichos alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, -S(=O)₂-R²⁰ y -O-R²⁰;

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

cada R³ es independientemente alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde dicho alquilo C₁-₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en donde dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁-₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁-₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰,

o dos R³ unidos a un átomo de carbono común forman un oxo;

o dos R³ unidos a átomos de carbono comunes o adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclilo;

en donde dichos cicloalquilo o heterociclilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁-₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R⁴ es alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

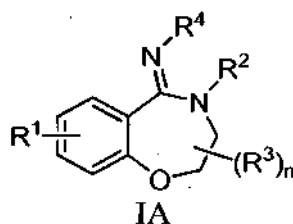
en donde dichos alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en donde dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁-₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁-₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo

- que consiste en hidroxilo, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; o R^2 y R^4 se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo; en donde dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heteroarilo, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$; y
- 5 en donde dichos alquilo C_{1-6} o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, alquilo C_{1-6} , arilo y heteroarilo; R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
- 10 en donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; en donde dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{NO}_2$,
- 15 alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y en donde dichos alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$;
- 20 R^6 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;
- 25 en donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y en donde dichos alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están
- 30 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$; o R^5 y R^6 se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo; en donde dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterociclilo,
- 35 arilo, heteroarilo, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$; y en donde dichos alquilo C_{1-6} o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; R^{20} y R^{22} se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y
- 40 en donde los alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , ariloxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; en donde dicho heteroarilo está además opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o
- 45 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 heterociclilo o un heteroarilo que están entonces opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y cada R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y
- 50 cicloalquilo; en donde los alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$; o una sal, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables; con la condición de que cuando R^2 y R^4 se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un imidazolilo opcionalmente sustituido, el imidazolilo no está sustituido directamente con un triazolilo
- 55 opcionalmente sustituido, o R^1 no es pirazolilo, 2-piridinilo o 2-fluoropiridinilo opcionalmente sustituidos.

2. El compuesto de Fórmula I representado por la Fórmula IA:



en la que:

- 5 R¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo;
 en donde dichos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con
 uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN,
 -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-
 C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁-₆, alquenilo C₂-₄,
 10 alquinilo C₂-₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y
 en donde dichos alquilo C₁-₆, alquenilo C₂-₄, alquinilo C₂-₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
 que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -
 C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;
 15 R² es hidrógeno, alquilo C₁-₆, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo,
 heteroarilo o heterociclilo; en donde dichos alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
 que consiste en alquilo C₁-₆, alquinilo C₂-₄, halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -
 C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, oxo y -O-R²⁰;
 20 en donde dichos alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente
 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
 halo, -NO₂, alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-
 N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y
 en donde dichos alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente
 25 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
 halo, -NO₂, -CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, -S(=O)₂-R²⁰ y -O-R²⁰;
 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada R³ es independientemente alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde dicho alquilo
 C₁-₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el
 30 grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰,
 -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;
 en donde dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con
 uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂,
 alquilo C₁-₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-
 35 N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y
 en donde dichos alquilo C₁-₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, adicionalmente están
 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
 que consiste en halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;
 o dos R³ unidos a un átomo de carbono común forman un oxo;
 40 o dos R³ unidos a átomos de carbono comunes o adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclilo;
 en donde dichos cicloalquilo o heterociclilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres
 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁-₆,
 aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN
 y -O-R²⁰;
 45 R⁴ es alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
 en donde dichos alquilo C₁-₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con
 uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂,
 cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;
 en donde dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con
 50 uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂,
 alquilo C₁-₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-
 N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y
 en donde dichos alquilo C₁-₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están
 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
 55 que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;
 o R² y R⁴ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;
 en donde dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes

seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heteroarilo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo;

