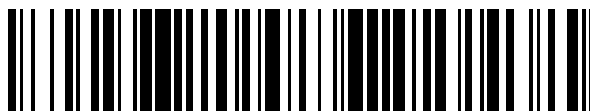


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 415**

51 Int. Cl.:

C07D 243/24	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 267/14	(2006.01)	A61K 31/5513	(2006.01)
C07D 291/08	(2006.01)	A61K 31/553	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	A61K 31/554	(2006.01)
C07D 413/06	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 419/06	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012 E 12735402 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2726466**

54 Título: **Benzoxazepinonas fusionadas como moduladores de canales iónicos**

30 Prioridad:

01.07.2011 US 201161503980 P
30.12.2011 US 201161582160 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.09.2016

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 2 583 415 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

Benzoxazepinonas fusionadas como moduladores de canales iónicos

5 **Campo**

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

10

Antecedentes

La corriente de sodio tardía (INaL) es un componente sostenido de la corriente de Na⁺ rápida de los miocitos cardíacos y las neuronas. Muchas afecciones neurológicas y cardíacas comunes están asociadas con la potenciación anómala (INaL), que contribuye a la patogenia de la disfunción eléctrica y contráctil en mamíferos. Véase, por ejemplo, *Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current"*, *Pharmacology and Therapeutics* 119 (2008) 326-339. Por consiguiente, los compuestos que inhiben de forma selectiva (INaL) en mamíferos son útiles en el tratamiento de tales patologías.

15

20

Un ejemplo de un inhibidor selectivo de (INaL) es RANEXA®, un compuesto aprobado por la FDA (siglas del inglés: *Food and Drug Administration*: Administración de Alimentos y Fármacos) para el tratamiento de la angina de pecho estable crónica. RANEXA® también ha mostrado ser útil para el tratamiento de una diversidad de enfermedades cardiovasculares, que incluyen lesión por isquemia reperfusión, arritmia y angina inestable, y también para el tratamiento de la diabetes. Sería conveniente proporcionar compuestos nuevos que inhiban de forma selectiva (INaL) en mamíferos y que tengan selectividad similar, o mejorada, de RANEXA® sobre la inhibición de la INa pico del canal de sodio cardíaco. El documento US2010/0113449 divulga inhibidores de los canales de sodio basados en bifenilo.

25

Sumario

30

Algunas realizaciones proporcionan compuestos de la Fórmula II, IIA y IIB, o Fórmula(s) adicionales descritas en todas partes, para su uso 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 cardíaca (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable e inestable, angina inducida por ejercicio, cardiopatía congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente. Tales enfermedades también pueden incluir la diabetes y afecciones relacionadas con la diabetes, por ejemplo neuropatía diabética periférica. Tales enfermedades también pueden incluir afecciones que afectan al sistema neuromuscular dando como resultado dolor, convulsiones y parálisis. Por lo tanto, se contempla que los compuestos de la divulgación y sus sales, ésteres, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros y/o formas tautoméricas farmacéuticamente aceptables sean potencialmente de uso como medicamentos para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

35

40

45

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 II o las Fórmulas adicionales descritas a lo largo de todo el documento), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

En ciertas realizaciones, el compuesto es:

4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-1);

55

4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-3);

4-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-4);

60

4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-5);

4-(quinolin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-7);

65

4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-10);

(S)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-12);

- (R)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-13);
- 6-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)picolinonitrilo (II-14);
- 5 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-15);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-16);
- 10 4-((6-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-17);
- (2R,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-21);
- 15 4-(pirazin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-31);
- 4-((5-metiloxazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-33);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-35);
- 20 (2R,11aR)-5-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,5,11,11a-hexahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (II-39);
- 25 4-((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-41);
- 4-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-42);
- 30 3-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)benzoato de etilo (II-43);
- 4-(2-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-44);
- 4-(3,4-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-45);
- 35 4-(2-clorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-47);
- 4-(2,6-diclorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-48);
- 4-(2,6-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-49);
- 40 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-50);
- 4-(2-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-54);
- 45 4-(2-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-57);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-61);
- 4-(4-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-62);
- 50 4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-64);
- 4-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-65);
- 55 4-(piridin-4-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-67);
- 4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-68);
- 60 4-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-69);
- 4-(piridin-3-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-70);
- 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-72);
- 65 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-73);

- 4-((3-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-75);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-p-tolil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-87);
- 5 7-(4-clorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-88);
- 7-(4-isopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-89);
- 10 7-(4-etilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-91);
- 7-(4-ciclopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-92);
- (R)-4-(1-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-95);
- 15 7-(4-isobutoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-97);
- 7-(4-terc-butilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-98);
- 20 7-(4-ciclopropoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-102);
- 7-(4-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-104);
- 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-105);
- 25 7-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-106);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-107);
- 30 7-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-110);
- 7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-4-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-113);
- 35 7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-4-((5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-115);
- 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-117);
- 40 1-(4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenil)ciclopentanocarbonitrilo (II-122);
- 7-(4-etoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-123);
- 7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-124);
- 45 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-129);
- 4-((4-morfolinopirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-133);
- 50 4-bencil-7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-134);
- 7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-136);
- 4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-137);
- 55 4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-138);
- 4-((4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-139);
- 60 4-((4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-140);
- 4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-141);
- 65 4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-143);

- 7-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-144);
- 7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-145);
- 5 7-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-146);
- 4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-147);
- 10 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-148);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-150);
- 15 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-151);
- 4-((1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-152);
- 20 4-(((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-153);
- 4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-154);
- 25 4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-155);
- 4-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-156);
- 7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-157);
- 30 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-158);
- 7-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-159);
- 35 4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-160);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-162);
- 7-(3,4-difluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-163);
- 40 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-164);
- 4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-165);
- 45 4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-166);
- 4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-167);
- 4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-168);
- 50 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-169);
- 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-170);
- 55 4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenilo trifluorometanosulfonato (II-171);
- 4-((5-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-172);
- 2,2,3,3-tetradeutero-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-174);
- 60 4-((6-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-175);
- 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-176);
- 65 N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)bencenosulfonamida (II-177);

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)ciclopropanosulfonamida (II-179);

4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-186);

4-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-187);

4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-189);

N-ciclopropil-3-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)propano-1-sulfonamida (II-190);

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)pirimidin-2-carboxamida (II-192);

7-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-193);

7-(4-fenoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-194);

7-(3-fenoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-195);

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

Las invenciones de esta divulgación se describen a lo largo de este documento. Además, las realizaciones específicas de la invención son como se desvela en el presente documento.

Descripción detallada

1. Definiciones y parámetros generales

Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases pretenden tener generalmente los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan se indica otra cosa.

El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarburo monorradical ramificado o no ramificado saturado 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 ilustra por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo, y similares.

El término "alquilo sustituido" se refiere a:

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, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arililo, heteroarililo, heterociclitio, tiol, alquilitio, 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 opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, 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; o

2) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que se interrumpe por 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) independientemente elegidos entre oxígeno, azufre y NR^a, donde R^a se elige entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por alquilo, alqueno, alquino, 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; o

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

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

- 5 La expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a alquilo inferior 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 o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que se interrumpe por 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 tanto 1, 2, 3, 4 como 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también se interrumpe por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se ha definido anteriormente.

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

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

- 20 La expresión "alquileo sustituido" se refiere a un grupos 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.

25 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. "Alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo se ilustran por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, y similares.

30 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. Dichos grupos aralquilo se ilustran por benciloxi, feniletiloxi, y similares.

35 El término "alqueno" se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarburo ramificado o sin ramificar insaturado 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.

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

La expresión "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno 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.

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

50 El término "alquino" se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado, en algunas realizaciones, 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 triples enlaces carbono-carbono por ejemplo 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquino incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (o propinilo, es decir -C≡CCH₃), y similares.

55 La expresión "alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino 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.

60 El término "alquino" se refiere a un dirradical de un hidrocarburo insaturado, en algunas realizaciones, 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 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.

65 El término "alcoxi" se refiere al grupo R-O-, donde R es alquilo o -Y-Z, en el que Y es alquileo y Z es alqueno o alquino, donde alquilo, alqueno y alquino 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.

5 El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo R-O- en el que R es alquilo inferior opcionalmente sustituido. Este término se ilustra por grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi, y similares.

10 El término "alcoxi sustituido" se refiere al grupo R-O-, donde R es alquilo sustituido o -Y-Z, en el que Y es alqueno sustituido y Z es alqueno sustituido o alquino sustituido, donde alquilo sustituido, alqueno sustituido y alquino sustituido son como se definen en el presente documento.

15 El término "haloalquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono unidos covalentemente 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, el haloalquilo C₁₋₃ 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.

20 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 sencillo o anillos condensados múltiples. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillos sencillos 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 sea a través del grupo alquilo cíclico.

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

30 Las expresiones "cicloalquilo sustituido" y "cicloalqueno sustituido" se refieren a grupos cicloalquilo o cicloalqueno que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, 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. La expresión "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más de los átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo tiene un grupo oxo unido al mismo. Además, un sustituyente en el cicloalquilo o cicloalqueno puede estar unido al mismo átomo de carbono como, o es geminal a, la unión del cicloalquilo o cicloalqueno sustituido al sistema de 6,7 anillos. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxilo, 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.

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

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

El término "cicloalquenoiloxi" se refiere al grupo cicloalquenoil-O-.

50 El término "cicloalquenoiloxi sustituido" se refiere al grupo cicloalquenoil-O- sustituido.

55 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (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.

60 A menos que se limite de otro modo por la definición para el sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, 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 opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxilo, 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.

5 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.

10 El término "heterociclilo", "heterociclo," o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado monorradical que tiene un anillo sencillo 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/o oxígeno en el anillo. En algunas realizaciones, el "heterociclilo", "heterociclo" o grupo "heterocíclico" está unido al resto de la molécula a través de uno de los heteroátomos en el anillo.

15 A menos que se limite de otro modo por la definición para el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos 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, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, 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 como, o es geminal a, la unión del grupo heterocíclico sustituido al sistema de 6,7 anillos. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, 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. Los ejemplos de heterocíclicos incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidino, y similares.

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

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende anillos sencillos o múltiples que comprenden de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre en al menos un anillo. El término "heteroarilo" es genérico para los términos "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. Los ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina.

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

45 A menos que se limite de otro modo por la definición para el sustituyente heteroarilo, dichos 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, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, 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 opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, 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. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un anillo sencillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo). Los ejemplos de nitrógeno heterociclicos y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares, así como compuestos heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

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

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

65

- 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 ningún grupo R sea hidrógeno o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar
- 5 opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, 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 "alquil amina" se refiere a R-NH₂ en la que R está opcionalmente sustituido alquilo.
- 10 El término "dialquil amina" se refiere a R-NHR en la que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.
- El término "trialquil amina" se refiere a NR₃ en la que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.
- 15 El término "ciano" se refiere al grupo -CN.
- El término "azido" se refiere a un grupo $\text{—N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}^{\ominus}$.
- 20 El término "ceto" u "oxo" se refiere a un grupo =O.
- El término "carboxi" se refiere a un grupo -C(O)-OH.
- 25 El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo -C(O)OR, donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente por 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.
- 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
- 30 opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, 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.
- 35 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 opcionalmente sustituidos adicionalmente por alquilo, alqueno, alquino, 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.
- 40 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, o donde ambos 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 opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que
- 45 consiste en alquilo, alqueno, alquino, 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.
- 50 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 opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, 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.
- 55 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 opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, 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.
- 60 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 opcionalmente sustituido

adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, 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.

- 5 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 opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, 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 "tiol" se refiere al grupo -SH.

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

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

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

- 20 El término "heterocicliitio" se refiere al grupo -S-heterociclilo.

El término "arilitio" se refiere al grupo -S-arilo.

- 25 El término "heteroarilitio" 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 ha 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 define en el presente documento.

- 30 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.

- 35 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 opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, 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 "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

El término "alcoxi-amino" se refiere al grupo -NHOR en el que R está opcionalmente sustituido alquilo.

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

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

- 50 Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monorradical está unido a un átomo sencillo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una ramificación), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo de puenteo de dirradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando así un anillo condensado en el grupo sustituido.

- 55 Cuando un grupo dado (resto) se describe en el presente documento como unido a un segundo grupo y el sitio de unión no es explícito, el grupo dado puede unirse en cualquier sitio disponible del grupo dado a cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un "fenilo alquilo sustituido inferior", donde los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio del grupo fenilo. A este respecto, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que un hidrógeno del grupo puede reemplazarse con un sustituyente.

- 65 Se entenderá que en todos los grupos de sustituyentes que se han definido anteriormente, los polímeros a los que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que está sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no pretenden incluirse en el presente documento. Tampoco se incluyen números infinitos de sustituyentes, sean los sustituyentes

iguales o diferentes. En tales casos, el número máximo de dichos sustituyentes es tres. Cada una de las definiciones anteriores está limitada, por lo tanto, por una limitación de que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos están limitados a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

- 5 Un compuesto de una fórmula dada (por ejemplo, el compuesto de las Fórmulas II, IIA e IIB) pretende incluir los compuestos de la divulgación, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, isómeros o tautómeros. Además, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden producirse en forma de una mezcla racémica o como enantiómeros o diaestereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una fórmula determinada depende del número de centros asimétricos presente (hay 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna fase apropiada de la síntesis o por resolución del compuesto mediante medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros y diaestereoisómeros individuales), así como mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación, cada una de las cuales pretende representarse por las estructuras de esta memoria descriptiva a menos que se indique específicamente otra cosa.

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

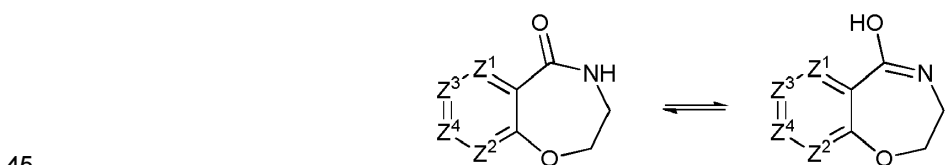
Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en el modo en que los átomos se disponen en el espacio.

Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no imágenes especulares no superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

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

La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn Ingold Prelog R S. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida, se designan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) en la que giran el plano de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D del sodio.

Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácidos imídicos. Independientemente de qué tautómero se muestra, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, un experto en la técnica entenderá que los compuestos comprenden tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácidos imídicos. Del mismo modo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida. A continuación se muestran ejemplos no limitantes de tautómeros que comprenden amida y que comprenden ácido imídico:



El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y patología que se trata, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la patología, la forma de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

Cualquier fórmula o estructurada dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de Fórmulas II, IIA e IIB, también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen unas estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación ^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 . Se incorporan diversos compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos marcados con isótopos pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios

cinéticos de reacción, técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución tisular del fármaco o sustrato, o en el tratamiento radiactivo de los pacientes.

- 5 La divulgación también incluye compuestos de Fórmulas II, IIA e IIB en las que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos pueden mostrar un aumento de la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de Fórmula I 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). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos se han reemplazado por deuterio.

15 Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades DMPK mejoradas (farmacocinética y metabolismo de fármacos) en relación 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, un aumento en de la semivida *in vivo*, menores requisitos de dosificación y/o una mejora del índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de esta divulgación y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible por un reactivo no marcado por isótopos. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente en el compuesto de Fórmula I.

25 La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo en particular, se entiende que representa 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 consiguiente, en los compuestos de esta divulgación cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) se entiende que representa deuterio.

35 El término "tratamiento" o "tratar" significa la administración de un compuesto de la invención, por, o bajo la supervisión, de una persona encargada del cuidado, a un mamífero que tiene una enfermedad, para los fines que incluyen:

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

En muchos casos, los compuestos de esta divulgación son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son ni biológicamente ni de otro modo indeseables. Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales obtenidas de bases inorgánicas incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquilo sustituido)aminas, tri(alquilo sustituido) aminas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil sustituido) aminas, tri(alquenil sustituido) aminas, cicloalquilaminas, di(cicloalquilo) aminas, tri(cicloalquilo) aminas, cicloalquilaminas sustituidas, dicicloalquilaminas sustituidas, tricicloalquilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilamina disustituida, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di y tri-aminas mezcladas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan entre grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, sustituido cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y similares. También se incluyen aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el amino nitrógeno, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Las aminas son de estructura general $\text{N}(\text{R}^{30})(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, en la que las aminas monosustituidas tienen 2 de los tres sustituyentes en el nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, las aminas disustituidas tienen 1 de los tres sustituyentes en el nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, mientras que las aminas trisustituidas no tienen ninguno de los tres sustituyentes en el nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno. R^{30} , R^{31} y R^{32} se seleccionan entre una diversidad de sustituyentes, tales como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico y similares. Las aminas que se han mencionado

anteriormente se refieren a los compuestos en los que uno, dos o tres sustituyentes en el nitrógeno son como se enumera en el nombre. Por ejemplo, el término "cicloalquenil amina" se refiere a cicloalquenil-NH₂, en el que "cicloalquenilo" es como se define en el presente documento. El término "diheteroarilamina" se refiere a NH(heteroarilo)₂, en el que "heteroarilo" es como se define en el presente documento y así sucesivamente.

Los 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, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales obtenidas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales obtenidas 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 cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, y similares.

Como se usa en el presente documento, "transportador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en el caso de que algún medio o agente convencional sea compatible con el principio activo, está contemplado su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones principios activos complementarios.

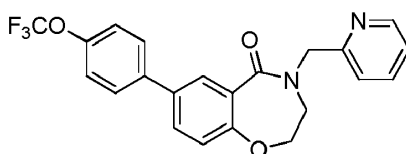
"Enfermedades coronarias" o "enfermedades cardiovasculares" se refiere a enfermedades de la cardiovascular derivadas de cualquiera de una o más de una de, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica), insuficiencia cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, infarto de miocardio, arritmias, angina (que incluye angina inducida por ejercicio, angina variante, angina estable, angina inestable), síndrome coronario agudo, diabetes y claudicación intermitente.

"Claudicación intermitente" significa el dolor asociado con la enfermedad arterial periférica. La "enfermedad arterial periférica" o EAP es un tipo de enfermedad vascular periférica (EVP) oclusiva. La EAP afecta a las arterias fuera del corazón y del cerebro. El síntoma más común de la EAP es un calambre doloroso en las caderas, muslos o pantorrillas al andar, subir escaleras o practicar ejercicio. El dolor se denomina claudicación intermitente. Cuando se indica el síntoma claudicación intermitente, se pretende incluir a EAP y EVP.

Arritmia se refiere a cualquier frecuencia cardíaca anómala. Bradicardia se refiere a la frecuencia cardíaca anormalmente lenta mientras que taquicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente rápida. Como se usa en el presente documento, el tratamiento de la arritmia pretende incluir el tratamiento de las taquicardias supraventriculares tales como fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia por reentrada nodal AV, taquicardia auricular y las taquicardias ventriculares (TV), que incluyen taquicardia ventricular idiopática, fibrilación ventricular, síndrome de preexcitación y taquicardia ventricular polimorfa (TdP, Torsade de Pointes).

2. Nomenclatura

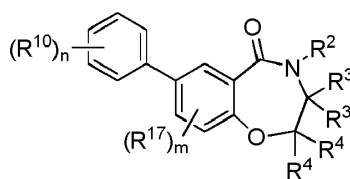
Los nombres de los compuestos de la presente divulgación se proporcionan usando el software ACD/Name para nombrar los compuestos químicos (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá). Otros compuestos o radicales pueden nombrarse con nombres comunes o nombres sistemáticos o no sistemáticos.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



que se denomina 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

3. Compuestos

La divulgación proporciona compuestos de Fórmula II:



II

en la que:

m es 0, 1, 2 o 3;

5 n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{S}-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

10

en la que dicho 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, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , 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 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

15

R^2 es -alquilenilo $\text{C}_{1-6}-\text{R}^5$, -alquilenilo $\text{C}_{1-6}-\text{L}-\text{R}^5$ o -alquilenilo $\text{C}_{1-6}-\text{L}-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-6}-\text{R}^5$;

L es $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$;

20

cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio, o alquilo C_{1-6} ;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, o alquilo C_{1-6} ;

25

R^5 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en la que dicho 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} , halo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

30

en la que dicho alquilo C_{1-6} o heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} y arilo; y

35

en la que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres halo;

R^{17} es halo - o alquilo C_{1-6} ;

40

R^{20} y R^{22} se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

45

en la que el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , 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, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y en la que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

50

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo común de nitrógeno, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo que después está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi,

acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

55

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

en la que el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

en la que en cada caso independientemente un grupo cicloalquilo es de 3 a 20 átomos de carbono; un grupo arilo es de 6 a 20 átomos de carbono; un grupo heteroarilo comprende anillos sencillos o múltiples que comprenden de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre en al menos un anillo; y un grupo heterociclilo es un grupo saturado monorradical que tiene un anillo sencillo o múltiples anillos condensados, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo y/o oxígeno en el anillo; o una sal, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o un tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

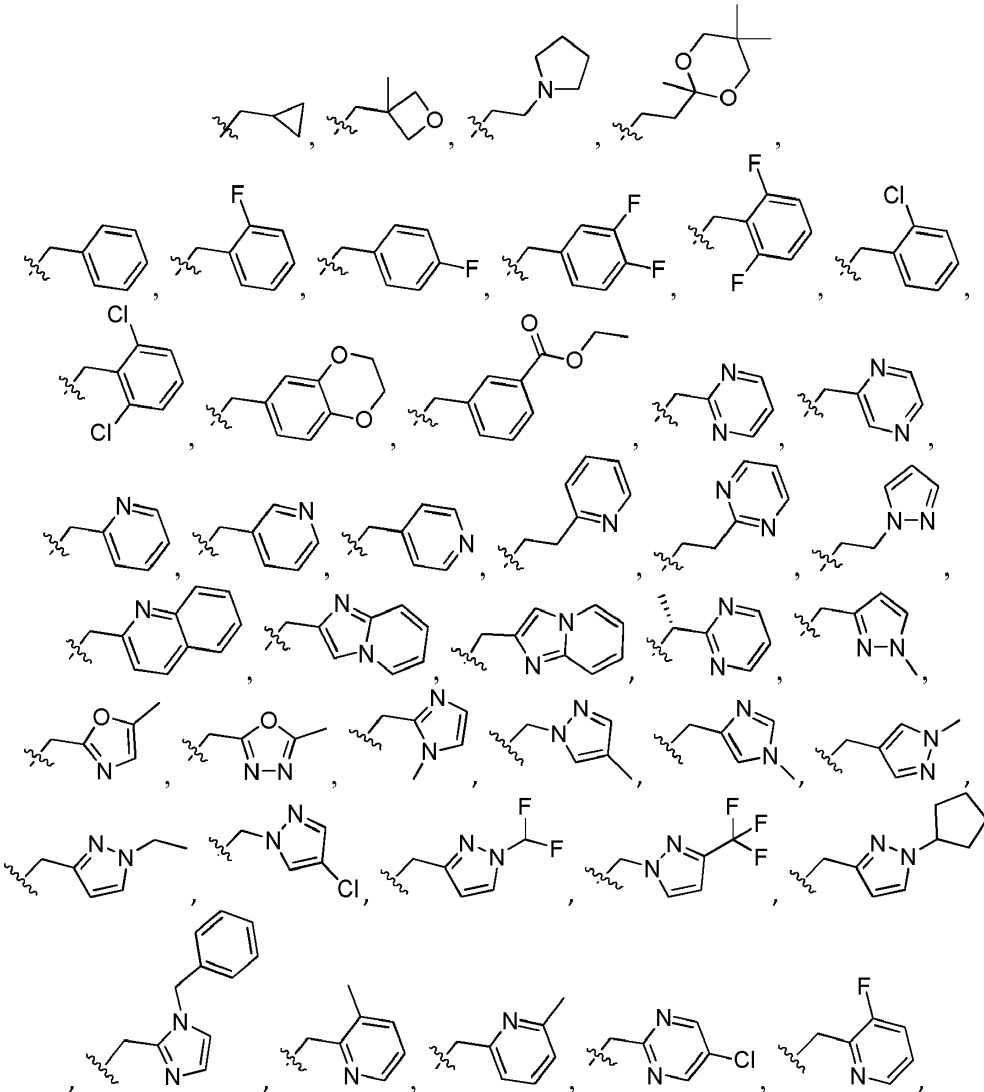
5
10 En algunas realizaciones, R^2 es -alquileo C_{1-6} - R^5 o -alquileo C_{1-6} -L- R^5 .