R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

en donde el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, ariloxi, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

en donde dicho heteroarilo está además opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o

cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común R²⁰ y R²² se pueden unir para formar un heterociclilo o un heteroarilo que están entonces opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R²⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde los alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

o una sal, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables; con la condición de que cuando R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un imidazolilo opcionalmente sustituido, el imidazolilo no está sustituido directamente con un triazolilo opcionalmente sustituido, o R¹ no es pirazolilo, 2-piridinonilo o 2-fluoropiridinilo opcionalmente sustituidos.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo; en donde dichos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

n es 0; y

R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;

en donde dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heteroarilo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R¹ es arilo;

en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²¹)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

n es 0; y

R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;

en donde dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heteroarilo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R^1 es arilo opcionalmente sustituido con $-O-R^{20}$ o alquilo C_{1-6} ; y en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;

n es 0;

R^2 y R^4 se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;

en donde dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heteroarilo, $-CN$, $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$ y $-C(O)-OR^{20}$; y

en donde dichos alquilo C_{1-6} o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-CN$, $-O-R^{20}$, alquilo C_{1-6} , arilo y heteroarilo.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R^1 es fenilo sustituido con $-O-CF_3$ o $-CF_3$;

n es 0; y

R^2 y R^4 se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;

en donde dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heteroarilo, $-CN$, $-C(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$ y $-C(O)-OR^{20}$; y

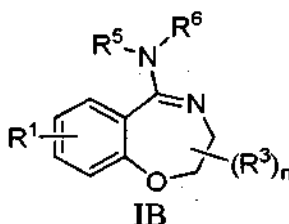
en donde dichos alquilo C_{1-6} o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-CN$, $-O-R^{20}$, alquilo C_{1-6} , arilo y heteroarilo.

7. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

I-5	3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina
I-6	3-metil-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
I-7	3-(pirimidin-2-il)-10-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
I-18	3-ciclopropil-10-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

o una sal, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de Fórmula I representado por la Fórmula IB:



en la que:

R^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo; en donde dichos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$, $-S(=O)_2-R^{20}$, $-O-S(=O)_2-R^{20}$, $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$,

-C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en donde dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

o dos R³ unidos a un átomo de carbono común forman un oxo;

o dos R³ unidos a átomos de carbono comunes o adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo;

en donde dichos cicloalquilo o heterociclilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en donde dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

o R⁵ y R⁶ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;

en donde dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰;

y

en donde dichos alquilo C₁₋₆ o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰;

R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

en donde los alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, ariloxi, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

en donde dicho heteroarilo está además opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o

cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común R²⁰ y R²² se pueden unir para formar un heterociclilo o un heteroarilo que están entonces opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, ariloxi, aciloxi, acilamino, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y cada R²⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde los alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

o una sal, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que:

R¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo;

en donde dichos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con

uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -OR²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₄, alquilino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

```

n es 0;

```

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico;

en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰.

en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

o R⁵ y R⁶ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;

en donde dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰;

Y

en donde dichos alquilo C₁₋₆ o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰.

10. El compuesto de la reivindicación 8, en el que:

R¹ es arilo;

En donde, dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -OR²⁰, -SR²⁰, -C(O)-R²¹, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -O-S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo: v

en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

```

n es 0;

```

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R⁶ es alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico;

en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰.

en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en donde dichos alquilo, C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

o R⁵ y R⁶ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;

en donde dicho heterocíclico o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²¹)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆ o heterocíclo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰.

11. El compuesto de la reivindicación 8, en el que:

R¹ es arilo opcionalmente sustituido con -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆; y

en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;
n es 0;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

5 en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

10 en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

15 en donde dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

o R⁵ y R⁶ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;

en donde dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

20 en donde dichos alquilo C₁₋₆ o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰.