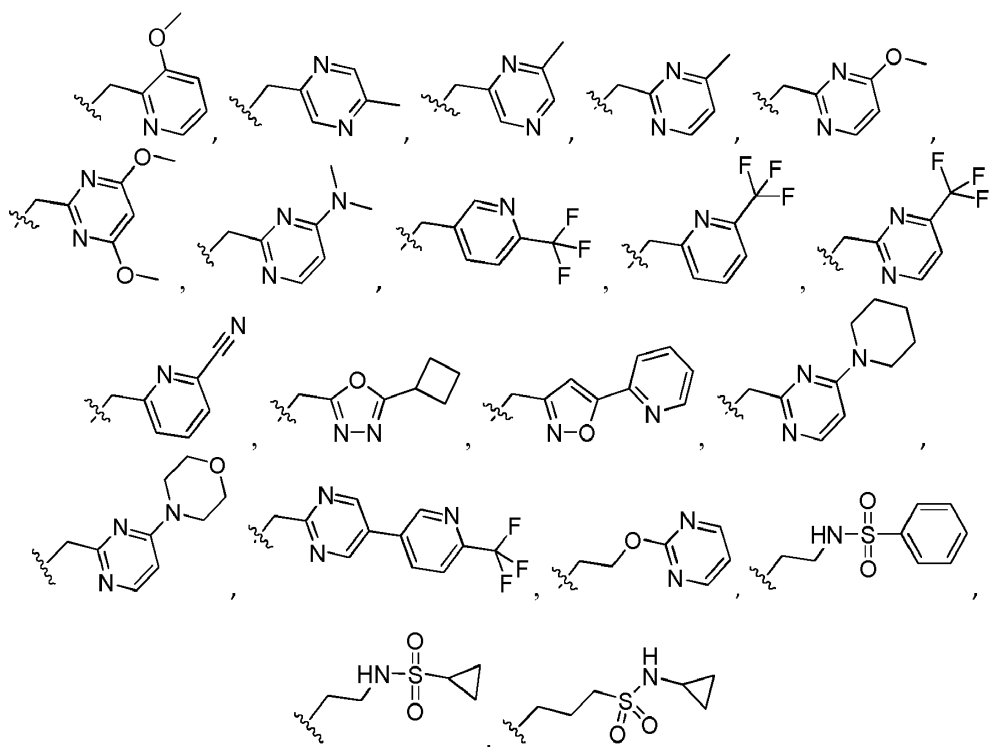
En algunas realizaciones, cada -alquileo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquililo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, $-CN$, $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

15 en el que dicho 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} , alquililo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$.

20 En algunas realizaciones, cada -alquileo C_{1-6} de R^2 está sin sustituir.

En algunas realizaciones, R^2 es





5 o

En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3; y cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -O-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo; y

10

en las que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo o -CN; y

R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo y arilo; y

15

en las que el alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo o cicloalquilo.

En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3; y cada R¹⁰ es independientemente 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2-cloro, 4-cloro, 2-metilo, 4-metilo, 4-etilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-difluorometilo, 4-trifluorometilo, 4-ciclopropilo, 4-isobutoxi, 4-difluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi), 4-trifluorometilsulfoxilo, 4-(2,2,2-trifluoroetilo), 4-ciclopropoxi, 4-ciclobutilmetoxi, 4-fluorofenoxi, 4-fenoxi o 3-fenoxi.

20

En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo;

25

o R² y uno de R³ pueden unirse junto con el átomo que están unidos para formar un heterociclilo;

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

30

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

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

En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C₁₋₆;

35

m es 0 o 1; y

R¹⁷ es halo.

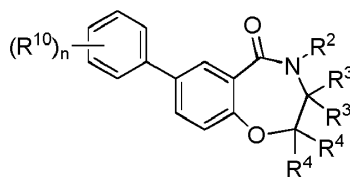
En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, isopropilo o piridin-2-ilmetilo;

40

m es 0 o 1; y

R¹⁷ es flúor.

En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IIA:



IIA

en la que:

n es 0, 1, 2 o 3;

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

10 en la que dicho 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, $-NO_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

R^2 es $-alquileo C_{1-6}-R^5$, $-$, $-alquileo C_{1-6}-L-R^5$ o $-alquileo C_{1-6}-L-alquileo C_{1-6}-R^5$;

L es $-O-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$;

15 cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

cada R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^5 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

20 en la que dicho 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} , halo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-OR^{20}$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

25 en la que dicho alquilo C_{1-6} , o heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} y arilo; y en la que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres halo;

R^{20} y R^{22} se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

30 en la que el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo,

35 halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y en la que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

40 cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo común de nitrógeno, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo que después está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi,

acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

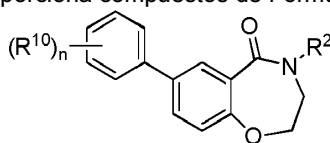
45 cada R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en la que el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos adicionalmente 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, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o un tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50

En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IIB:



IIB

en la que:

n es 0, 1, 2 o 3;

5 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, -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;

10 en la que dicho 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, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

15 R² es -alquileo C₁₋₆-R⁵;

R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

20 en la que dicho 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, halo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-OR²⁰, -CN y -O-R²⁰; y

25 en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido adicionalmente 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;

25 R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

30 en la que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, 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, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃ y -C(O)-NH₂; o

35 cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo común de nitrógeno, R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo que después 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, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃ y -OCF₃; y cada R²⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

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

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

En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3; y

50 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -O-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo; y

en las que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo o -CN; y

R²⁰ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo o arilo; y

55 en las que el alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo o cicloalquilo.

60 En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3; y cada R¹⁰ es independientemente 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2-cloro, 4-cloro, 2-metilo, 4-metilo, 4-etilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-difluorometilo, 4-trifluorometilo, 4-ciclopropilo, 4-isobutoxi, 4-difluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi), 4-trifluorometilsulfoxilo, 4-(2,2,2-trifluoroetilo), 4-ciclopropoxi, 4-ciclobutilmetoxi, 4-fluorofenoxi, 4-fenoxi o 3-fenoxi.

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

65 4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-1);

4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-3);

- 4-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-4);
- 5 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-5);
- 4-(quinolin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-7);
- 10 4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-10);
- (S)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-12);
- (R)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-13);
- 15 6-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)picolinonitrilo (II-14);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-15);
- 20 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-16);
- 4-((6-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-17);
- (2R,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-21);
- 25 4-(pirazin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-31);
- 4-((5-metiloxazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-33);
- 30 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-35);
- (2R,11aR)-5-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,5,11,11a-hexahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (II-39);
- 35 4-((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-41);
- 4-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-42);
- 40 3-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)benzoato de etilo (II-43);
- 4-(2-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-44);
- 45 4-(3,4-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-45);
- 4-(2-clorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-47);
- 4-(2,6-diclorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-48);
- 50 4-(2,6-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-49);
- 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-50);
- 4-(2-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-54);
- 55 4-(2-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-57);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-61);
- 60 4-(4-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-62);
- 4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-64);
- 4-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-65);
- 65 4-(piridin-4-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-67);

- 4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-68);
- 5 4-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-69);
- 4-(piridin-3-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-70);
- 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-72);
- 10 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-73);
- 4-((3-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-75);
- 15 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-p-tolil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-87);
- 7-(4-clorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-88);
- 7-(4-isopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-89);
- 20 7-(4-etilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-91);
- 7-(4-ciclopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-92);
- 25 (R)-4-(1-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-95);
- 7-(4-isobutoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-97);
- 7-(4-terc-butilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-98);
- 30 7-(4-ciclopropoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-102);
- 7-(4-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-104);
- 35 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-105);
- 7-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-106);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-107);
- 40 7-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-110);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-113);
- 45 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-115);
- 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-117);
- 50 1-(4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenil)ciclopentanocarbonitrilo (II-122);
- 7-(4-etoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-123);
- 7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-124);
- 55 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-129);
- 4-((4-morfolinopirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-133);
- 60 4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-134);
- 7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-136);
- 4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-137);
- 65 4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-138);

- 4-((4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-139);
- 5 4-((4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-140);
- 4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-141);
- 10 4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-143);
- 7-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-144);
- 7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-145);
- 15 7-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-146);
- 4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-147);
- 20 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-148);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-150);
- 25 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-151);
- 4-((1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-152);
- 30 4-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-153);
- 4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-154);
- 35 4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-155);
- 4-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-156);
- 7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-157);
- 40 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-158);
- 7-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-159);
- 4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-160);
- 45 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-162);
- 7-(3,4-difluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-163);
- 50 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-164);
- 4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-165);
- 4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-166);
- 55 4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-167);
- 4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-168);
- 60 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-169);
- 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-170);
- 4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenilo trifluorometanosulfonato (II-171);
- 65 4-((5-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-172);

2,2,3,3-tetradeutero-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-174);

4-((6-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-175);

4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-176);

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)benzenosulfonamida (II-177);

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)ciclopropanosulfonamida (II-179);

4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-186);

4-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-187);

4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-189);

N-ciclopropil-3-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)propano-1-sulfonamida (II-190);

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)pirimidin-2-carboxamida (II-192);

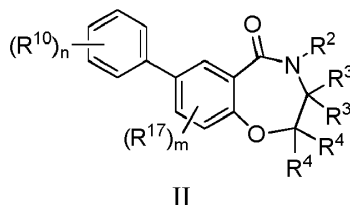
7-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-193);

7-(4-fenoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-194); y

7-(3-fenoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-195);

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

La divulgación proporciona compuestos de Fórmula II:



en la que:

m es 0 o 1;

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, -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 la que dicho 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 -alquilenilo C₁₋₆-R⁵, -alquilenilo C₁₋₆-L-R⁵ o -alquilenilo C₁₋₆-L-alquilenilo C₁₋₆-R⁵;

L es -O-, -C(O)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -C(O)NH- o -NHC(O)-;

cada R³ es independientemente hidrógeno, deuterio, o alquilo C₁₋₆;

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio, o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

5 en la que dicho 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, halo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-OR²⁰, -CN y -O-R²⁰;

10 en la que dicho alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆ y arilo; y en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres halo;

R¹⁷ es halo o alquilo C₁₋₆;

15 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;

20 en la que 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, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en la que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o

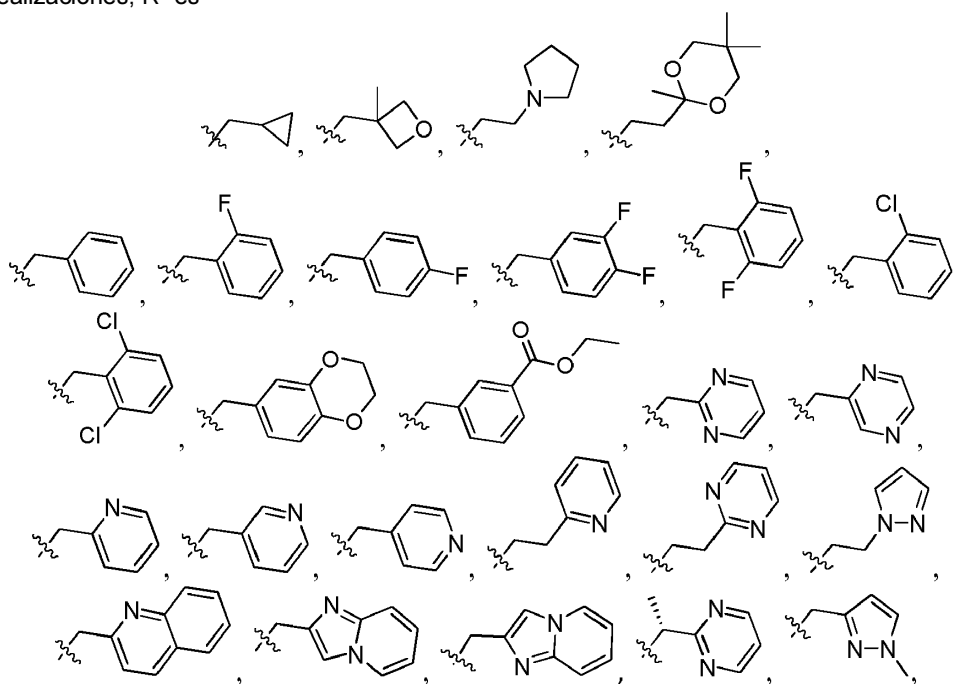
25 cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo común de nitrógeno, R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo que después está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y
30 cada R²⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; y

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

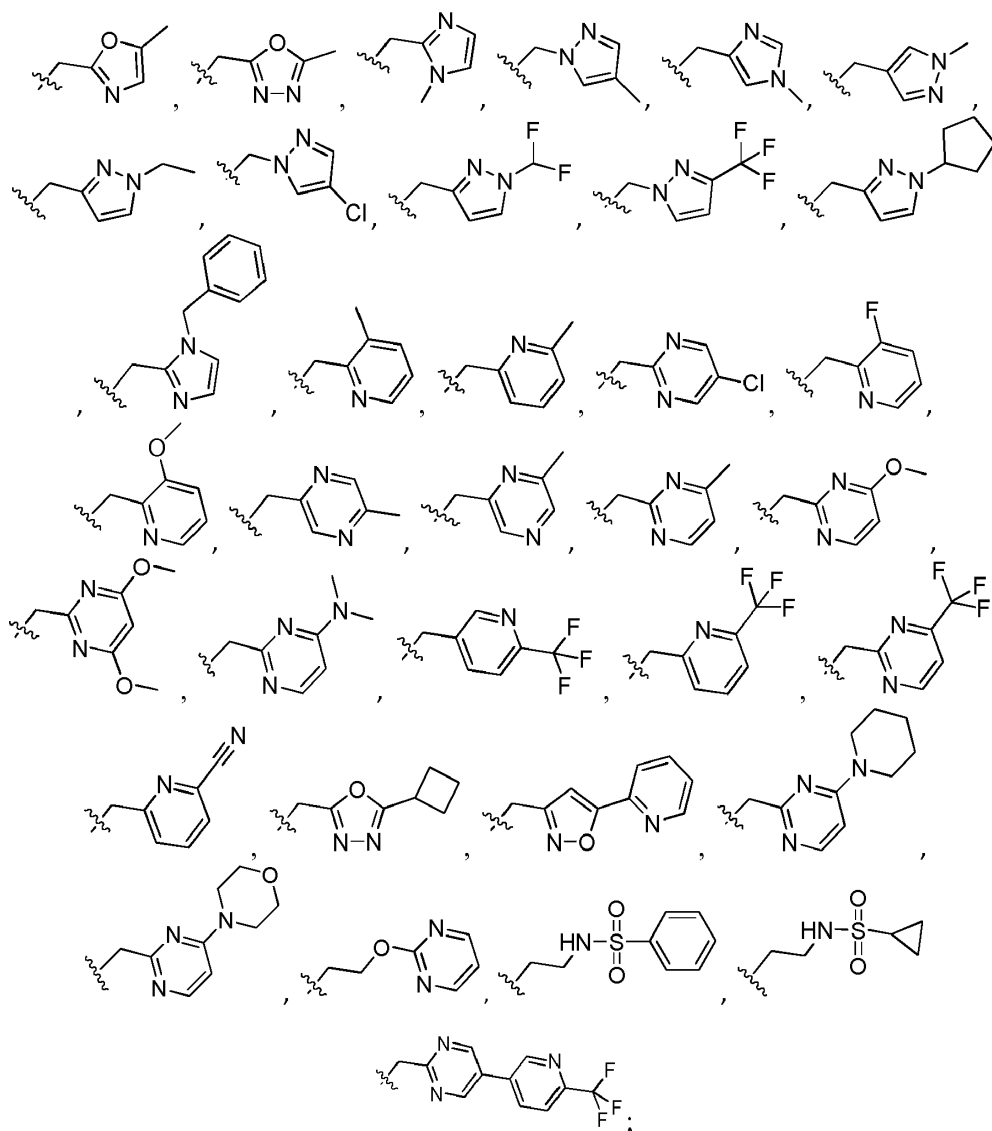
35 o una sal, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o un tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, R² es -alquileo C₁₋₆-R⁵ o -alquileo C₁₋₆-L-R⁵.

40 En algunas realizaciones, R² es



45



5

o

10

En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3; y cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -O-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo; y

15

en las que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; y R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-C15} y cicloalquilo; y en las que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo o cicloalquilo.

20

En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3; y cada R¹⁰ es independientemente 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2-cloro, 4-cloro, 2-metilo, 4-metilo, 4-etilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-difluorometilo, 4-trifluorometilo, 4-ciclopropilo, 4-isobutoxi, 4-difluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi), 4-trifluorometilsulfoxilo, 4-(2,2,2-trifluoroetilo), 4-ciclopropoxi o 4-ciclobutilmetoxi.

25

En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, o isopropilo.

En algunas realizaciones, cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C₁₋₆.

30

En algunas realizaciones, cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio o metilo.

En algunas realizaciones, m es 0.

En algunas realizaciones, m es 1; y R¹⁷ es halo.

En algunas realizaciones, m es 1; y R¹⁷ es flúor.

4. Realizaciones adicionales

5 En algunas realizaciones, los compuestos que proporciona la presente divulgación son eficaces en el tratamiento de afecciones o enfermedades conocidas por responder a la administración de bloqueantes de canales de sodio tardíos, que incluyen pero sin limitación enfermedades cardiovasculares tales como arritmias auriculares y
10 ventriculares, que incluyen fibrilación auricular, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, lesión por reperfusión e isquemia en el corazón, riñón, hígado y el cerebro, angina inducida por ejercicio, hipertensión pulmonar, cardiopatía congestiva que incluye insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica, e infarto de miocardio. En algunas realizaciones, los compuestos que proporciona la presente divulgación, los cuales funcionan como bloqueantes de canales de sodio tardíos, se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades que afectan el sistema neuromuscular, que dan como resultado dolor, prurito, convulsiones o parálisis, o en el tratamiento de la diabetes o de la sensibilidad a la insulina reducida, y de patologías relacionadas con la diabetes, tales como la
15 neuropatía diabética periférica.

Determinados compuestos de la divulgación también pueden poseer una actividad suficiente en la modulación de los canales de sodio neuronales, es decir, Na_v 1.1., 1.2, 1.3, 1.5, 1.7 y/o 1.8, y pueden tener propiedades farmacocinéticas apropiadas de forma tal que puedan ser activos con respecto al sistema nervioso central y/o
20 periférico. En consecuencia, algunos compuestos de la divulgación también pueden ser de uso en el tratamiento de la epilepsia o del dolor o del prurito o de la cefalea de un origen neuropático.