12. El compuesto de la reivindicación 8, en el que:

25 R¹ es fenilo sustituido con -O-CF₃ o -CF₃;
n es 0;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

30 en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

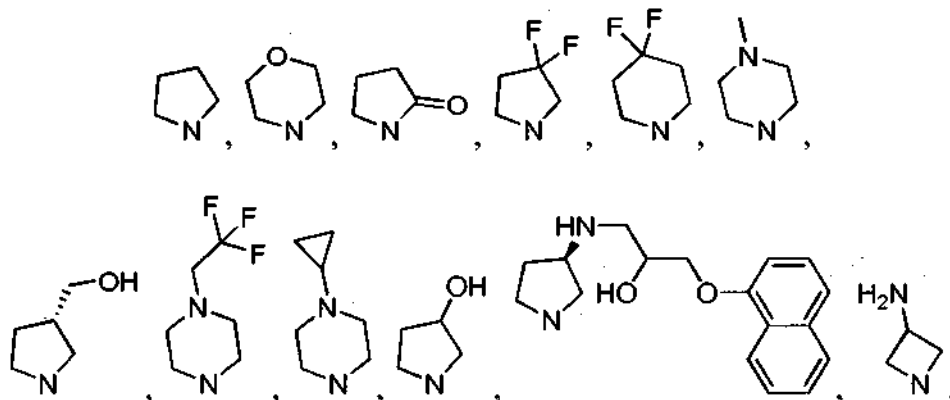
35 en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

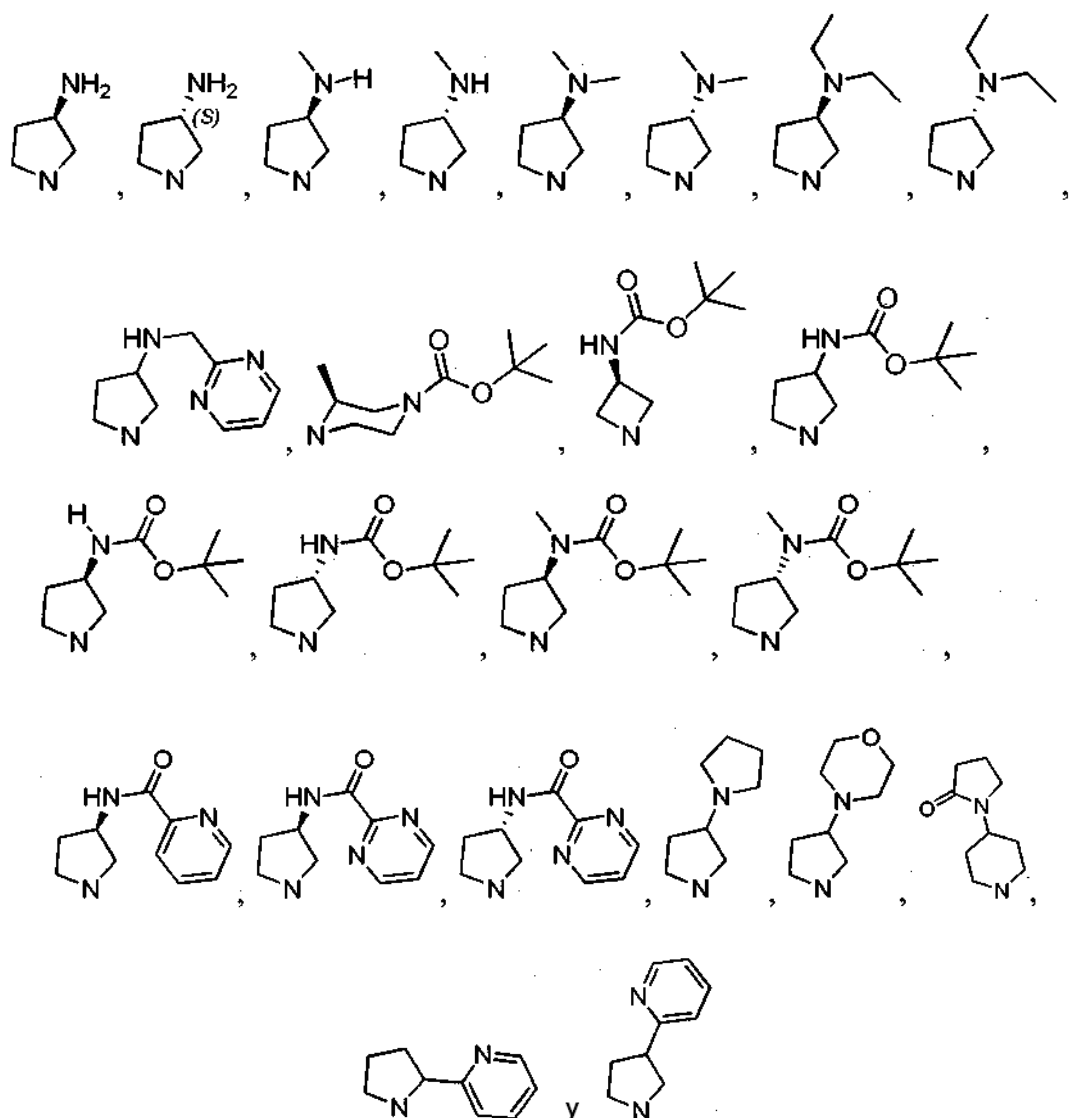
en donde dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰;