En una realización, la divulgación proporciona un método para el tratamiento de una patología en un mamífero que se alivia mediante el tratamiento con un agente capaz de reducir la corriente de sodio tardía, que comprende
25 administrar a un mamífero que lo necesite una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II o IIB u otras fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento. En otra realización, la patología es una enfermedad cardiovascular seleccionada de una o más de arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable e inestable, angina inducida por ejercicio, cardiopatía congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente.
30

En otra realización, la patología es diabetes o neuropatía diabética periférica. En una realización adicional, la patología da como resultado uno o más de dolor neuropático, epilepsia, cefalea, convulsiones o parálisis.
35

En una realización, la divulgación proporciona un método para el tratamiento de la diabetes en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IIB y otras fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento. La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por hiperglucemia; metabolismo alterado de lípidos, carbohidratos y proteínas y un riesgo aumentado de complicaciones provenientes de la enfermedad vascular. La diabetes es un problema de salud pública creciente, dado que se asocia con el aumento de la edad y la obesidad.
40

Existen dos tipos principales de diabetes mellitus: 1) Tipo I, también conocida como diabetes dependiente de insulina (DMDI) y 2) Tipo II, también conocida como diabetes independiente de insulina o no dependiente de insulina (DMNDI). Ambos tipos de diabetes mellitus se deben a cantidades insuficientes de insulina en circulación y/o un descenso de la respuesta del tejido periférico a la insulina.
45

La diabetes de Tipo I es resultado de la insuficiencia del cuerpo para producir insulina, la hormona que “desbloquea” las células del organismo, permitiendo a la glucosa entrar y proporcionarles energía. Las complicaciones de la diabetes de Tipo I incluyen cardiopatía e ictus; retinopatía (enfermedad ocular); enfermedad renal (nefropatía); neuropatía (daño nervioso); así como el mantenimiento de una buena salud de la piel, los pies y oral.
50

La diabetes de Tipo II es resultado de la incapacidad del organismo para producir suficiente insulina o la incapacidad de las células para utilizar la insulina que el organismo produce de forma natural. La afección en donde el organismo no es capaz de utilizar de forma óptima la insulina se denomina resistencia a la insulina. La diabetes de Tipo II con frecuencia está acompañada de tensión sanguínea alta y esto puede contribuir a la cardiopatía. En pacientes con diabetes mellitus de Tipo II, el estrés, la infección y las medicaciones (tales como los corticoesteroides) también pueden conducir a niveles de azúcar en sangre elevados de manera grave. Acompañada de deshidratación el incremento grave de azúcar en sangre en pacientes con diabetes de Tipo II puede conducir a un aumento de la osmolalidad en la sangre (estado hiperosmolar). Esta afección puede conducir al coma.
55
60

Se ha sugerido que la ranolazina (RANEXA®, un inhibidor selectivo de la INaL) puede ser un agente antidiabético que provoca la conservación de células β y potencia la secreción de insulina de una manera 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 IIB u otras fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento se puedan utilizar como agentes antidiabéticos para el tratamiento de la diabetes.
65

5. Composiciones farmacéuticas y administración

Los compuestos proporcionados de acuerdo con la presente divulgación se administran normalmente en la forma de composiciones farmacéuticas. La divulgación por lo tanto proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos descritos, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, transportadores, que incluyen diluyentes y rellenos sólidos inertes, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera 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 y C.T. Rhodes, Eds.)

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo, como se describe en las patentes y solicitudes de patente incorporadas por referencia, que incluyen las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, vía intraperitoneal, vía parenteral, vía intramuscular, vía subcutánea, vía oral, vía tópica, como un inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como por ejemplo un estent o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

Un modo para la administración es el parenteral, en particular mediante inyección. Las formas en las que las composiciones nuevas de la presente divulgación se pueden incorporar para la administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina se utilizan también de forma convencional para inyección, pero son menos preferentes en el contexto de la presente divulgación. También se puede emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede causar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de acuerdo con la presente divulgación en la cantidad necesaria en el disolvente apropiado, con diversos otros ingredientes, como se enumera anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios, a partir de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferentes de preparación son las técnicas de secado al vacío y de liofilización que producen un polvo del compuesto activo más cualquier ingrediente adicional deseado, a partir de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo. Preferentemente, para la administración parenteral, las soluciones inyectables estériles se preparan conteniendo una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, 0,1 a 700 mg, de un compuesto descrito en el presente documento. Se comprenderá, sin embargo, que la cantidad de compuesto realmente administrada normalmente la determinará un médico a la luz de las circunstancias pertinentes, que incluyen la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto preciso administrado y su actividad relativa, la edad, peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de acuerdo con la divulgación. La administración puede ser mediante cápsula o comprimidos gastroresistentes, o similares. En la fabricación de las composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto descrito en el presente documento, el principio activo normalmente se diluye mediante un excipiente y/o se contiene dentro de tal transportador que puede estar en la forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede estar en la forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como un vehículo, transportador o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contengan, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del principio activo, cápsulas de gelatina blanda o dura, 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, goma tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir de forma adicional: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes o de suspensión; agentes conservantes como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes y agentes saborizantes.

Las composiciones de la divulgación se pueden formular de forma que proporcionen la liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de entrega de fármacos de liberación controlada para la administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas por disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones en matriz fármaco-polímero. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes de Estados Unidos n.º 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 entrega transdérmicos ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden utilizar para proporcionar la infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente divulgación en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la entrega de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches se pueden construir para la entrega continua, intermitente o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma farmacéutica unitaria. La expresión "formas farmacéuticas unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los componentes en general se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Preferentemente, para la administración oral, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g, o como alternativa, o 100 mg a 500 mg, de un compuesto descrito en el presente documento, y para la administración parenteral, preferentemente de 0,1 mg a 700 mg, o como alternativa, 0,1 mg a 100 mg, de un compuesto descrito en el presente documento. Se comprenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada normalmente la determinará un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes que incluyen la afección a tratar, la vía de administración elegida, la compuesto preciso administrado y su actividad relativa, la edad, peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención se pueden recubrir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada, o para protegerlos de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando el último en la forma de una envoltura por encima del primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en la liberación. Se puede utilizar una diversidad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para la 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 adecuados farmacéuticamente aceptables como se describe anteriormente. Preferentemente, las composiciones se administran mediante la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse de forma directa a partir del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar unido a una mascarilla, o a un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferentemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que entregan la formulación en una manera apropiada.

Terapia de combinación

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

Terapia de combinación de agentes cardiovasculares

Las enfermedades o afecciones cardiovasculares relacionadas que se pueden beneficiar de un tratamiento de combinación de los bloqueantes de canales de sodio tardíos de la divulgación con otros agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitación, angina que incluye angina estable, angina inestable (AI), angina inducida por ejercicio, angina variante, arritmias, claudicación intermitente, infarto de miocardio que incluye infarto de miocardio no EST (IMNEST), hipertensión pulmonar que incluye hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca que incluye 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 el tratamiento de enfermedades y afecciones cardiovasculares relacionadas incluyen antianginosos, agentes para la insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensores y agentes reductores de lípidos.

La coadministración de los bloqueantes de canales de sodio tardíos de la divulgación con agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de afecciones cardiovasculares relacionadas permite la potenciación de la terapia normalizada que el paciente está recibiendo actualmente. En algunas realizaciones, los bloqueantes de canales de sodio tardíos de la divulgación se coadministran con ranolazina (RANEXA®).

Antianginosos

Los antianginosos incluyen betabloqueantes, bloqueantes de canales de calcio y nitratos. Los betabloqueantes reducen las necesidades cardíacas de oxígeno reduciendo su carga de trabajo dando como resultado una frecuencia cardíaca disminuida y una contracción cardíaca menos vigorosa. Los ejemplo de betabloqueantes 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 venas aumentando de este modo la circulación sanguínea coronaria y disminuyendo la tensión sanguínea. Los ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, dinitrato de isosorbida e isosorbida-5-mononitrato.

Los bloqueantes de canales de calcio previenen el flujo normal de calcio hacia dentro de las células cardíacas y vasos sanguíneos provocando que los vasos sanguíneos se relajen aumentando de este modo el suministro de sangre y oxígeno al corazón. Los ejemplos de bloqueantes de canales de calcio incluyen amlodipina (Norvasc®, Lotrel®), bepridil (Vascor®), diltiazem (Cardizem®, Tiazac®), falodipina (Plendil®), nifedipina (Adalat®, Procardia®), nimodipina (Nimotop®), nisoldipina (Sular®), verapamil (Calan®, Isoptin®, Verelan®) y nicardipina.

Agentes para la insuficiencia cardíaca

Los agentes utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca incluyen diuréticos, inhibidores de la ECA, vasodilatadores y glucósidos cardíacos. Los diuréticos eliminan los líquidos en exceso de los tejidos y la circulación aliviando de este modo muchos de los síntomas de la insuficiencia cardíaca. Los ejemplos de diuréticos incluyen hidroclorotiazida, metolazona (Zaroxolyn®), furosamida (Lasix®), bumetanida (Bumex®), espironolactona (Aldactone®) y esplerenona (Inspra®).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) reducen la carga de trabajo sobre el corazón expandiendo los vasos sanguíneos y reduciendo la resistencia a la circulación sanguínea. Los ejemplos de inhibidores ECA incluyen benazepril (Lotensin®), captopril (Capoten®), enalapril (Vasotec®), fosinopril (Monopril®), lisinopril (Prinivil®, Zestril®), moexipril (Univasc®), perindopril (Aceon®), quinapril (Accupril®), rimipril (Altace®) ytrandolapril (Mavik®).

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

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

Agentes antitrombóticos

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

Los inhibidores de plaquetas inhiben la actividad de coagulación de las plaquetas, reduciendo de este modo la coagulación en las arterias. Los ejemplos de inhibidores de plaquetas incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), ticlopidina, clopidogrel (Plavix®), prasugrel (Effient®), dipiridamol, cilostazol, persantine, sulfpirazona, dipiridamol, indometacina e inhibidores de la glucoproteína 11b/111a, tales como abciximab, tirofiban y eptifibatide (Integrelin®).

5 Los betabloqueantes y los bloqueantes de canales de calcio también tienen un efecto inhibitor de plaquetas.

Los anticoagulantes previenen que los coágulos de sangre se hagan más grandes y previenen la formación de nuevos coágulos. Los ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina (Angiomax®), warfarina (Coumadin®), heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, danaparoide, lepirudina y argatrobán.

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

Agentes antiarrítmicos

15 Los agentes antiarrítmicos se utilizan para tratar trastornos de la frecuencia y el ritmo del corazón. Los ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, dronedarona, quinidina, procainamida, lidocaina y propafenona. Los glucósidos cardíacos y los betabloqueantes también se utilizan como agentes antiarrítmicos.

20 Las combinaciones con amiodarona y dronedarona son de particular interés (véase la solicitud de patente de Estados Unidos n.º de publicación 2010/0056536 y la solicitud de patente de Estados Unidos n.º de publicación 2011/0183990).

Agentes antihipertensores

25 Los agentes antihipertensores se utilizan para tratar la hipertensión, una afección en la que la tensión sanguínea es sistemáticamente más alta de lo normal. La hipertensión se asocia con muchos aspectos de la enfermedad cardiovascular, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis y formación de coágulos. Los ejemplos de agentes antihipertensores incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tales como prazosina (Minipress®), doxazosina mesilato (Cardura®), clorhidrato de prazosina (Minipress®), prazosina, politiazida (Minizide®) y clorhidrato de terazosina (Hytrin®); antagonistas betaadrenérgicos, tales como propranolol (Inderal®), nadolol (Corgard®), timolol (Blocadren®), metoprolol (Lopressor®) y pindolol (Visken®); agonistas de alfaadrenorreceptores centrales, tales como clorhidrato de clonidina (Catapres®), clorhidrato de clonidina y clortalidona (Clorpres®, Combipres®), acetato de guanabenz (Wytensin®), clorhidrato guanfacina (Tenex®), metildopa (Aldomet®), metildopa y clorotiazida (Aldoclor®), metildopa y hidroclorotiazida (Aldoril®); antagonistas alfa/betaadrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne®, Trandate®), carvedilol (Coreg®); agentes bloqueantes de neuronas adrenérgicas, tales como guanetidina (Ismelin®), reserpina (Serpasil®); antihipertensores que actúan en el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres®), metildopa (Aldomet®), guanabenz (Wytensin®); agentes antiangiotensina II; inhibidores de la ECA, tales como perindopril (Aceoe®) 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 verapamil (Calan®, Isoptin®), diltiazem (Cardizem®), nifedipina (Adalat®, Procardia®); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusiato (Nipride®), diazoxida (Hyperstat® IV), hidralazina (Apresoline®), minoxidil (Loniten®), verapamil; y activadores de los canales de potasio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandil y pinacidil.

Agentes reductores de lípidos

50 Los agentes reductores de lípidos se utilizan para disminuir las cantidades de colesterol y de azúcares grasos presentes en la sangre. Los ejemplos de agentes reductores 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®).

55 En la presente divulgación, los pacientes que presentan un acontecimiento de enfermedad coronaria aguda a menudo padecen afecciones médicas secundarias tales como una o más de un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular periférico o un trastorno gastrointestinal. Tales pacientes se pueden beneficiar del tratamiento con una terapia de combinación que comprende administrar al paciente un compuesto como se divulga en el presente documento en combinación con por lo menos un agente terapéutico.

60 *Terapia de combinación para trastornos pulmonares*

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

Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores que incluyen agonistas beta 2 y anticolinérgicos, corticosteroides y complementos de electrolitos. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos pulmonares incluyen epinefrina, terbutalina (Brethaire®, Bricanyl®), albuterol (Proventil®), salmeterol (Serevent®, Serevent Diskus®), teofilina, bromuro de ipratropio (Atrovent®), tiotropio (Spiriva®), metilprednisolona (Solu-Medrol®, Medrol®), magnesio y potasio.

Terapia de combinación para trastornos metabólicos

Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, pero sin limitación, diabetes, que incluye diabetes de Tipo I y II, síndrome metabólico, dislipemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol sérico elevado y triglicéridos elevados.

Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensores y agentes reductores de lípidos, como se describe en la sección "Terapia de combinación de agentes cardiovasculares" anterior. Los agentes terapéuticos adicionales utilizados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa y miméticos de incretinas.

Terapia de combinación para trastornos vasculares periféricos

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

Terapia de combinación para trastornos gastrointestinales

Trastornos gastrointestinales se refiere a enfermedades y afecciones asociadas con el tracto gastrointestinal. Los ejemplos de trastornos gastrointestinales incluyen enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), gastroenteritis, gastritis y enfermedad de úlcera gastroduodenal y pancreatitis.

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

Terapia de combinación de antibióticos, analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos

Los pacientes que presentan un acontecimiento de enfermedad coronario agudo pueden presentar afecciones que se benefician de la administración del agente o agentes terapéuticos que sean antibióticos, analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos, en combinación con un compuesto como se divulga en el presente documento.

Antibióticos

Los antibióticos son agentes terapéuticos que destruyen o detienen el crecimiento de microorganismos, incluyendo bacterias y hongos. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen antibióticos betalactámicos, incluyendo penicilinas (amoxicilina), cefalosporinas, tales como cefazolin, cefuroxima, cefadroxil (Duricef®), cefalexina (Keflex®), cefradina (Velosef®), cefaclor (Ceclor®), cefuroxima axetil (Ceftin®), cefprozil (Cefzil®), loracarbef (Lorabid®), cefixima (Suprax®), cefpodoxima proxetil (Vantin®), ceftibutén (Cedax®), cefdinir (Omnicef®), ceftriaxona (Rocephin®), carbapenémicos y monobactámicos; tetraciclinas, tales como tetraciclina; antibióticos macrólidos, tales como eritromicina; aminoglucósidos, tales como gentamicina, tobramicina, amikacina; quinolonas tales como ciprofloxacina; péptidos cíclicos, tales como vancomicina, estreptograminas, polimixinas; lincosamidas, tales como clindamicina; oxazolidinonas, tales como linezolid y sulfamidas, tales como sulfisoxazol.

Analgésicos

Los analgésicos son agentes terapéuticos que se utilizan para aliviar el dolor. Los ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos y morfínomiméticos, tales como fentanilo y morfina; paracetamol; AINE e inhibidores de COX-2. Dada la capacidad de los bloqueantes de canales de sodio tardíos de la divulgación para tratar el dolor neuropático mediante la inhibición de los canales de sodio Na_v 1.7 y 1.8, la combinación con analgésicos está particularmente prevista. Véase la solicitud de patente de Estados Unidos publicación 20090203707.

Agentes antidepresivos y ansiolíticos

Los agentes antidepresivos y ansiolíticos incluyen los agentes utilizados para tratar los trastornos de ansiedad, depresión y los utilizados como sedantes y tranquilizantes. Los ejemplos de agentes antidepresivos y ansiolíticos incluyen benzodiacepinas, tales como diazepam, lorazepam y midazolam; enzodiacepinas; barbitúricos; glutetimida;

hidrato de cloral; meprobamato; sertralina (Zoloft®, Lustral®, Apo-Sertral®, Asentra®, Gladem®, Serlift®, Stimuloton®); escitalopram (Lexapro®, Cipralext®); fluoxetina (Prozac®, Sarafem®, Fluctin®, Fontex®, Prodep®, Fludep®, Lovan®); venlafaxina (Effexor®XR, Efexor®); citalopram (Celexa®, Cipramil®, Talohexane®); paroxetina (Paxil®, Seroxat®, Aropax®); trazodona (Desyrel®); amitriptilina (Elavil®) y bupropion (Wellbutrin®, Zyban®).

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

15 Los métodos para la terapia de combinación incluyen la coadministración de una formulación única que contiene los bloqueantes de canales de sodio tardíos de la divulgación y agente o agentes terapéuticos, la administración esencialmente contemporánea de más de una formulación que comprende el bloqueante de canales de sodio tardíos de la divulgación y el agente o agentes terapéuticos, y la administración consecutiva de un bloqueante de canales de sodio tardíos de la divulgación y el agente o agentes terapéuticos, en cualquier orden, en los que preferentemente existe un periodo de tiempo en donde el bloqueante de canales de sodio tardíos de la divulgación y el agente o agentes terapéuticos ejercen su efecto terapéutico de forma simultánea.

6. Síntesis de compuestos ilustrativos

25 Los compuestos de la divulgación pueden prepararse usando métodos divulgados en el presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos, que serán evidentes dada la divulgación en el presente documento, y métodos bien conocidos en la técnica. Además de las enseñanzas del presente documento, pueden usarse métodos de síntesis convencionales y bien conocidos. La síntesis de compuestos típicos divulgados en el presente documento, por ejemplo, compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de la Fórmula IIB u otras fórmulas o compuestos desvelados en el presente documento, puede realizarse como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos pueden adquirirse en el mercado, por ejemplo, en Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

Síntesis generales

35 Las realizaciones típicas de compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción general descritos a continuación. Será evidente, dada la descripción en el presente documento, que los esquemas de reacción general pueden alterarse por sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tienen estructuras similares para dar como resultado productos que son correspondientemente diferentes. A continuación se proporcionan descripciones de síntesis para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar productos correspondientes. Dado un producto deseado para el cual se definen los grupos sustituyentes, en general, los materiales de partida necesarios pueden determinarse por inspección. Los materiales de partida se obtienen normalmente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para la síntesis de compuestos que son realizaciones de la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final, en general, hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dado los ejemplos del presente documento.

Parámetros de síntesis de reacción

50 Los compuestos de esta divulgación pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones en mol de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse 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 tales condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

60 Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como también las condiciones adecuadas para proteger y desproteger 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 Edición, Wiley, Nueva York, y referencias citadas en ese documento.

65 Además, los compuestos de esta divulgación pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o

diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en un estereoisómero. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de esta divulgación, a menos que se indique otra cosa. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden separarse usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral, y similares.

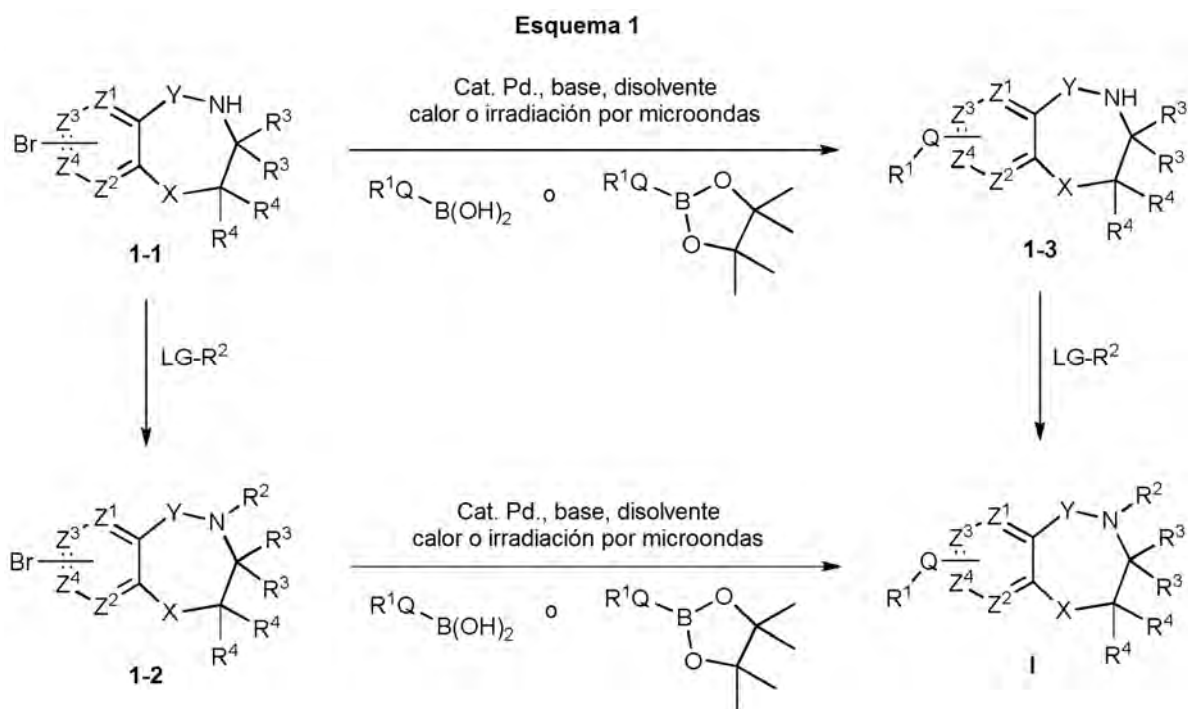
Los materiales de partida para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos u modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles a partir de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos), Bachem (Torrance, California, Estados Unidos), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, Estados Unidos). Otros pueden prepararse por procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5, y Complementos (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5ª Edición, 2001), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Las expresiones "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describen junto con la misma (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique otra cosa, los disolventes usados en las reacciones de la presente divulgación son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se realizan en gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

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

Síntesis de los compuestos de Fórmula IIB

Los compuestos de Fórmula IB se preparan normalmente proporcionando en primer lugar el núcleo molecular 1-1 y después uniendo los sustituyentes -Q-R¹ deseado usando condiciones de acoplamiento deseadas (por ejemplo, acoplamiento Suzuki) y los sustituyentes -R² deseados usando condiciones de sustitución adecuadas. Estos procesos se muestran a continuación en el Esquema 1 para la síntesis de un compuesto de Fórmula I, en la que -Q-R¹ es Z³ en cada una de las Fórmulas 1-1, 1-2, 1-3 e I mostradas en el Esquema 1, en el que el bromo y/o -Q-R¹ está en Z³ en cada una de las Fórmulas mostradas en el Esquema 1.



En general, un compuesto halogenado de fórmula 1-1, en este caso un compuesto bromado, se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula R¹Q-B(OH)₂ o un éster borónico del mismo, en

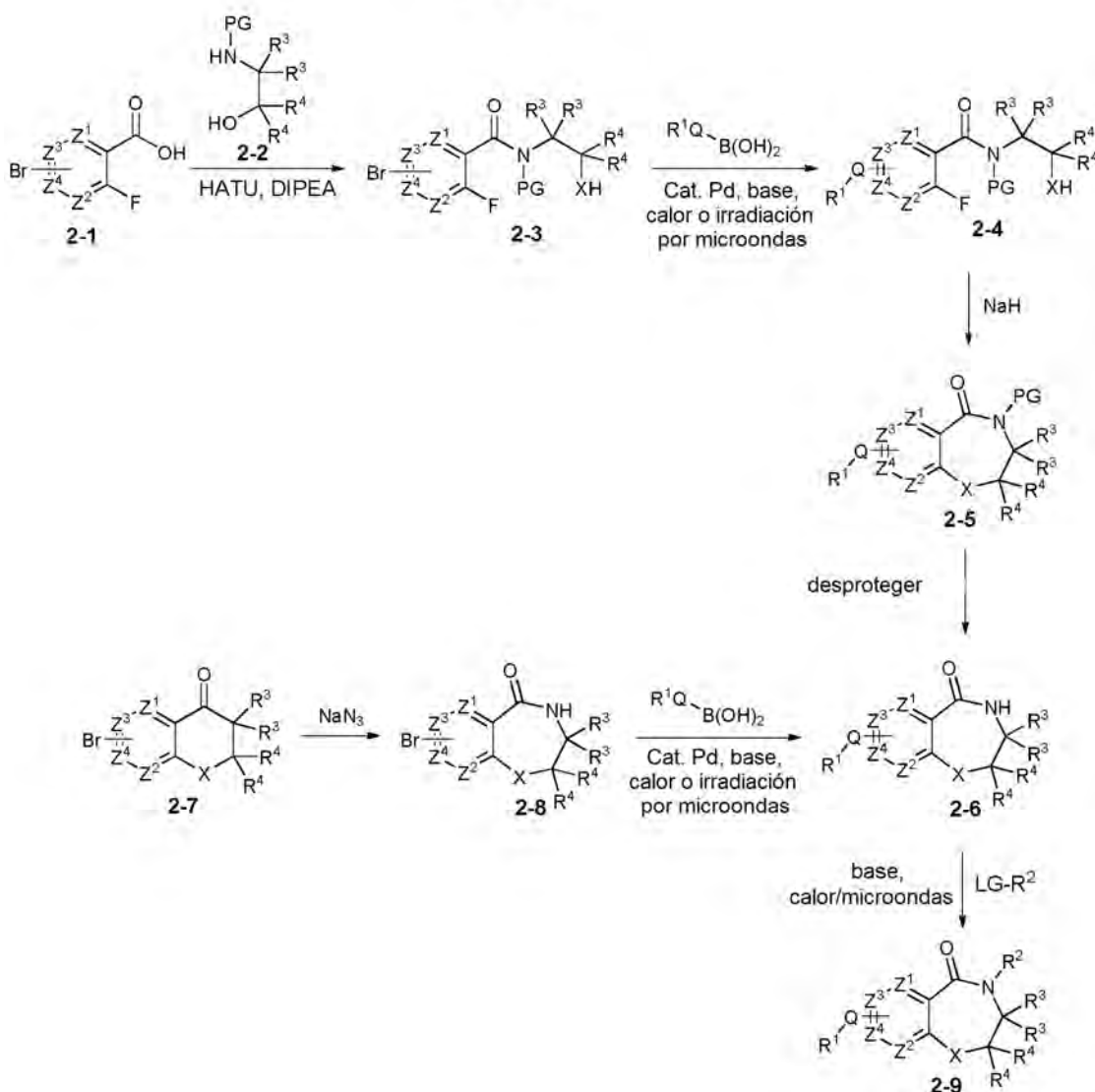
un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base leve, por ejemplo carbonato potásico o bicarbonato sódico. La reacción se realiza normalmente en presencia de un catalizador de metal con un ligando apropiado, por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), 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 está sustancialmente completa, el producto de Fórmula I se aísla por medios convencionales.

Se apreciará que el sustituyente R² puede modificarse o añadirse antes (como se muestra en el Esquema 1) o después de la adición del resto R¹. El resto R² puede acoplarse al núcleo 1-1 en condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula LG-R² (donde LG es un grupo saliente tal como un halo, hidroxilo, alcoxi o similares) como se muestra en el Esquema 1. Las condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base, tal como carbonato de cesio, bicarbonato sódico, trietilamina, y similares, en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, y opcionalmente una temperatura elevada de aproximadamente 100-150 °C o en un microondas. Además, en el caso en el que el sustituyente R² contiene un anillo heteroarilo, el anillo heteroarilo puede sintetizarse o ciclarse antes o después de la adición de la porción -Q-R¹.

Síntesis del núcleo opcional

En ciertas realizaciones, el núcleo puede sintetizarse antes o después de la adición del sustituyente -Q-R¹ (Esquema 2). Por ejemplo, dichas rutas alternativas para la síntesis de compuestos de 3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona de Fórmula 2-8 (es decir, Fórmula IIB) se muestran en el Esquema 2, a continuación, en el que el bromo y/o -Q-R¹ está en Z³ en cada una de las Fórmulas mostradas en el Esquema 2.

Esquema 2



En una realización, pueden proporcionarse compuestos de Fórmula 2-3 a partir de compuestos de Fórmula 2-1 a través de formación de amida con un amino alcohol adecuadamente protegido 2-2, donde PG es un grupo protector, tal como bencilo. Los compuestos de Fórmula 2-3 se acoplan con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula $R^1Q-B(OH)_2$ o un éster borónico del mismo, en condiciones de reacción de acoplamiento típicas. Las condiciones de reacción de acoplamiento típicas incluyen un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base leve, por ejemplo carbonato potásico o bicarbonato sódico. La reacción se realiza normalmente en presencia de un catalizador de metal 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 está sustancialmente completa, los compuestos de Fórmula 2-4 pueden aislarse por medios convencionales. Los compuestos de Fórmula 2-4 se ciclan para proporcionar compuestos de Fórmula 2-5 usando hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida. La desprotección en condiciones adecuadas proporciona los compuestos de Fórmula 2-6.

En otra realización, los compuestos de Fórmula 2-8 se preparan a partir de compuestos de Fórmula 2-7 disponibles en el mercado usando azida sódica. Los compuestos de Fórmula 2-6 pueden obtenerse a partir de compuestos de Fórmula 2-8 a través de reacción con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula $R^1Q-B(OH)_2$ o un éster borónico del mismo, en condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente.

El resto R^2 puede acoplarse a compuestos de Fórmula 2-6 en condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula $LG-R^2$ (donde LG es un grupo saliente tal como un halo, hidroxilo, alcoxi o similares) como se muestra en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos de 3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2H)-ona de Fórmula 2-9. Las condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base, tal como carbonato de cesio, bicarbonato sódico, trietilamina, y similares, en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, y opcionalmente una temperatura elevada de aproximadamente 100-150 °C o en un microondas.

También se apreciará que la adición de cualquier sustituyente puede dar como resultado la producción de varios productos isoméricos, cualquiera o cada uno de los cuales puede aislarse y purificarse usando técnicas convencionales.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la divulgación. Debe apreciarse por los expertos en la técnica que las técnicas desveladas en los ejemplos a continuación representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la divulgación y, por lo tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deben, a la luz de la presente divulgación, apreciar que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan y aún obtener un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación.

Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
°C	grado Celsius
anal.	Analítico
ATP	Adenosina-5'-trifosfato
ATX II	Toxina Anemonia sulcata
ACN	Acetonitrilo
CHO	Ovario de hámster chino
conc.	Concentrado
d	Doblete
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octano
dd	Doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
AE	Alcohol etílico
ECF	Fluido extracelular
EDTA	Ácido etilenediaminatetraacético
EGTA	Ácido etilenglicol tetraacético
equiv.	Equivalentes
ESI	Ionización por electropulverización
Ac	Acetato
Et	Etilo

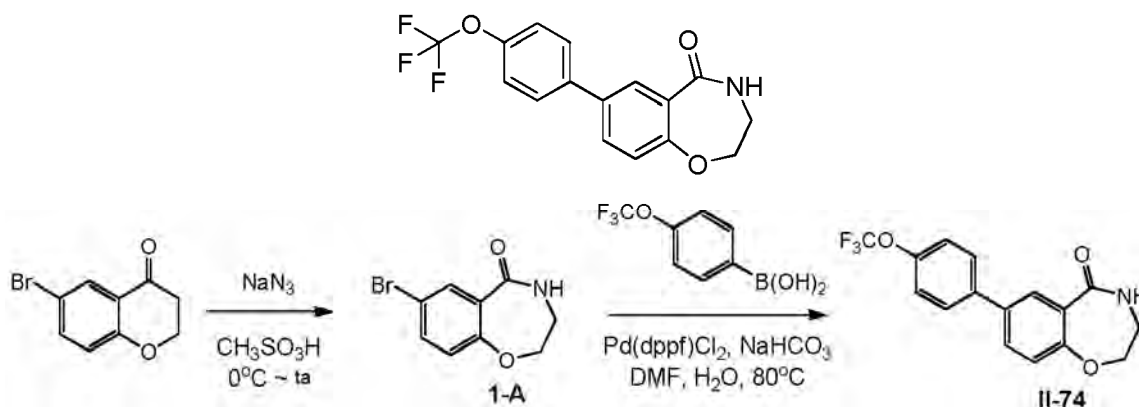
g	Gramos
HEPES	(ácido 4-(2-Hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
hERG	gen humano relacionado con éter à-go-go
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
h	Horas
Hz	Hertzios
Cl ₅₀	Concentración inhibitoria máxima media
IMR-32	Línea celular de neuroblastoma humano
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
kHz	Kilohertzio
LCMS/LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
M	Molar
m	multiplete
m/z	relación masa-carga
M+	Pico de masa
M+H	Pico de masa más hidrógeno
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahertzio
min/m	Minuto
ml/ml	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nmol	Nanomol
mOsmol	Miliosmol
MRM	Microscopía de resonancia magnética
MS	Espectroscopía de masas
ms	Milisegundo
mV	Milivoltio
mw	Microondas
N	Normal
mol	Mol
RMN	Resonancia magnética nuclear
pA	Picoamps
Ph	Fenilo
prep	Preparativo
c.s.	Cantidad suficiente para conseguir una función indicada
Fr	Factor de retención
TA/ta	Temperatura ambiente
s	Segundo
s	Singlete
SEM	Error estándar de la media
t	Triplete
TB	Bloque tónico
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TTX	Tetrodotoxina
UDB	Bloque de uso dependiente
WT	Tipo silvestre
δ	Desplazamiento químico
µg	Microgramo
µl/µl	Microlitro
µM	Micromolar
µm	Micrómetro
µmol	Micromol

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (Referencia)

5

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-74)

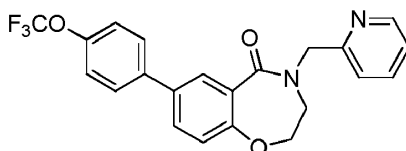


Se disolvió 6-bromocroman-4-ona disponible en el mercado (1,0 g, 3 mmol) en 10 ml de ácido metanosulfónico. La solución se enfrió usando un baño de hielo y se añadió azida sódica (0,30 g, 4,5 mmol) durante un periodo de 45 min. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se neutralizó usando HCl conc. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el **Compuesto 1-A** en forma de una muestra analíticamente pura.

Para la reacción de acoplamiento de Suzuki se aplicaron las siguientes condiciones: A una suspensión del **Compuesto 1-A** (1 equiv.), el ácido borónico sustituido o éster boronato (1,2 equiv.) y el bicarbonato sódico base (3 equiv.) en disolvente (DMF:agua en la relación de 4:1) se le añadió catalizador de paladio Pd(dppf)Cl₂ (10 % en mol) y se calentó a 80 °C durante 2-4 h. El progreso de la reacción se siguió de LC y después de la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró el filtrado y se purificó por TLC prep./HPLC prep. o cromatografía en columna para proporcionar el **Compuesto II-74**.

15 Ejemplo 2

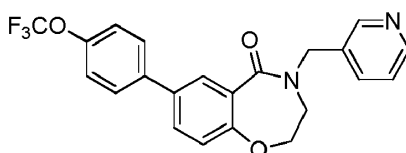
4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-72)



El **Compuesto 11-72** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,81 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,27 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,75 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,58 (dd, 2H, J = 4,8, 2,8 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,24 (s, 2H), 4,39 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,85 (t, 2H, J = 5,0 Hz); MS m/z 415,1 (M+H).

25 Ejemplo 3

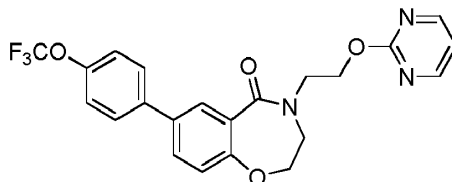
4-(piridin-3-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-70)



El **Compuesto 11-70** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 7,8, 5,4 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,99 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 5,0 Hz); MS m/z 415,1 (M+H).

Ejemplo 4

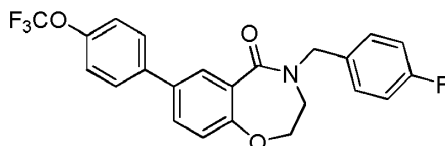
5 **4-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-69)**



10 El **Compuesto 11-69** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,53 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,58-7,61 (m, 3H), 7,27 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,97 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 4,66 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,51 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,07 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 468,0 (M+Na).

Ejemplo 5

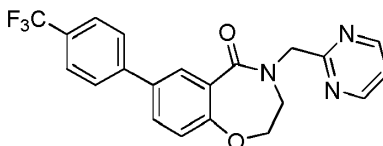
15 **4-(4-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-62)**



20 El **Compuesto 11-62** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,60-7,63 (m, 3H), 7,35 (dd, 2H, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,03-7,09 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 4,22 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,51 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 432,1 (M+H).

Ejemplo 6

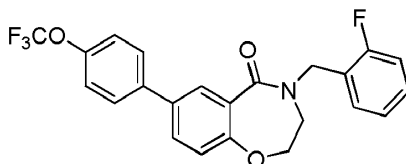
25 **4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-61)**



30 El **Compuesto 11-61** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,80 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 8,19 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,66-7,71 (m, 5H), 7,33 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,14 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,81 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 400,1 (M+H).

Ejemplo 7

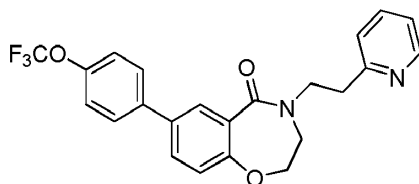
35 **4-(2-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-57)**



40 El **Compuesto II-57** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,58-7,61 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,16 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,07-7,18 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,61 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 432,1 (M+H).

Ejemplo 8

4-(2-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-54)



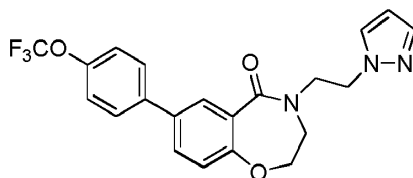
5

El **Compuesto II-54** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,57 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,19 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,06 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,51 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,24 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz); MS m/z 429,1 (M+H).

10

Ejemplo 9

4-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-50)



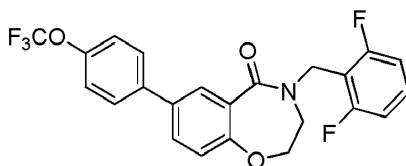
15

El **Compuesto II-50** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,02 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,58-7,64 (m, 4H), 7,47 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,30 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz), 4,55 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,96 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,28 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 418,1 (M+H).

20

Ejemplo 10

4-(2,6-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-49)



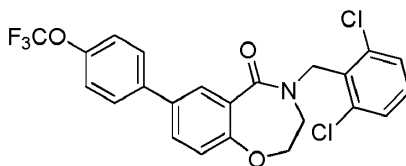
25

El **Compuesto 11-49** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,08 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,95 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 4,98 (s, 2H), 4,23 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 450,1 (M+H).

30

Ejemplo 11

4-(2,6-diclorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-48)



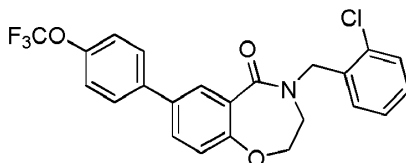
40

El **Compuesto 11-48** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,40 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,24 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,42 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 483,0 (M+H).

45

Ejemplo 12

4-(2-clorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-47)



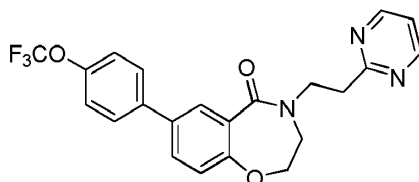
5

El **Compuesto 11-47** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,60-7,64 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H, $J = 7,0, 2,2$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 7,4, 1,8$ Hz), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,09 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,01 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 448,1 (M+H).

10

Ejemplo 13

4-(2-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-44)



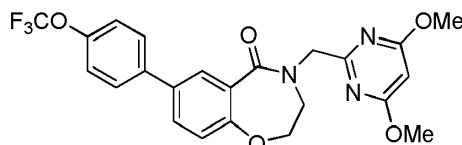
15

El **Compuesto 11-44** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,70 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,56-7,59 (m, 3H), 7,26 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,36 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,38 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz); MS m/z 430,1 (M+H).

20

Ejemplo 14

4-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-42)



25

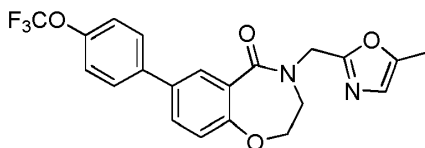
El **Compuesto 11-42** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 7,69 (dd, 2H, $J = 6,8, 2,0$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,11 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,58 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,93 (s, 6H), 3,84 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 476,1 (M+H).

30

35

Ejemplo 15

4-((5-metiloxazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-33)



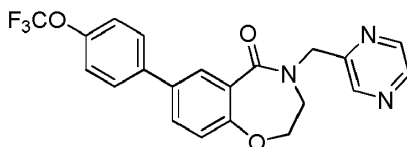
40

El **Compuesto 11-33** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz), 4,93 (s, 2H), 4,43 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,76 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,34 (d, 3H, $J = 0,8$ Hz); MS m/z 419,1 (M+H).

45

Ejemplo 16

4-(pirazin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-31)



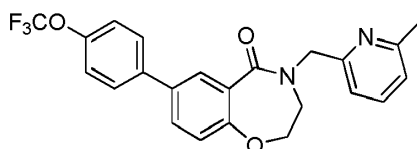
5

El **Compuesto 11-31** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,71 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz), 8,60 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,53 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,72 (dd, 2H, $J = 6,6, 2,2$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,01 (s, 2H), 4,47 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,82 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 416,1 (M+H).

10

Ejemplo 17

4-((6-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-17)



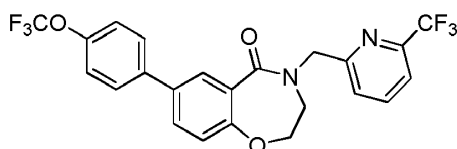
15

El **Compuesto 11-17** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,28 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,00 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 7,68-7,73 (m, 4H), 7,35 (dd, 2H, $J = 8,6, 1,0$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,09 (s, 2H), 4,50 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,86 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 2,77 (s, 3H); MS m/z 429,1 (M+H).

20

Ejemplo 18

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-15)



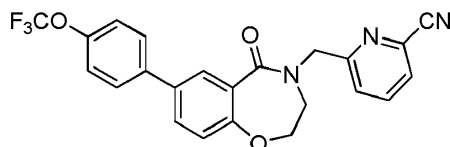
25

El **Compuesto 11-15** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,98-8,04 (m, 2H), 7,68-7,77 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,01 (s, 2H), 4,48 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,80 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 483,1 (M+H).

30

Ejemplo 19

6-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)picolinonitrilo (Compuesto 11-14)



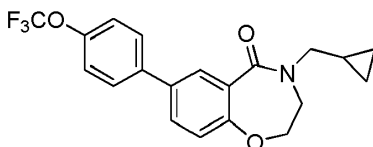
40

El **Compuesto 11-14** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,96-8,00 (m, 2H), 7,69-7,79 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,98 (s, 2H), 4,46 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,79 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 440,1 (M+H).

45

Ejemplo 20

4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-10)



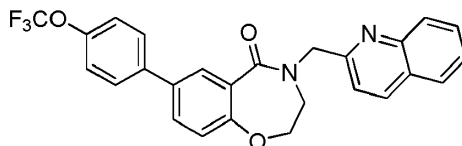
5

El **Compuesto 11-10** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,92 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,48 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,70 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,53 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,13-1,18 (m, 1H), 0,57-0,61 (m, 2H), 0,35-0,40 (m, 2H); MS m/z 378,1 (M+H).

10

Ejemplo 21

4-(quinolin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-7)



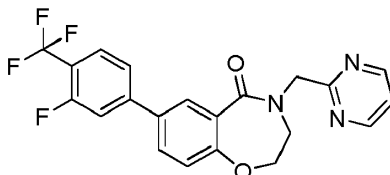
15

El **Compuesto II-7** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,35 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,02-8,05 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,72-7,79 (m, 4H), 7,60 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,15 (s, 2H), 4,43 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,79 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 465,1 (M+H).