40 o R⁵ y R⁶ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;
en donde dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

45 en donde dichos alquilo C₁₋₆ o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, heteroarilo y -O-R²⁰.

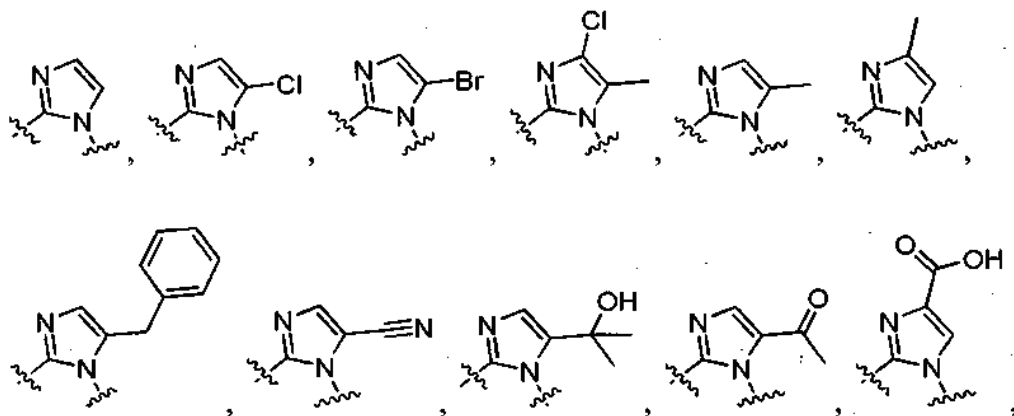
13. El compuesto de la reivindicación 8, en el que los grupos R⁵ y R⁶ se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en

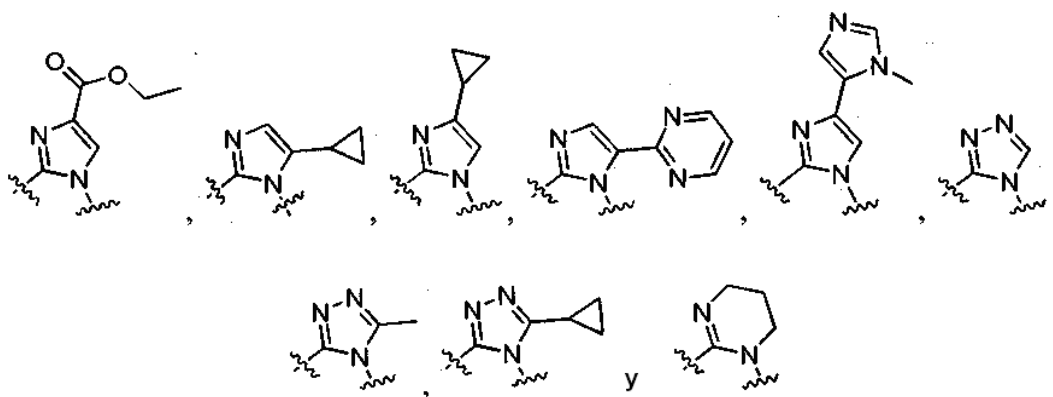




5 en donde el punto de unión al anillo de oxazepina está en el átomo divalente de nitrógeno según se representa.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² y R⁴ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo seleccionados entre el grupo que consiste en





en el que las líneas interrumpidas representan los puntos de unión al anillo de oxazepina para formar un grupo tricíclico.