20

Ejemplo 22

7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-130)



25

30 Se disolvió 7-bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (1,0 g, 4,13 mmol) en DMF (10 ml) enfriada en un baño de hielo/agua y se trató en porciones con hidruro sódico (dispersión al 60 %) (363 mg, 9,08 mmol). Después de 10 min, se añadió una solución de clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (813 mg, 4,96 mmol) en DMF (4 ml), la mezcla de reacción calentó hasta la temperatura ambiente y se inactivó con 12 ml de agua después de que se finalizase. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y agua y la fase orgánica se secó, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 95 %/MeOH) para proporcionar 7-bromo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

35

Se siguió un procedimiento similar al Ejemplo 1 para la síntesis de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona para obtener el compuesto del título usando en lugar de 7-bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

40

Una mezcla de 7-bromo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (50 mg, 0,15 mmol), 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (52 mg, 0,18 mmol), carbonato de cesio (146 mg, 0,45 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (10 mg, 0,015 mmol) se disolvió en una mezcla desgasificada de DMF y agua 3/1,5 (4,5 ml). La mezcla se calentó en microondas a 85 °C durante 40 min. La mezcla se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se cargó sobre gel de sílice. Una columna ultrarrápida (MeOH al 5 % en EtOAc) y la cromatografía de fase inversa dieron 7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

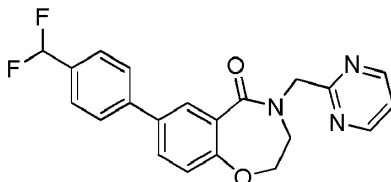
45

50 MS observado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ como (M+H) $^+$ 418,13. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 8,78 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,55 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 23

7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f1][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-124)

5

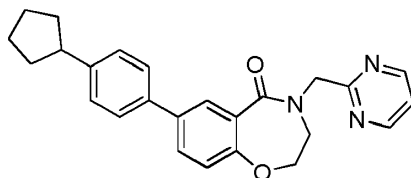


El **Compuesto 11-124** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 22 usando ácido 4-(difluorometil)fenilborónico. MS observado para $C_{21}H_{17}F_2N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 382,15. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ : 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 4H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,52 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

10

Ejemplo 24

15 7-(4-ciclopentilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f1][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-120)

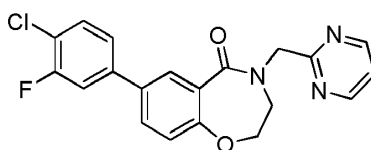


El **Compuesto 11-120** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 22 usando ácido 4-ciclopentilfenilborónico. MS observado para $C_{25}H_{25}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 400,2. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ : 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,48 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,78-1,51 (m, 6H).

20

Ejemplo 25

25 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f1][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-131)



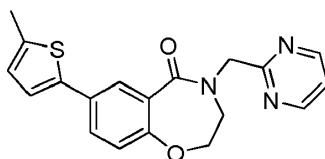
30

El **Compuesto 11-131** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 22 usando ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico. MS observado para $C_{20}H_{15}ClFN_3O_2$ como $(M+H)^+$ 384,09. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ : 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,0-8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,2-8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,52 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

35

Ejemplo 26

40 7-(5-metiltiofen-2-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f1][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-20)



Una mezcla de 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f1][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (50 mg, 0,13 mmol), 2-bromo-5-metiltiofeno (28 mg, 0,156 mmol), carbonato de cesio (128 mg, 0,39 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (9 mg, 0,013 mmol) se disolvió en una mezcla

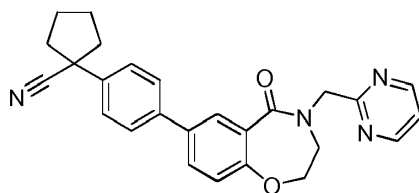
45

desgasificada de DMF y agua 3/1,5 (4,5 ml). La mezcla se calentó en microondas a 85 °C durante 40 min. La mezcla se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se cargó sobre gel de sílice. Una columna ultrarrápida (MeOH al 5 % en EtOAc) y una cromatografía de fase inversa dieron 7-(5-metilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

MS observado para C₁₉H₁₇N₃O₂S como (M+H)⁺ 352,09. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): ¹H RMN (DMSO) δ: 8,70 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,0-8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,46 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo 27

1-(4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenil)ciclopentanocarbonitrilo (Compuesto 11-122)



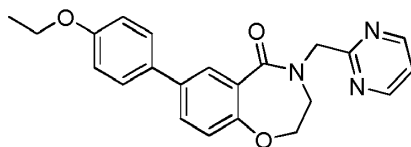
A una solución de 2-(4-bromofenil)acetnitrilo (1,0 g, 5,10 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,67 ml, 5,6 mmol) en THF (10 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida potásica (2,23 g, 11,2 mmol) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (164 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y después se inactivó con HCl 1 N. Se añadió acetato de etilo, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. El secado, la evaporación del disolvente y la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20 %/hexanos) dieron 1-(4-bromofenil)ciclopentanocarbonitrilo.

Se siguió un procedimiento similar como en el Ejemplo 26 para obtener el compuesto del título usando 1-(4-bromofenil)ciclopentanocarbonitrilo.

MS observado para C₂₆H₂₄N₄O₂ como (M+H)⁺ 425,21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): ¹H RMN (DMSO) δ: 8,72 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4-8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 4H).

Ejemplo 28

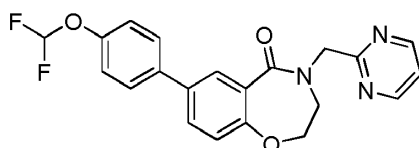
7-(4-etoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-123)



El **Compuesto 11-123** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 26 usando 1-bromo-4-etoxibenceno. MS observado para C₂₂H₂₁N₃O₃ como (M+H)⁺ 376,15. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,8-8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,47 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,74 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 1,34-1,30 (m, 3H).

Ejemplo 29

7-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-119)

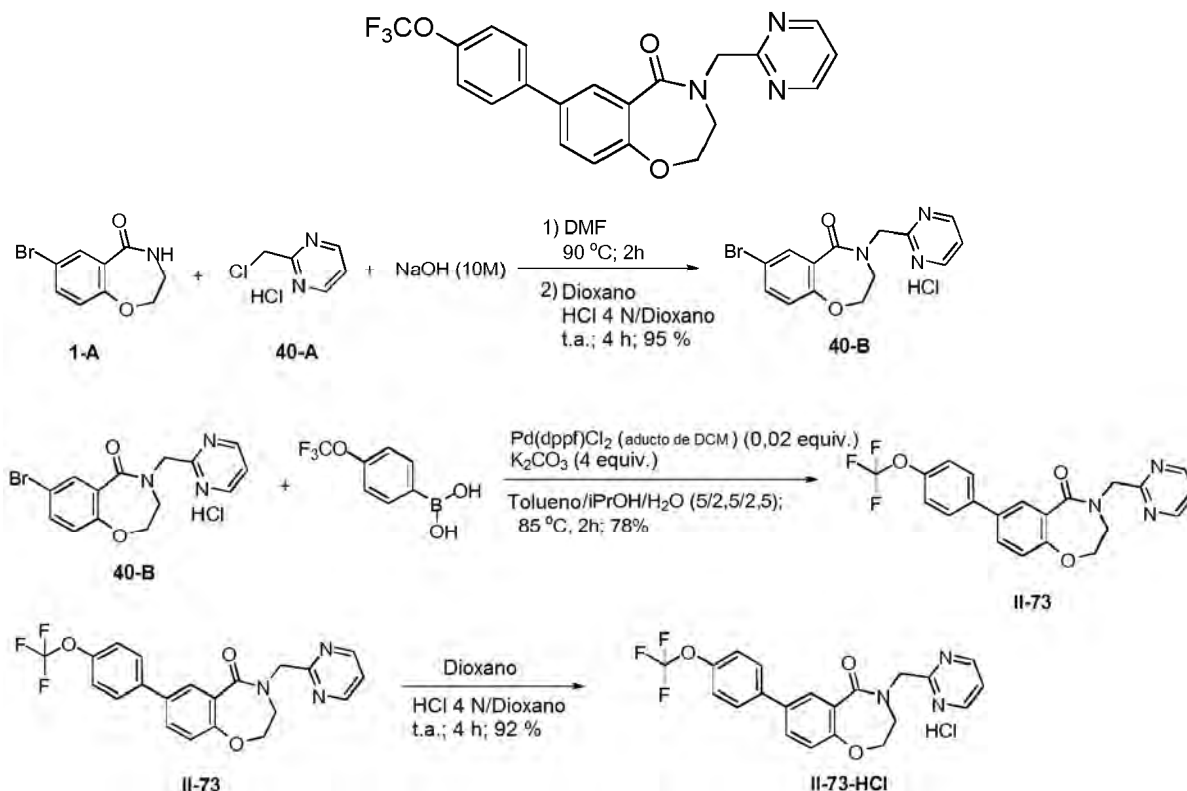


El **Compuesto 11-119** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 26 usando 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno. MS observado para C₂₁H₁₇F₂N₃O₃ como (M+H)⁺ 398,13. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): ¹H RMN (DMSO) δ: 8,77 (d, J

= 4,8 Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,4-8,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 74,0$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,50 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H).

5 Ejemplo 30

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-73)



10

A una solución del **Compuesto 1-A** (20 g, 0,083 mol, 1 equiv.) y el **Compuesto 40-A** (25 g, 0,15 mol, 1,8 equiv.) en DMF (150 ml) se le añadió lentamente una solución de NaOH (20 ml, 10 M, 5 equiv.) a temperatura ambiente (ligeramente exotérmica) y se agitó a t.a. durante 10 min seguido de calentamiento a 95 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica se separó. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (20 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron.

15

El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (50 ml) y a este se le añadieron HCl 4 N en dioxano (50 ml) y HCl conc. (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se filtró el precipitado, se lavó con acetato de etilo y se secó. El **Compuesto 40-B** obtenido (30 g) era un sólido de color amarillo claro.

20

Al bromuro (15 g, 0,04 mol, 1 equiv.), ácido borónico (12,5 g, 0,06 mol, 1,5 equiv.) y carbonato potásico (22 g, 0,16 mol, 4 equiv.) en un matraz de fondo redondo se añadió un disolvente (150 ml, tolueno/isopropano/agua : 2/1/1) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. A la solución anterior se le añadió el catalizador de paladio (1 g, 0,012 mol, 0,02 equiv.) y se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa orgánica se filtró a través de un lecho de celite y gel de sílice y se concentró. La purificación en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como eluyente proporcionó el **Compuesto 11-73** (13 g).

25

A una solución del **Compuesto 11-73** (26 g) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadió HCl 4 N/dioxano (25 ml) seguido de HCl conc. (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por destilación, se añadió diclorometano y se retiró por destilación, y al residuo se le añadió acetato de etilo (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo, hexano y se secó al vacío. El **Compuesto 11-73-HCl** obtenido (24,8 g) era un sólido de color blanco.

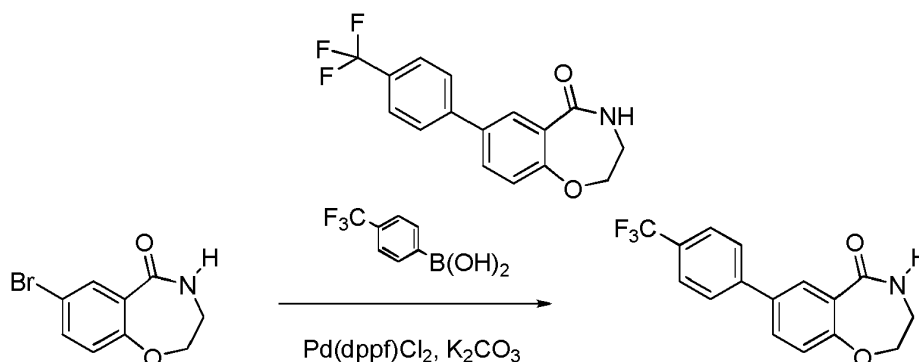
30

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 8,72 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 8,17 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,59-7,63 (m, 3H), 7,26 (d, 2H, $J = 3,2$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,10 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,77 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 416,1 (M+H).

35

Ejemplo 31

7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-128)

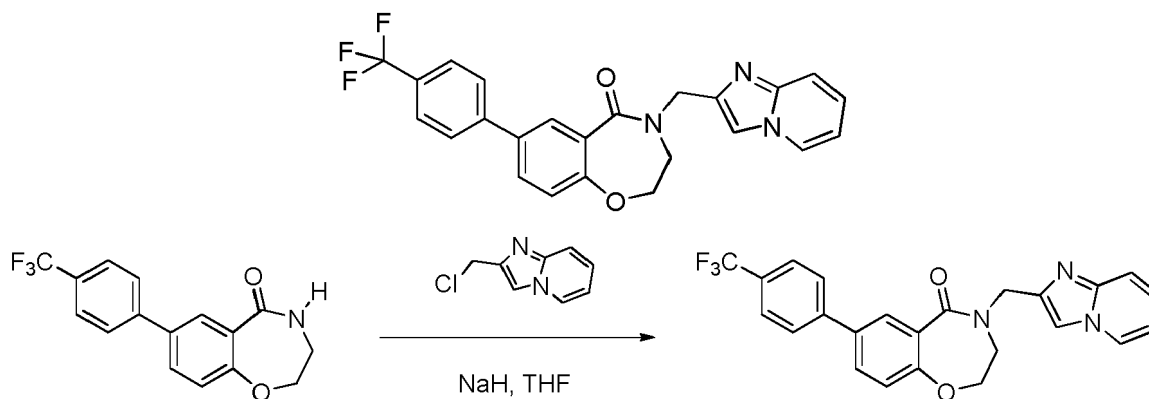


Se combinaron 7-bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (2,0 g), ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (2,2 g) y carbonato potásico (2,0 g) en una mezcla de tolueno (20 ml), isopropanol (10 ml) y agua (10 ml) y la suspensión resultante se desgasificó con nitrógeno. Se añadió un cloruro de cloruro de paladio dppf (0,42 g) y la reacción se calentó durante una noche a 85 °C. Después del enfriamiento, la capa acuosa se descartó y la capa orgánica se diluyó 2 veces con acetato de etilo, se secó sobre MgS(O)₄ y se concentró. La recrystalización se realizó por disolución en una cantidad mínima necesaria de diclorometano y trituración con exceso de hexano, dando como resultado 7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona en forma de un sólido de color gris (1,43 g).

¹H RMN: 8,42 (t, 1H); 8,12 (d, 1H); 7,86 - 7,76 (m, 5H); 7,13 (d, 1H); 4,38 (t, 2H); 3,37 (cuadruplete, 2H).

Ejemplo 32

4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-129)



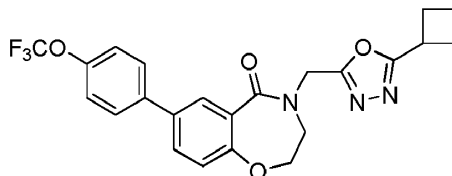
Se disolvió 7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (50 mg) en THF seco y se añadió la suspensión de NaH (6 mg, 60 % en aceite) seguida brevemente de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina (29 mg) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se trató con acetato de etilo y la capa orgánica de tampón a pH 7 se secó sobre MgS(O)₄ y se concentró. La purificación se realizó en fase normal (gradiente de CH₂Cl₂/EtOH al 10 % en acetato de etilo) seguido de fase inversa (ACN/H₂O, TFA al 0,1 %). El sólido vítreo resultante se disolvió en dioxano, se diluyó 10 veces con HCl 0,1 N y se liofilizó dando como resultado sal clorhidrato de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona en forma de un sólido de color blanco (42,2 mg).

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

Ejemplo 33

4-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-4)

5

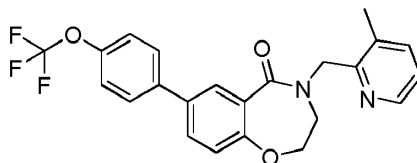


El **Compuesto II-4** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,01 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,49 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,75-3,83 (m, 3H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,00-2,21 (m, 2H); MS m/z 460,1 (M+H).

10

Ejemplo 34

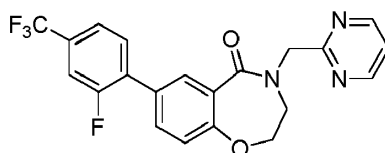
15 4-((3-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-75)



20 El **Compuesto 11-75** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,35 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,66 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,01 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,68 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,43 (s, 3H); MS m/z 429,1 (M+H).

25 Ejemplo 35

7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-105)



30

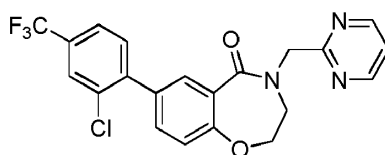
El **Compuesto 11-105** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,76 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 8,02 (s, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,62 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,86 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 418,1 (M+H).

35

Ejemplo 36

40 7-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-110)

40



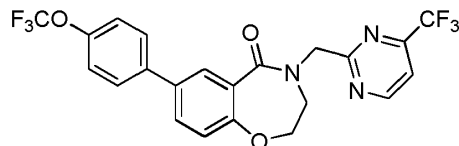
El **Compuesto 11-110** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,76 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,62 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,86 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 434,0 (M+H).

45

Ejemplo 37

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-113)

5



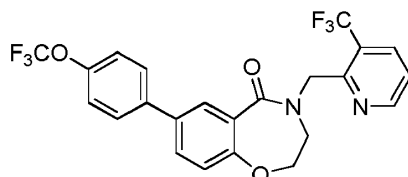
El **Compuesto 11-113** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 9,08 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,71 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,16 (s, 2H), 4,63 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,88 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 484,1 (M+H).

10

Ejemplo 38

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-126)

15



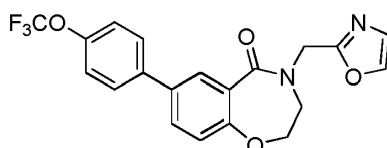
El **Compuesto 11-126** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,74 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,13 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (dd, 1H, $J = 7,4, 5,0$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,18 (s, 2H), 4,57 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,81 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 483,1 (M+H).

20

Ejemplo 39

4-(oxazol-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-127)

25



30

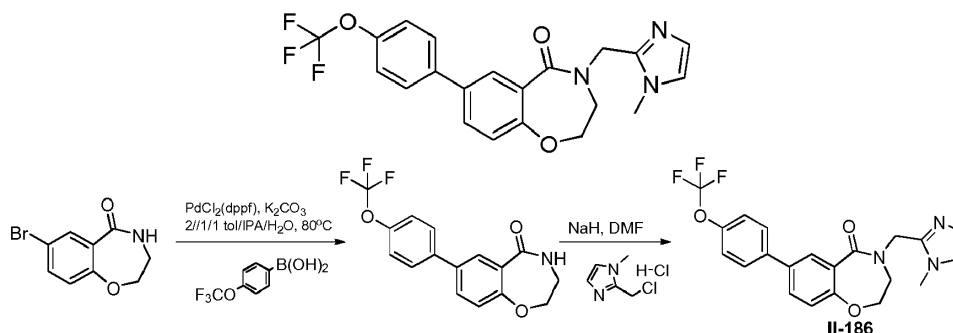
El **Compuesto 11-127** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,92 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,14-7,17 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,44 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 405,0 (M+H).

35

Ejemplo 40

4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-186)

40



El **Compuesto 11-186** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. El acoplamiento de Suzuki se realizó en las condiciones convencionales explicadas en los demás procedimientos usando Pd(dppf)Cl₂.

- 5 La alquilación de la amida se realizó usando hidruro sódico siguiendo el procedimiento convencional para proporcionar los productos finales.

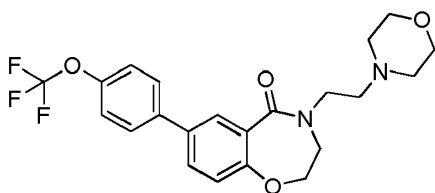
Masa (M+H)⁺418,1. ¹H RMN (400 MHz; dmsó-d₆) δ 7,93 (s, 1H); 7,75 (m, 3H); 7,58 (m, 2H); 7,42 (m, 2H); 4,86 (m, 2H); 4,18 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,65 (m, 2H). ¹⁹F RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ -57,26 (s, 3F).

10

Ejemplo 41

4-(2-morfolinoetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f1][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-188)

15



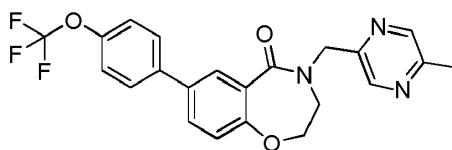
El **Compuesto 11-188** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺437,1.

20

Ejemplo 42

4-(5-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f1][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-172)

25



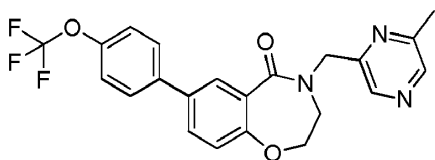
El **Compuesto 11-172** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺430,1. ¹H RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,50 (m, 2H); 7,94 (s, 1H); 7,78 (m, 3H); 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,86 (s, 2H); 4,38 (m, 2H); 3,71 (m, 2H); 2,48 (s, 3H). ¹⁹F RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ -57,26 (s, 3F).

30

Ejemplo 43

4-(6-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f1][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-175)

35



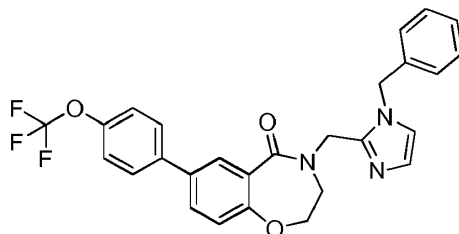
El **Compuesto 11-175** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 430,1 ¹H RMN (400 MHz; CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,73 (m, 3H); 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 4,95 (s, 2H); 4,46 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,30 (s, 3H). ¹⁹F RMN (400 MHz; CD₃OD) δ -56,96 (s, 3F).

45

Ejemplo 44

4-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-187)

5



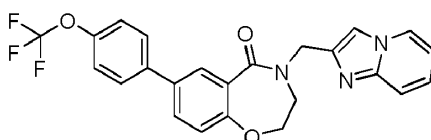
El **Compuesto 11-187** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 494,1. ¹H RMN (400 MHz; dms_o-d₆) δ 7,00 - 8,00 (m, 12H); 5,32 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,26 (m, 2H); 3,49 (m, 2H). ¹⁹F RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ -57,25 (s, 3F).

10

Ejemplo 45

4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-189)

15



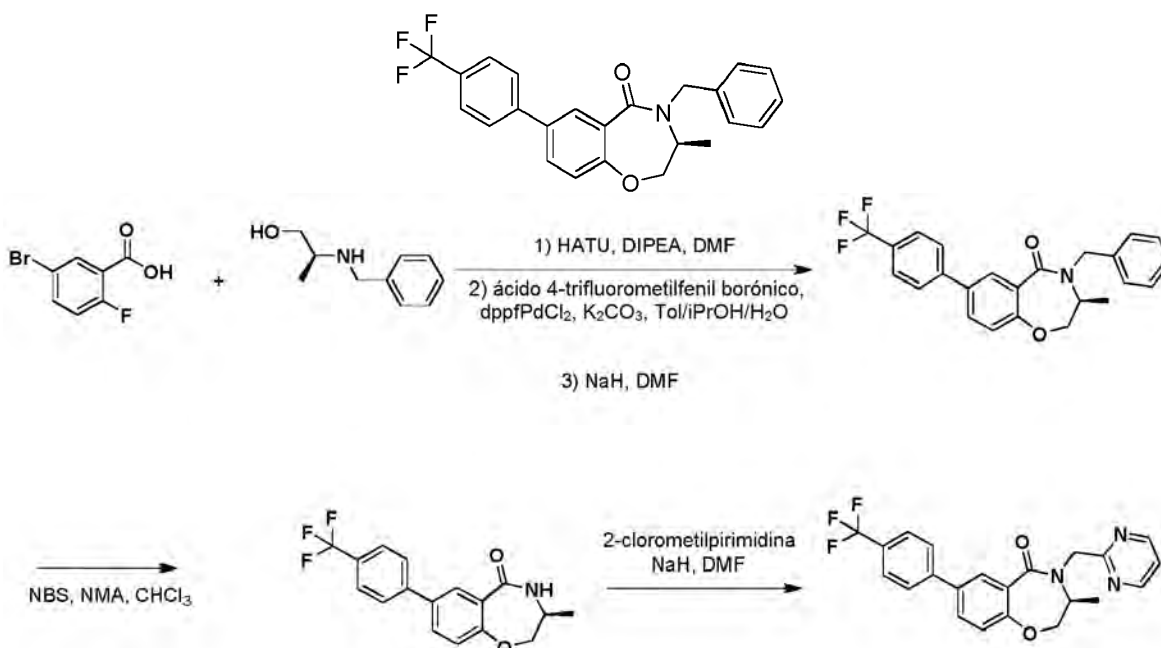
El **Compuesto 11-189** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 454,1. ¹H RMN (400 MHz; dms_o-d₆) δ 6,80 - 8,50 (m, 12H); 5,36 (s, 2H); 4,82 (m, 2H); 4,24 (m, 2H). ¹⁹F RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ -57,38 (s, 3F).

20

Ejemplo 46

(S)-4-bencil-3-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-132)

25



30 Una solución de ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (1 mmol), bencil (S)-valinol (1 mmol), HATU (1 mmol) y diisopropiletilamina (3 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución 1:1 de HCl 1 M y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se recogió en

una mezcla de tolueno, isopropanol y agua (1 ml cada vez) y se añadió en un matraz que contenía ácido 4-trifluorometilfenilborónico (3 mmol), K_2CO_3 (3 mmol) y $dppfPdCl_2$ (40 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La capa orgánica se separó y se concentró antes de purificarse por cromatografía ultrarrápida (fr = 0,28 en 2:1 de hexanos/acetato de etilo) para dar un aceite viscoso. El producto se

5 disolvió en DMF (5 ml) y se añadió hidruro sódico (5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, se vertió en una solución 1:1 de HCl 1 M y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó y se concentró antes de purificarse por cromatografía ultrarrápida (fr = 0,59 en 2:1 de hexanos/acetato de etilo) para dar (S)-4-bencil-3-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona en forma de un aceite.

10 A una solución del producto anterior en cloroformo se le añadieron NBS (2,5 equiv.) y N-metilacetamida (10 % en mol). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadió una solución 1 M de NaOH (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. La

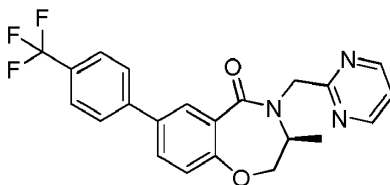
15 cromatografía ultrarrápida (fr = 0,10 en 2:1 de hexanos/acetato de etilo) dio el producto desbencilado.

A una solución del producto anterior (20 mg) y sal HCl 2-clorometilpirimidina (30 mg) en DMF se le añadió hidruro sódico (40 mg) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M y se purificó por HPLC preparativa para dar sal TFA (S)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona en forma de un polvo de color blanco.

20 El **Compuesto II-9** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2 \times 2-TFA$. 455,1 (M+1).

25 Ejemplo 47

(S)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-12)

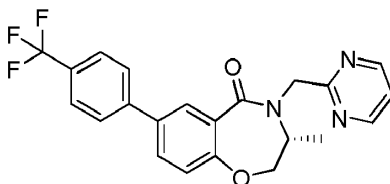


30 El **Compuesto 11-12** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{18}F_3N_3O_2 \times TFA$. 414,1 (M+1). 1H RMN (DMSO) δ 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 5H), 7,40 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (J = 17,0 Hz, 1H), 4,79

35 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,05 (m, 1H). 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ^{19}F RMN (DMSO) δ -61,37 (s, 3F).

Ejemplo 48

40 **(R)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona**
(Compuesto 11-13)



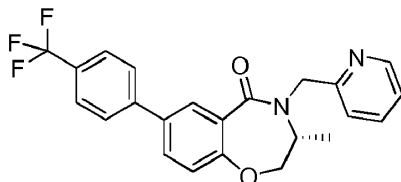
45 El **Compuesto 11-13** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{18}F_3N_3O_2 \times TFA$. 414,1 (M+1). 1H RMN (DMSO) δ 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 5H), 7,40 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (J = 17,0 Hz, 1H), 4,79

(d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,05 (m, 1H). 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ^{19}F RMN (DMSO) δ -61,37 (s, 3F).

Ejemplo 49

(R)-3-metil-4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-80)

5



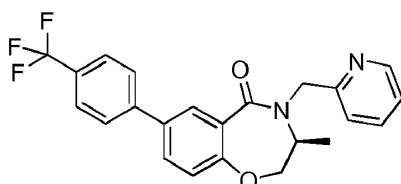
El **Compuesto 11-80** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{23}H_{19}F_3N_2O_2 \times TFA$. 413,1 (M+1).

10

Ejemplo 50

(S)-3-metil-4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-81)

15



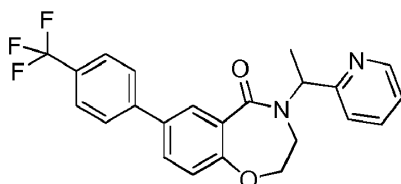
El **Compuesto 11-81** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{23}H_{19}F_3N_2O_2 \times TFA$. 413,1 (M+1).

20

Ejemplo 51

4-(1-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-82)

25



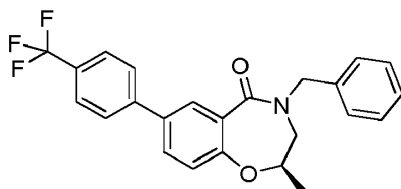
El **Compuesto 11-82** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando el material de partida apropiado.

30

Ejemplo 52

(R)-4-bencil-2-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-85)

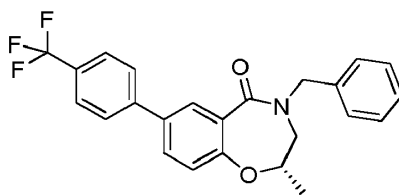
35



El **Compuesto 11-85** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{24}H_{20}F_3NO_2$. 412,1 (M+1).

Ejemplo 53

(S)-4-bencil-2-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-86)

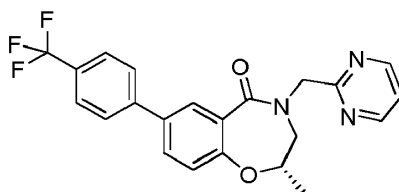


5

El **Compuesto 11-86** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{24}H_{20}F_3NO_2$. 412,1 (M+1).

10 Ejemplo 54

(S)-2-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-101)

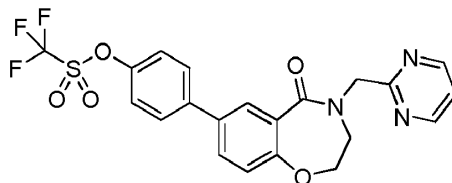


15

El **Compuesto 11-101** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{18}F_3N_3O_2$. 414,1 (M+1)

20 Ejemplo 55

4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenilo trifluorometanosulfonato (Compuesto 11-171)

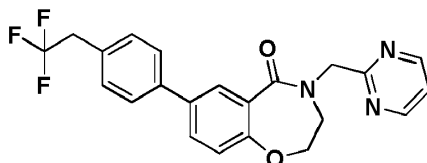


25

El **Compuesto 11-171** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. $C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S$. 480,1 (M+1).

30 Ejemplo 56

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-150)



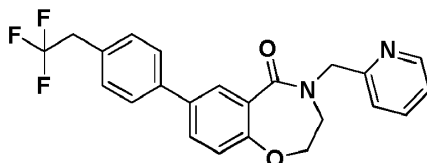
35

El **Compuesto 11-150** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{23}H_{18}F_3NO_3$ como $(M+H)^+$ 414,2.

40

Ejemplo 57

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-151)



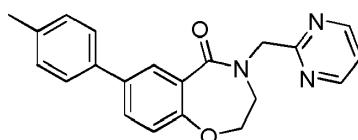
5

El **Compuesto 11-151** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{23}H_{19}F_3N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 413,2 1H RMN (400 MHz, *dms* o - d_6): δ : 8,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H); 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 4H); 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,86 (s, 2H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,72-3,64 (m, 4H).

10

Ejemplo 58

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-p-tolil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-87)



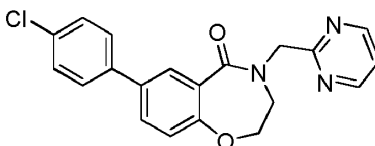
15

El **Compuesto 11-87** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{21}H_{19}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 346,1 1H RMN (400 MHz, *dms* o - d_6): δ : 8,77 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

20

Ejemplo 59

7-(4-clorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-88)



25

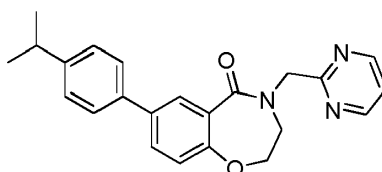
El **Compuesto 11-88** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{20}H_{16}N_3O_2Cl$ como $(M+H)^+$ 366,1 1H RMN (400 MHz, *dms* o - d_6): δ : 8,77 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,51-4,49 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 2H).

30

35

Ejemplo 60

7-(4-isopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-89)



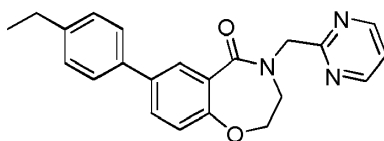
40

El **Compuesto 11-89** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{23}H_{23}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 374,1 1H RMN (400 MHz, *dms* o - d_6): δ : 8,77 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,91 (m, 1H); 1,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H).

45

Ejemplo 61

7-(4-etilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-91)



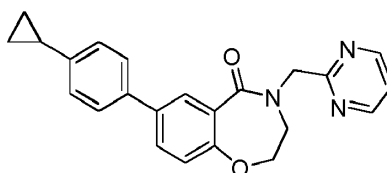
5

El **Compuesto 11-91** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{22}H_{21}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 360,1 1H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H); 1,20 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

10

Ejemplo 62

15 7-(4-ciclopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-92)



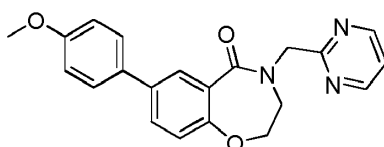
20

El **Compuesto 11-92** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{22}H_{21}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 372,1 1H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H); 0,97-0,93 (m, 2H); 0,70-0,66 (m, 2H).

25

Ejemplo 63

7-(4-metoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-94)



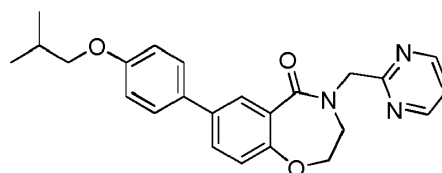
30

El **Compuesto 11-94** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{21}H_{19}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 362,1 1H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,48-4,45 (m, 2H), 3,76 (s, 3H); 3,74-3,72 (m, 2H).

35

Ejemplo 64

40 7-(4-isobutoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-97)

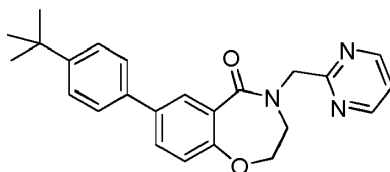


45

El **Compuesto 11-97** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{24}H_{25}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 404,1. 1H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 4H); 2,03-1,97 (m, 1H); 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 65

7-(4-terc-butilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-98)



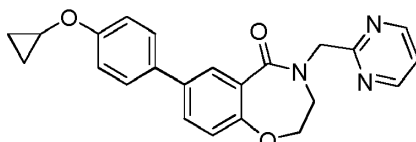
5

El **Compuesto 11-98** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{24}H_{25}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 404,1 1H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,41 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 7,11(d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,50-4,47 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 4H); 1,29 (s, 9H).

10

Ejemplo 66

15 7-(4-ciclopropoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-102)

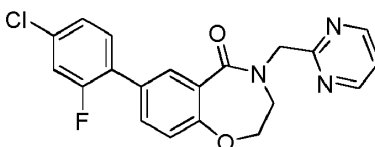


El **Compuesto 11-102** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{23}H_{21}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 388,1 1H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H); 3,84-3,74 (m, 2H); 0,80-0,75 (m, 2H); 0,67-0,65 (m, 2H).

20

25 Ejemplo 67

7-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-117)



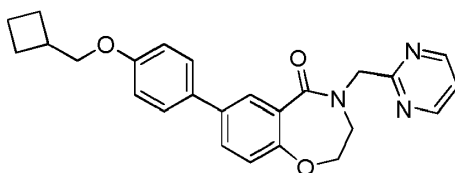
30

El **Compuesto 11-117** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS observado para $C_{20}H_{15}N_3O_2FCl$ como $(M+H)^+$ 384,1 1H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H); 7,41-7,35 (m, 2H); 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,54-4,52 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 2H).

35

Ejemplo 68

7-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-144)



40

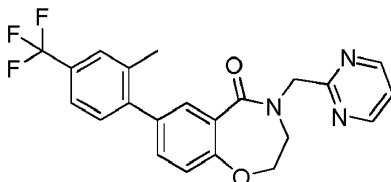
El **Compuesto 11-144** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 22 usando 2-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. MS observado para $C_{25}H_{25}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 416,22 1H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): 1H RMN (DMSO) δ : 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4-8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,48 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,94-1,79 (m,

45

4H).

Ejemplo 69

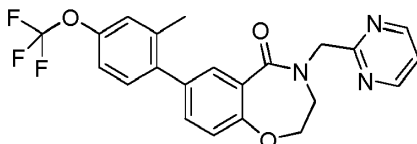
- 5 **7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-145)**



- 10 El **Compuesto 11-145** se preparó de acuerdo con el ejemplo 22 usando ácido 2-metil-4-(trifluorometil)fenilborónico. MS observado para C₂₂H₁₈F₃N₃O₂ como (M+H)⁺ 414,32

Ejemplo 70

- 15 **7-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-146)**

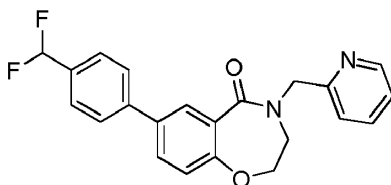


- 20 El **Compuesto 11-146** se preparó de acuerdo con el ejemplo 22 usando ácido 2-metil-4-(trifluorometoxi)fenilborónico. MS observado para C₂₂H₁₈F₃N₃O₃ como (M+H)⁺ 430,19 ¹H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): ¹H RMN (DMSO) δ: 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 2,4-8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,52 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H).

25

Ejemplo 71

- 7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-157)**



30

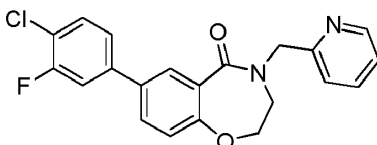
- El **Compuesto 11-157** se preparó de acuerdo con el ejemplo 22 usando ácido 4-(difluorometil)fenilborónico. MS observado para C₂₂H₁₈F₂N₂O₂ como (M+H)⁺ 381,20 ¹H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): ¹H RMN (DMSO) δ: 8,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 4H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,71 (s, 2H).

35

Ejemplo 72

- 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-158)**

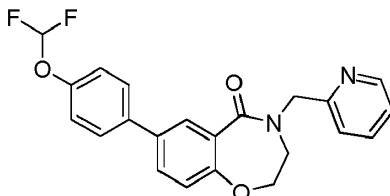
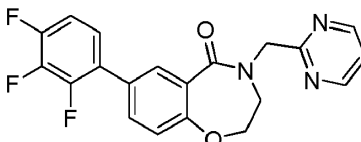
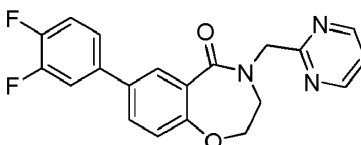
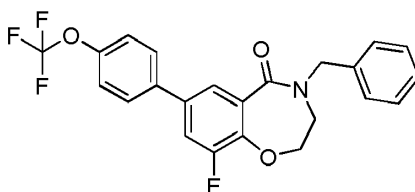
40

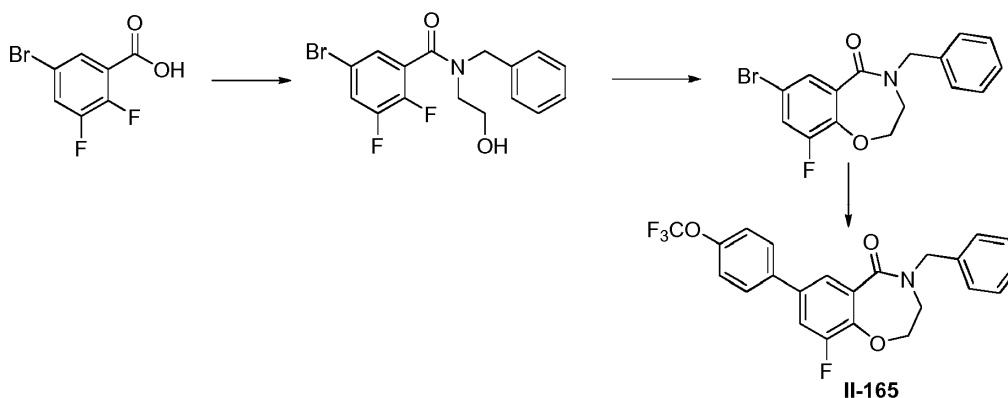


- El **Compuesto 11-158** se preparó de acuerdo con el ejemplo 22 usando ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico. MS observado para C₂₁H₁₆ClF₁N₂O₂ como (M+H)⁺ 383,17 ¹H RMN (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): ¹H RMN (DMSO) δ: 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,4-8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 2,0-10,8 Hz, 1H), 7,61-7,47 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,36 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 4,8 Hz,

45

2H).