5

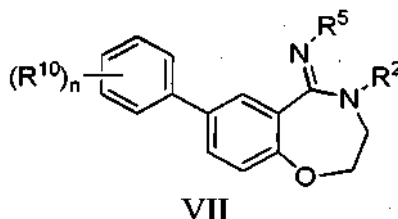
15. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

II-1	5-morfolino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina
II-2	N-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-3	5-(pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina
II-4	N-ciclopropil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-5	N-bencil-N-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-9	N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-10	N-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-11	N-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-13	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)- <i>terc</i> -butilo
II-14	N-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-15	(S)-N,N-dimetil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-19	N-(piridin-2-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-20	N-(2-(piridin-2-iloxi)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-22	N-(2-fenoxietil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-24	N-(2-(2-clorofenoxi)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-25	7-(4-(trifluorometil)fenil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-31	5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina
II-32	N-fenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-33	N-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-37	N-(pirimidin-2-ilmetil)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-38	metil(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)- <i>terc</i> -butilo
II-39	(R)-N-metil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-40	metil(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)- <i>terc</i> -butilo
II-43	3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo
II-47	(R)-N-(1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-il)picolinamida

II-48	(S)-N,N-dietil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-50	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)- <i>terc</i> -butilo
II-51	(R)-N,N-dimetil-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-54	N-fenil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina
II-55	5-(3-morfolinopirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina
II-56	(S)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-amina
II-57	1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo
II-58	5-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina
II-60	5-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina
II-61	1-(naftalen-1-iloxi)-3-((R)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)pirrolidin-3-ilamino)propan-2-ol
II-62	3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
II-63	3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (R)- <i>terc</i> -butilo

o una sal, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

5 16. Un compuesto de Fórmula VII:



en la que:

10

n es 0, 1, 2 o 3:

15

cada R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$, $-S(=O)_2-R^{20}$, $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

20

en donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

25

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-15} , $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$, $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

30

en donde dichos alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, oxo y $-O-R^{20}$;

en donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

35

en donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-NO_2$, $-CF_3$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, $-S(O)_2-R^{20}$ y $-O-R^{20}$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alcoxi C_{1-4} , $-C(O)-O-R^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$, $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en donde dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en donde dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

o R² y R⁵ se pueden unir junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo;

en el que dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, heteroarilo, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

en donde dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y heteroarilo;

R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alqueno C₂₋₁₅, alquino C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

en donde el alquilo C₁₋₁₅, alqueno C₂₋₁₅, alquino C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

en donde dicho heteroarilo está además opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o

cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común R²⁰ y R²² se pueden unir para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo que está entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, arilo,

ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo;

R²⁵ es en cada caso independientemente un enlace covalente o alqueno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃; y

R²⁶ y R²⁸ se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

o una sal, un éster, un hidrato, un solvato, un estereoisómero,

una mezcla de estereoisómeros, un tautómero, un polimorfo y/o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que cuando R² y R⁵ se unen junto con el átomo al que están unidos para formar un imidazolilo opcionalmente sustituido, el imidazolilo no está sustituido directamente con un triazolilo opcionalmente sustituido, o R¹ no es pirazolilo, 2-piridinonilo o 2-fluoropiridinilo opcionalmente sustituido.

18. El compuesto N-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto 3-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso en terapia, preferentemente para su uso en el tratamiento de una patología en un mamífero que se puede aliviar por tratamiento con un agente capaz de reducir la corriente de sodio tardía.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 para su uso en el tratamiento de enfermedad cardiovascular seleccionada entre una o más de arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina (variante) de Prinzmetal, angina estable e inestable, angina inducida por ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente; o en donde la patología es diabetes o neuropatía periférica diabética; o en donde la patología da como resultado uno o más de dolor neuropático, epilepsia, ataques, cefalea o parálisis.