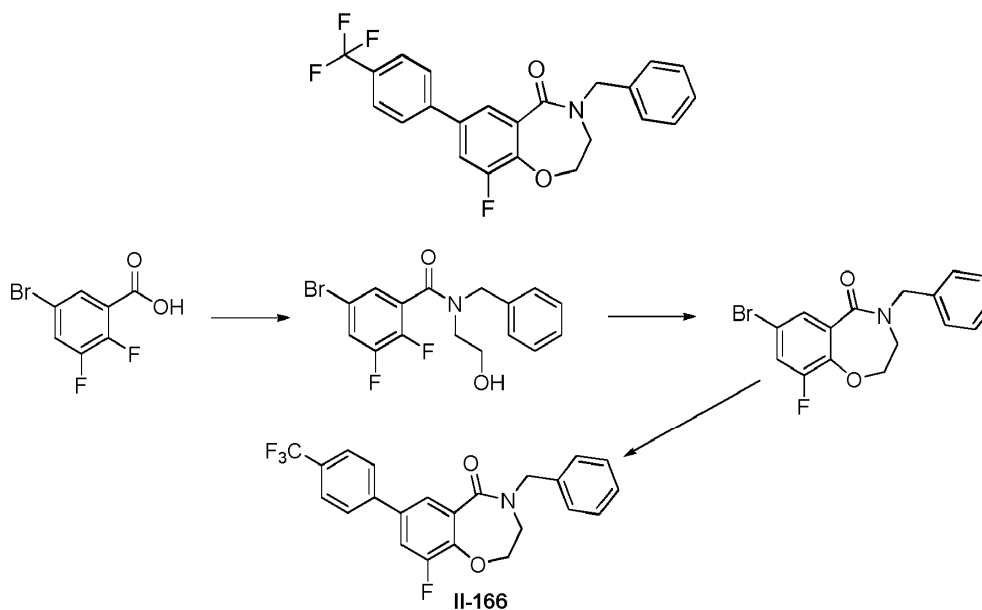
Ejemplo 735 **7-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-159)**10 El **Compuesto 11-159** se preparó de acuerdo con el ejemplo 22 usando 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. MS observado para $C_{22}H_{18}F_2N_2O_3$ como $(M+H)^+$ 397,22.**Ejemplo 74**15 **4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-162)**20 El **Compuesto 11-162** se preparó de acuerdo con el ejemplo 22 usando ácido 2,3,4-trifluorofenilborónico. MS observado para $C_{20}H_{14}F_3N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 386,14.**Ejemplo 75**25 **7-(3,4-difluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-163)**30 El **Compuesto 11-163** se preparó de acuerdo con el ejemplo 22 usando ácido 3,4-difluorofenilborónico. MS observado para $C_{20}H_{15}F_2N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 368,15.**Ejemplo 76**35 **4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-165)**



El **Compuesto 11-165** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 432,1, CDCl₃:7,80 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 11,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,29-7,20 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

Ejemplo 77

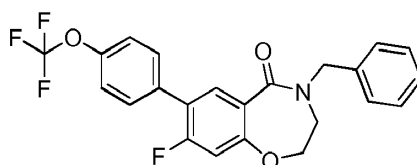
10 **4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-166)**



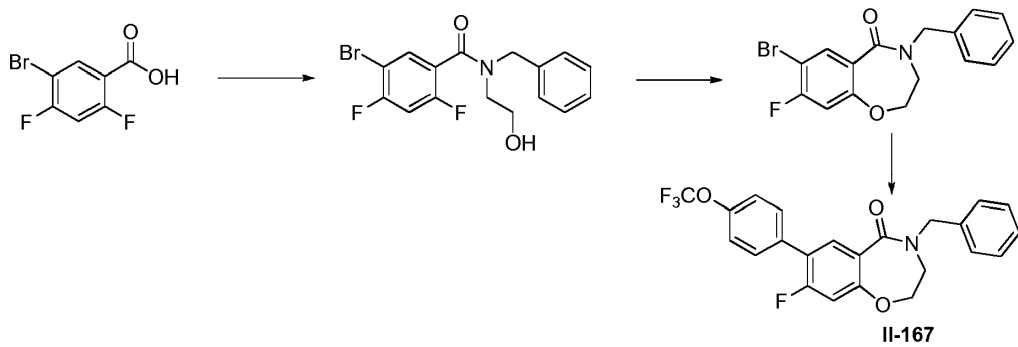
15 El **Compuesto 11-166** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 416,1, CDCl₃:7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,42 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 10,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

20 Ejemplo 78

4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-167)



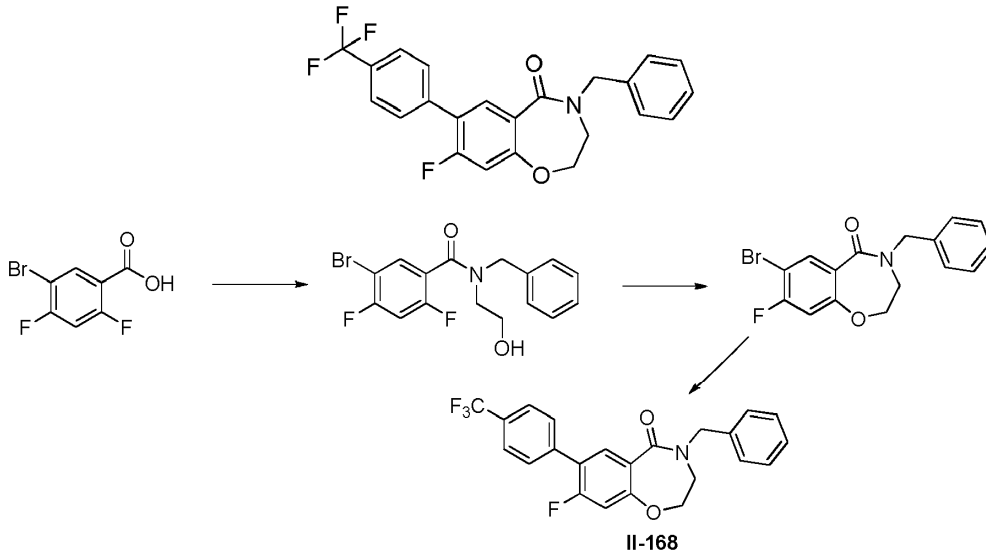
25



El **Compuesto 11-167** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 432,1, CDCl₃:8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 2h), 7,40 - 7,32 (m, 5H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,24 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 79

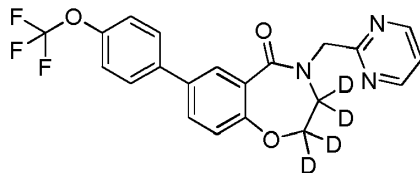
10 **4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-168)**



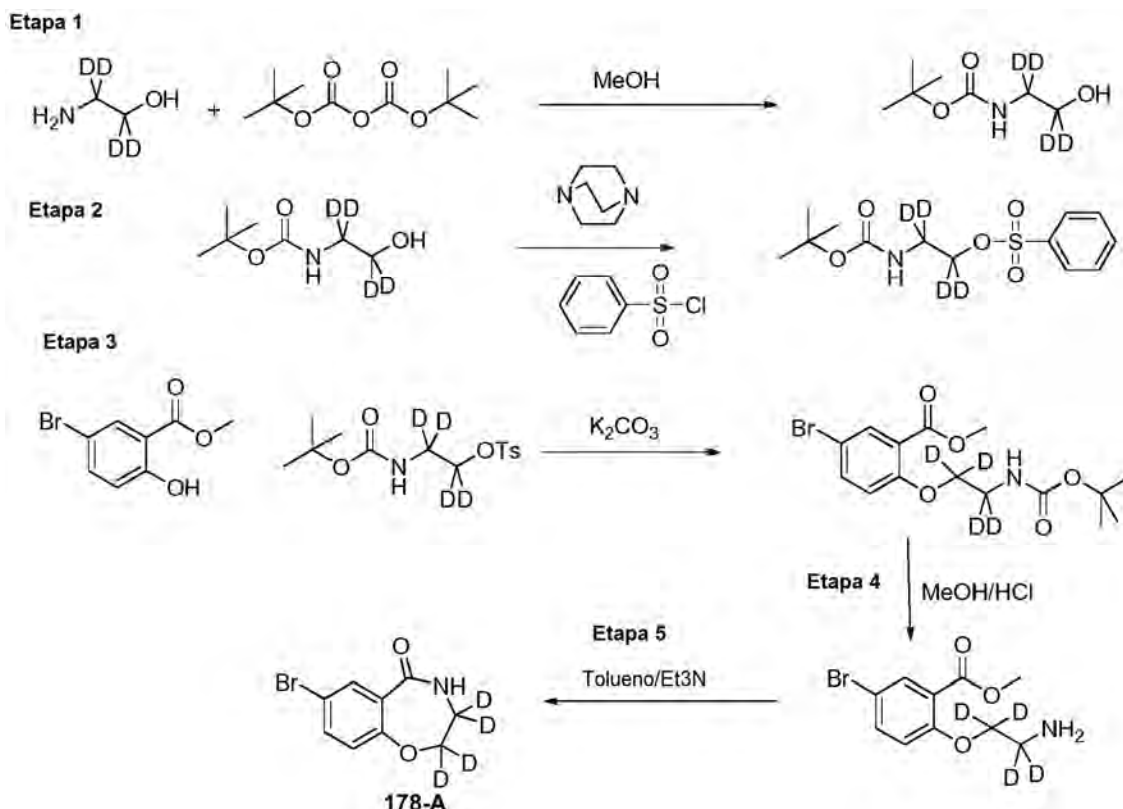
15 El **Compuesto 11-168** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 416,1, CDCl₃:8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 4H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 6,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,26 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

20 **Ejemplo 80**

2,2,3,3-tetradeutero-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-174)



25



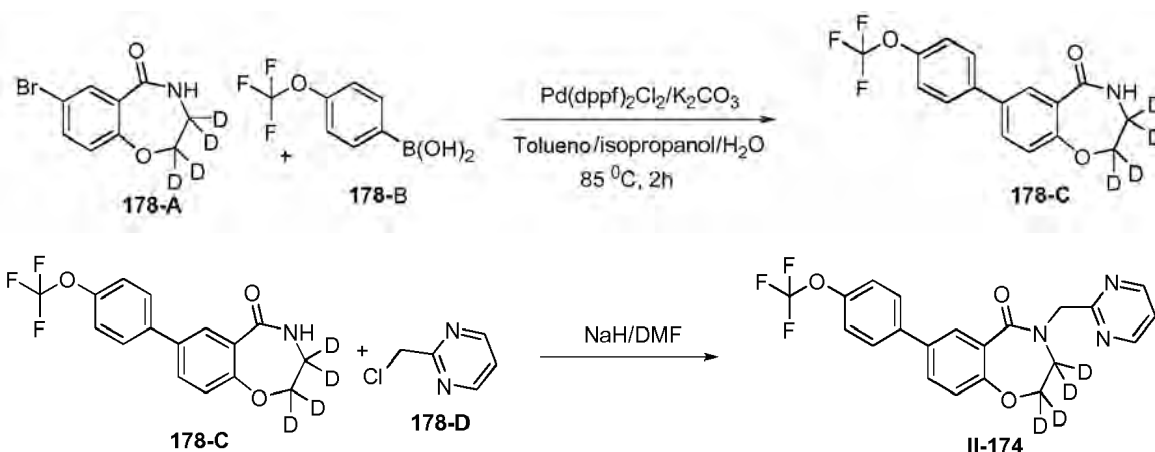
Etapa 1: A una solución de 2-aminoetanol (2,0 g, 30 mmol) en metanol (50 ml) a 0 °C se le añadió lentamente Boc₂O (6,0 g, 27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción para retirar metanol, el residuo se disolvió en acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener el amino etanol Boc-prottegido (5,0 g) y se usó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 2: A una solución de DABCO (5 g, 45 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió N-Boc-2-aminoetanol (5 g, 30 mmol) en tolueno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente cloruro de bencenosulfonilo (5,8 g, 33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se ajustó el pH de la mezcla a 2~3 añadiendo HCl 6 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, bicarbonato sódico, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener un producto oleoso (6,0 g, rendimiento del 70 % de dos etapas) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: A una solución de aminoetanol protegido (6 g, 19,5 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (3 g, 13 mmol) seguido de carbonato potásico (3,58 g, 26 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se trató con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró para dar un producto oleoso (4 g, 81 %) y se usó en la siguiente etapa.

Etapa 4: Al producto oleoso anterior en metanol (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl en metanol (2 ml en 10 ml) y se calentó a 70 °C durante 2 h. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se trató con éter, y el precipitado se filtró. El producto obtenido (2,5 g, 85 %) se usó para la etapa de ciclación.

Etapa 5: Al producto anterior (2,5 g, 9 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió trietilamina (4 ml, 36 mmol) y se calentó a 105 °C durante 48 h, hasta que el análisis por LC-MS no mostró material de partida. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno, y la capa orgánica se separó. A la capa orgánica se le añadió agua y se trató con HCl 6 N, para ajustar el pH a 2. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se trató con diclorometano y hexano y se filtró el producto **178-A** (2,0 g, rendimiento del 90 %).



Suzuki: Al bromuro **178-A** (2 g, 8,16 mmol, 1 equiv.), ácido borónico **178-B** (2,5 g, 12,2 mmol, 1,5 equiv.) y carbonato potásico (3,4 g, 24,48 mol, 3 equiv.) en un matraz de fondo redondo, se le añadió el disolvente (60 ml, tolueno/isopropano/agua:2/1/1) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. A la solución anterior se le añadió el catalizador de paladio Pd(dppf)Cl₂ (142 mg, 0,16 mmol, 0,02 equiv.) y se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó la capa orgánica y se filtró la capa orgánica a través de un lecho de celite y gel de sílice y se concentró. La purificación en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como eluyente proporcionó **178-C** (2 g, rendimiento del 75 %).

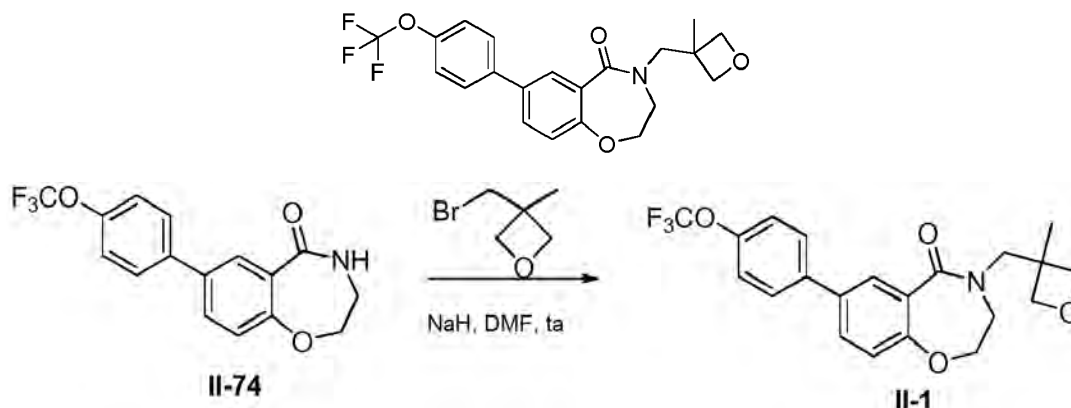
Alquilación: A una solución de **178-C** (2 g, 6,12 mmol, 1 equiv.) clorometil pirimidina **178-D** (1,5 g, 9,17 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (10 ml) se le añadió lentamente NaH (dispersión al 60 % en aceite) (600 mg, 25 mmol, 4 equiv.) a temperatura ambiente (ligeramente exotérmica) y se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con algunas gotas de HCl, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se trató con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La purificación en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como eluyente proporcionó el **Compuesto 11-174** (1,8 g, rendimiento del 70 %). Masa (M+H)⁺ 420,1, CDCl₃:8,65 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H).

Ejemplo 81

4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]

oxazepin-5(2H)-ona

(Compuesto II-1)



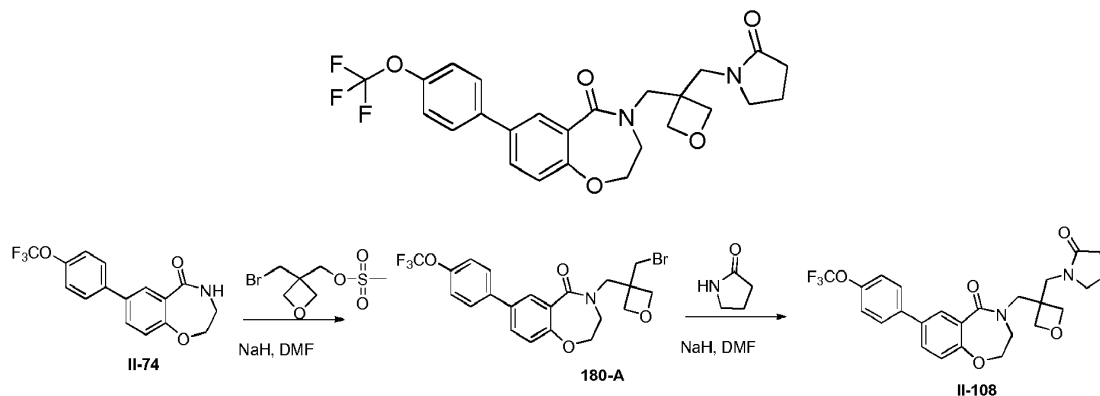
Se preparó 4-((3-Metiloxetan-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona de acuerdo con el Ejemplo 22 usando 3-(bromometil)-3-metiloxetano.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) 1,305 (s, 3H), 3,618-3,643 (m, 2H), 3,750 (s, 2H), 4,183-4,198 (d, 2H, J = 6 Hz), 4,346-4,322 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,563-4,577 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,109-7,131 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,413-7,433 (s, 2H, J = 8 Hz), 7,752-7,786 (m, 3H), 7,878-7,883 (d, 1H, J = 2 Hz), MS m/z 407,1 (M⁺).

Ejemplo 82

4-((3-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)oxetan-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-108)

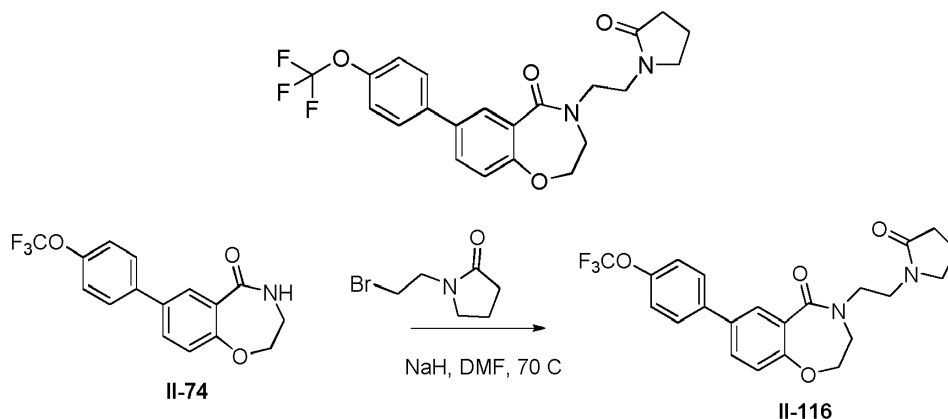
5



10 El **Compuesto 180-A** y el **Compuesto 11-108** se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 25 usando metanosulfonato de (3-(bromometil)oxetan-3-il)metilo.

Ejemplo 83

15 **4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-116)**



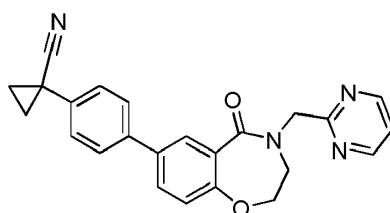
20

El **Compuesto 11-116** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 22 usando 1-(2-bromoetil)pirrolidin-2-ona.

Ejemplo 84

25

1-(4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto 11-109)



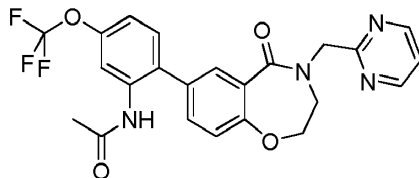
30

El **Compuesto 11-109** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 85

N-(2-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (Compuesto 11-111)

5



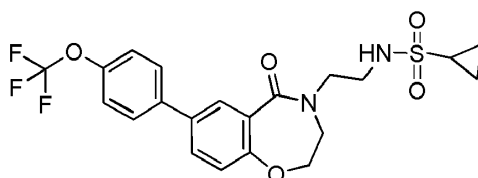
El **Compuesto 11-111** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

10

Ejemplo 86

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)ciclopropanosulfonamida (Compuesto 11-179)

15



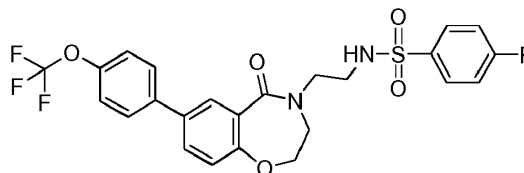
El **Compuesto 11-179** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 471,1 (M⁺).

20

Ejemplo 87

4-fluoro-N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)benzenosulfonamida (Compuesto 11-181)

25



181)

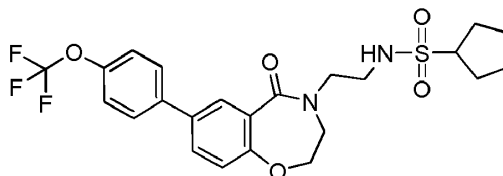
El **Compuesto 11-181** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 525,1 (M⁺).

30

Ejemplo 88

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)ciclopentanosulfonamida (Compuesto 11-183)

35



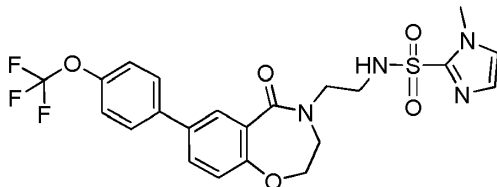
El **Compuesto 11-183** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 499,1 (M⁺).

40

Ejemplo 89

1-metil-N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)-1H-imidazol-2-sulfonamida (Compuesto 11-184)

5



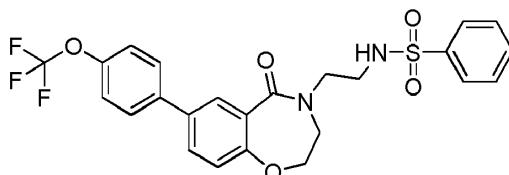
El **Compuesto 11-184** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 511,1 (M⁺).

10

Ejemplo 90

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)bencenosulfonamida (Compuesto 11-177)

15



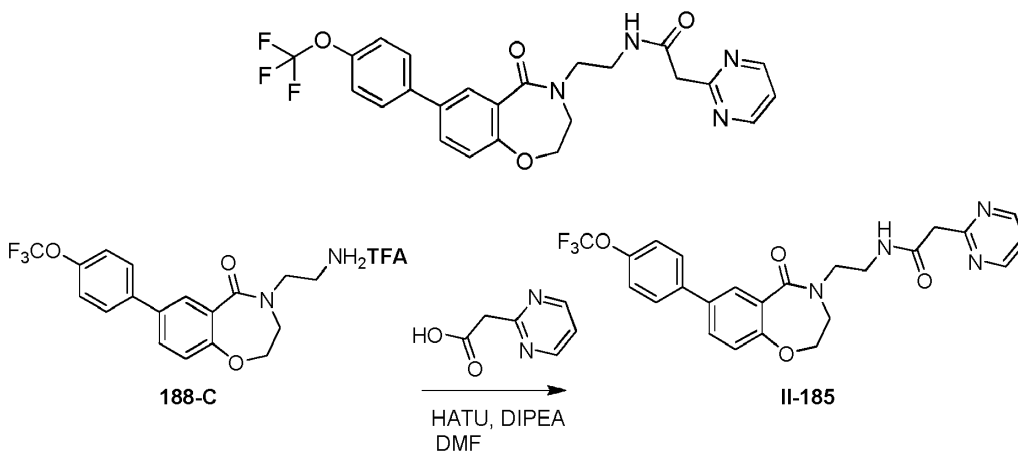
El **Compuesto 11-177** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 507,1 (M⁺).

20

Ejemplo 91

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)-2-(pirimidin-2-il)acetamida (Compuesto 11-185)

25

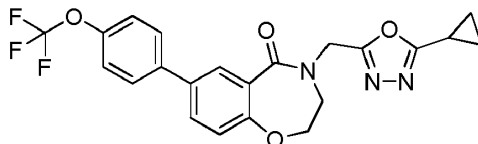


30 Se disolvió **188-C** (0,054 mmol) en DMF (3 ml) seguido de la adición de HATU y DIPEA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se añadió agua y se extrajo con diclorometano. El producto orgánico se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Compuesto 11-185**.

Ejemplo 92

4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4] oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-68)

5

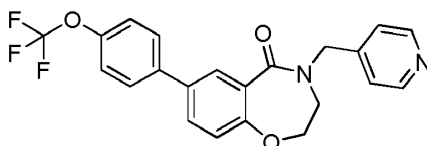


El **Compuesto 11-68** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 446,1 (M+H).

10

Ejemplo 93

4-(piridin-4-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-67)

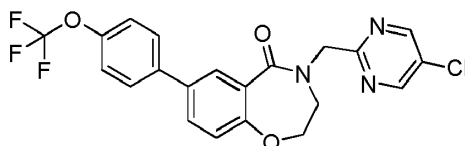


15

El **Compuesto 11-67** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 415,1 (M+H).

Ejemplo 94

4-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-65)

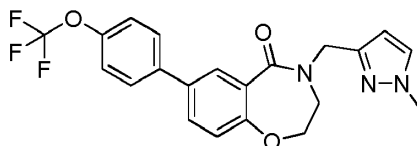


25

El **Compuesto 11-65** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 450,0 (M+H).

Ejemplo 95

4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-64)



35

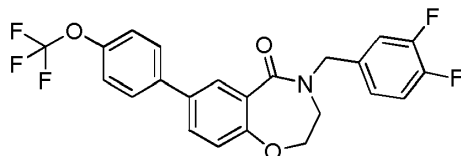
El **Compuesto 11-64** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 418,1 (M+H).

40

Ejemplo 96

4-(3,4-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-45)

5



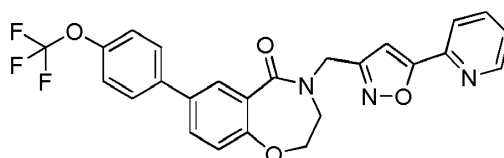
El **Compuesto 11-45** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 450,1 (M+H).

10

Ejemplo 97

4-((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-41)

15



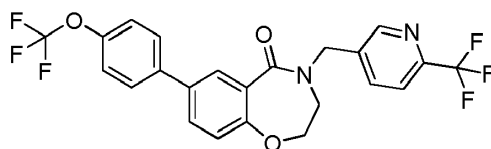
El **Compuesto 11-41** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 482,1 (M+H).

20

Ejemplo 98

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-16)

25



El **Compuesto 11-16** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 483,1 (M+H).

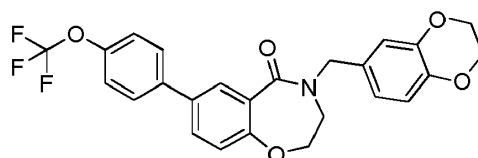
30

El **Compuesto 11-6** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 388,1 (M+H).

Ejemplo 99

4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-5)

35

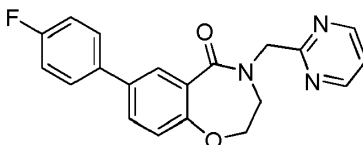


40

El **Compuesto 11-5** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 472,1 (M+H).

Ejemplo 100

7-(4-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-104)

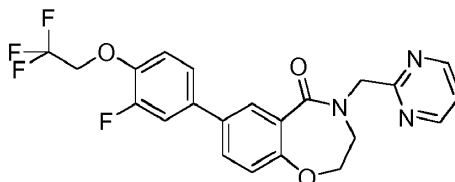


5

El **Compuesto 11-104** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 350,1 (M+H).

10 Ejemplo 101

7-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-106)

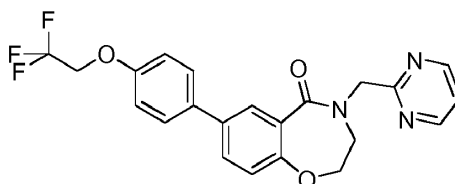


15

El **Compuesto 11-106** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 448,1 (M+H).

20 Ejemplo 102

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-107)

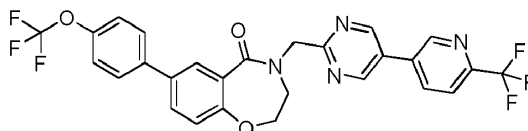


25

El **Compuesto 11-107** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 430,1 (M+H).

30 Ejemplo 103

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-115)



35

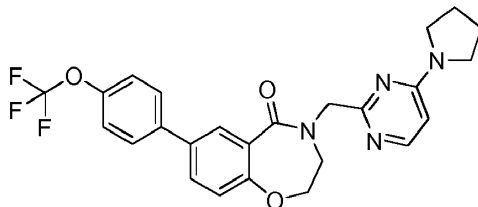
El **Compuesto 11-115** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 561,1 (M+H).

40

Ejemplo 104

4-((4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-125)

5



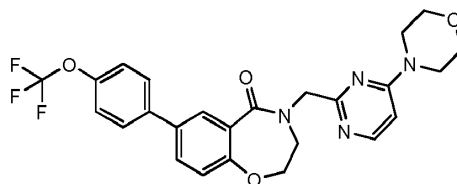
El **Compuesto 11-125** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 485,1 (M+H).

10

Ejemplo 105

4-((4-morfolinopirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-133)

15



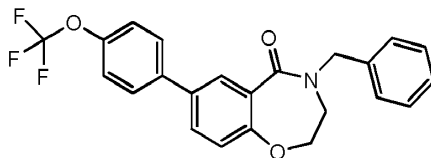
El **Compuesto 11-133** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 501,1 (M+H).

20

Ejemplo 106

4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-134)

25



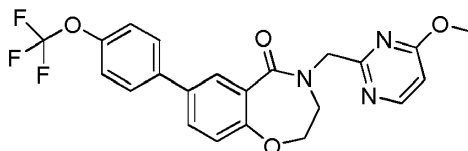
El **Compuesto 11-134** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,01 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 7H), 7,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,85 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,60 (t, 2H, J = 5,4 Hz); MS *m/z* 414,1 (M+H).

30

Ejemplo 107

4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-137)

35



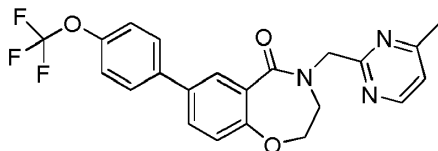
El **Compuesto 11-137** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,41 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,97 (s, 2H), 4,58 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,84 (t, 2H, J = 5,2 Hz); MS *m/z* 446,1 (M+H).

40

Ejemplo 108

4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-138)

5



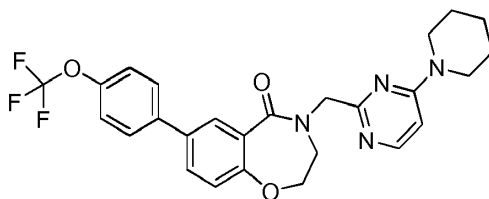
El **Compuesto 11-138** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,59 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,03 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,83 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 2,53 (s, 3H); MS m/z 430,1 (M+H).

10

Ejemplo 109

4-((4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepm-5(2H)-ona
(Compuesto 11-139)

15



El **Compuesto 11-139** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,10 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,91 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,01 (a, 2H), 3,88 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,73 (a, 2H), 1,59-1,73 (m, 6H); MS m/z 499,2 (M+H).

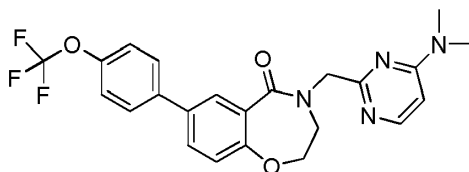
20

25

Ejemplo 110

4-((4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-140)

30



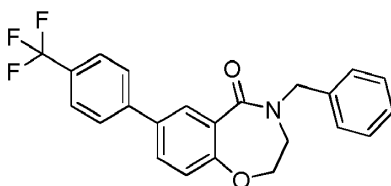
El **Compuesto 11-140** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,14 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,4$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,93 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,90 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,30 (s, 6H); MS m/z 459,1 (M+H).

35

Ejemplo 111

4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-141)

40



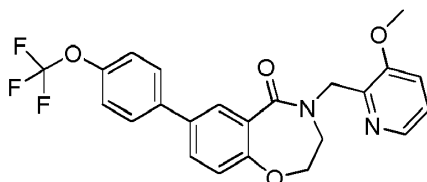
El **Compuesto 11-141** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,08 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,79-7,84 (m, 3H), 7,74 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,86 (s, 2H), 4,26 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,60 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 398,1 (M+H).

5

Ejemplo 112

4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-143)

10



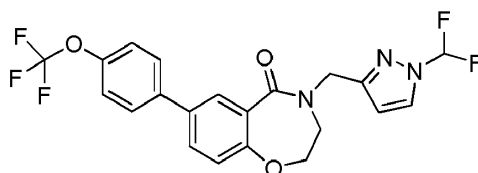
El **Compuesto 11-143** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,23 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,68-7,71 (m, 3H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,03 (s, 2H), 4,45 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,05 (s, 3H), 3,82 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 445,1 (M+H).

15

Ejemplo 113

4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-147)

20



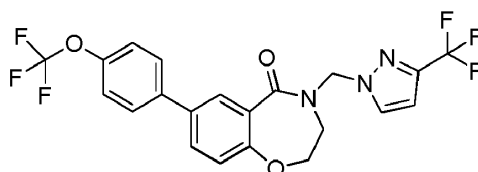
El **Compuesto 11-147** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,01 (dd, 2H, $J = 9,4, 2,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,54 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,88 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,69 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 454,0 (M+H).

25

Ejemplo 114

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-148)

30



35

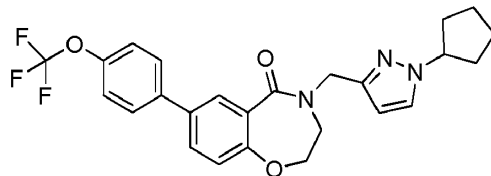
El **Compuesto 11-148** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 494,0 (M+Na).

40

Ejemplo 115

4-((1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-152)

5



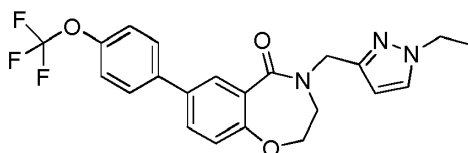
El **Compuesto 11-152** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 472,1 (M+H).

10

Ejemplo 116

4-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-153)

15



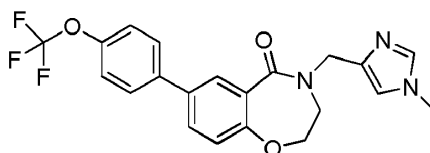
El **Compuesto 11-153** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,99 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,71-7,76 (m, 3H), 7,61 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,12 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,31 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 4,82 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz), 4,17 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,64 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,45 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz); MS *m/z* 432,1 (M+H).

20

Ejemplo 117

4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-154)

25



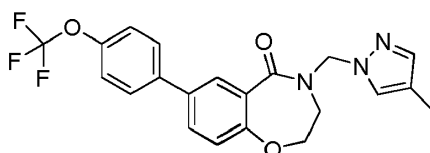
El **Compuesto 11-154** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS *m/z* 418,1 (M+H).

30

Ejemplo 118

4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-155)

35



El **Compuesto 11-155** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,98 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,76 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,6 Hz), 7,71 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,11 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,83 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz), 3,76 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz), 2,09 (s, 3H); MS *m/z* 418,1 (M+H).

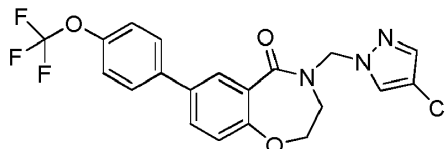
40

45

Ejemplo 119

4-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-156)

5

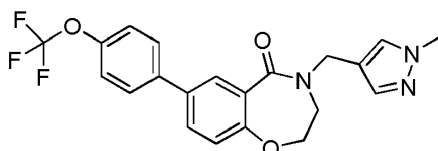


El **Compuesto 11-156** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,99 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,91 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,4$, 2,4 Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,85 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,81 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 438,0 (M+H).

10

Ejemplo 120

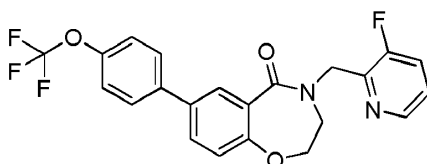
15 4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-160)



20 El **Compuesto 11-160** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,98 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,67-7,76 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,69 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,87 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 418,1 (M+H).

Ejemplo 121

25 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-164)



30

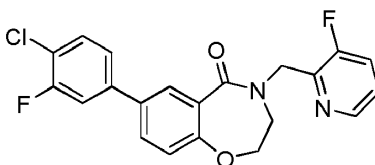
El **Compuesto 11-164** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,37 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,0$, 2,4 Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,45 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 433,1 (M+H).

35

Ejemplo 122

40 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-169)

40



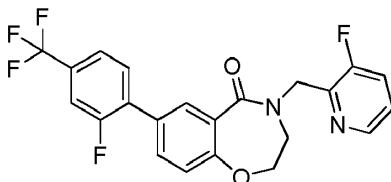
El **Compuesto 11-169** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,35 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,46 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 401,1 (M+H).

45

Ejemplo 123

7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-170)

5

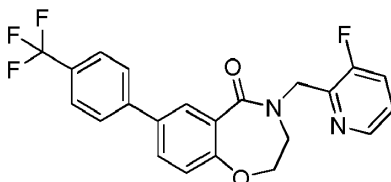


El **Compuesto 11-170** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,37 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,99 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,49 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,80 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 435,1 (M+H).

10

Ejemplo 124

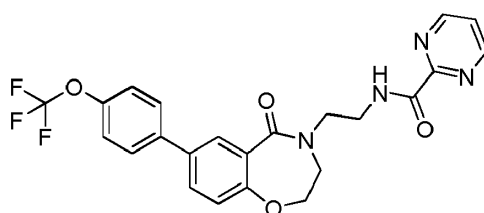
15 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-176)



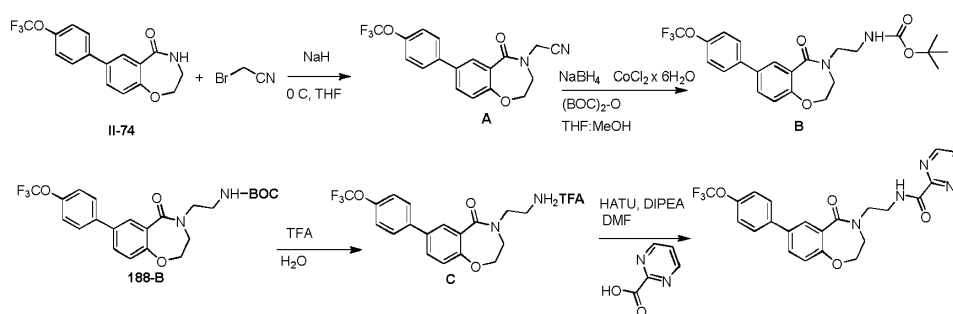
20 El **Compuesto 11-176** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,36 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 8,06 (s, 1H), 7,71-7,81 (m, 3H), 7,72 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,60 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,06 (s, 2H), 4,46 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 417,1 (M+H).

Ejemplo 125

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)pirimidin-2-carboxamida (Compuesto 11-192)



30

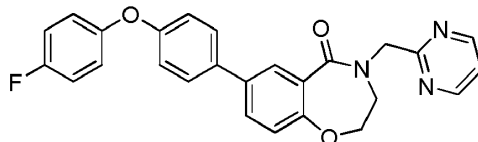


35 El **Compuesto 11-192** se preparó de acuerdo con los Ejemplos 188 y 195 desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z 473,1 (M $^+$).

Ejemplo 126

7-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-193)

5

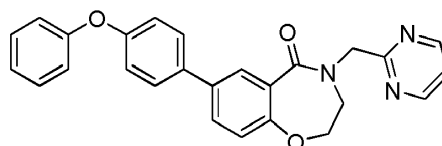


El **Compuesto 11-193** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,77 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,61 (dd, 2H, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,02-7,14 (m, 7H), 5,07 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,82 (t, 2H, J = 5,0 Hz); MS m/z 442,1 (M+H).

10

Ejemplo 127

15 7-(4-fenoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-194)



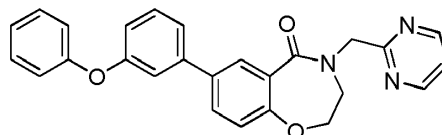
El **Compuesto 11-194** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,77 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,61 (dd, 2H, J = 6,8, 2,4 Hz), 7,35-7,39 (m, 3H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,82 (t, 2H, J = 5,0 Hz); MS m/z 424,1 (M+H).

20

Ejemplo 128

25

7-(3-fenoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-195)

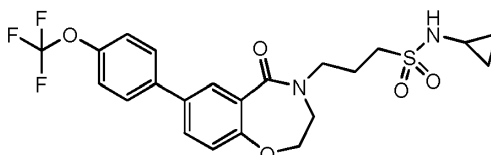


30

El **Compuesto 11-195** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,76 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 8,2, 2,6 Hz), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,23 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 2H), 6,93-6,96 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,81 (t, 2H, J = 5,2 Hz); MS m/z 424,1 (M+H).

Ejemplo 129

N-ciclopropil-3-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)propano-1-sulfonamida (Compuesto 11-190)

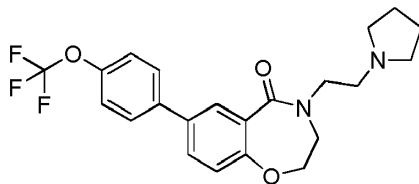


40

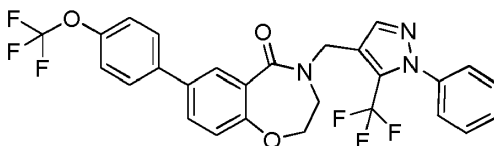
El **Compuesto 11-190** se preparó de acuerdo con los Ejemplos desvelados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. MS m/z : 485 (MH⁺)

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

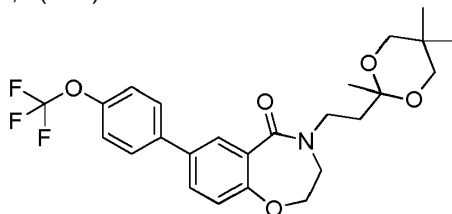
4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-3) MS m/z 421,1 (M+H)



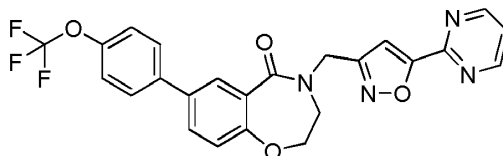
5 4-((1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-32) MS m/z 548,1 (M+H)



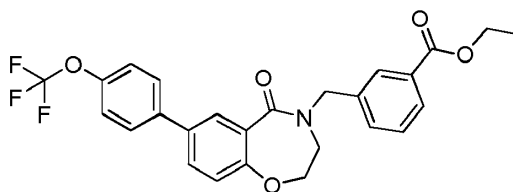
10 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-35) m/z: 480,1 (MH⁺)



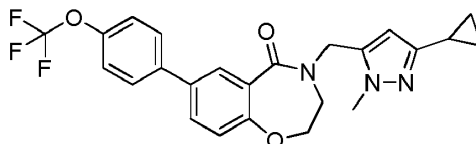
15 4-((5-(pirimidin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-40) MS m/z 483,1 (M+H)



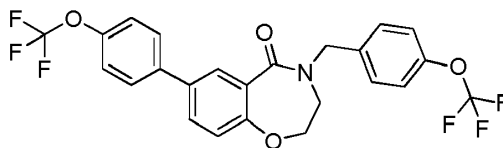
20 3-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)benzoato de etilo (Compuesto 11-43) m/z: 486,1 (MH⁺)



25 4-((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-53) MS m/z 458,1 (M+H)

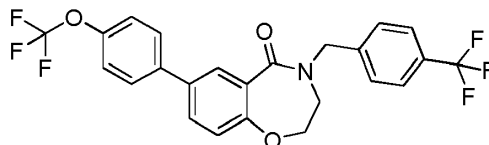


4-(4-(trifluorometoxi)bencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-55) MS m/z 498,1 (M+H)



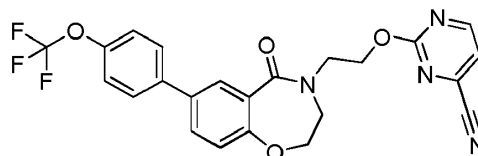
5

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-56) MS m/z 482,1 (M+H)



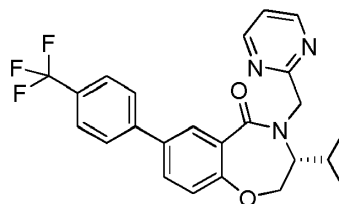
10

2-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etoxi)pirimidin-4-carbonitrilo (Compuesto 11-66) MS m/z 471,1 (M+H)



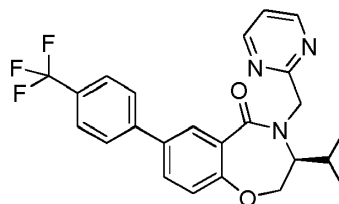
15

(R)-3-isopropil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-78) MS m/z : 442 (MH⁺)



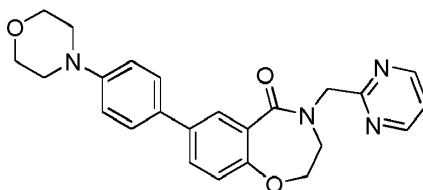
20

(S)-3-isopropil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto 11-79) MS m/z : 442 (MH⁺)



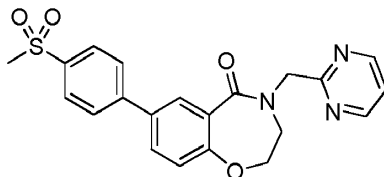
25

7-(4-morfolinofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-90)
 m/z : 417,2 (MH⁺)

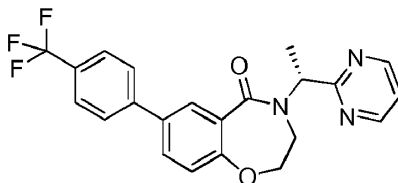


30

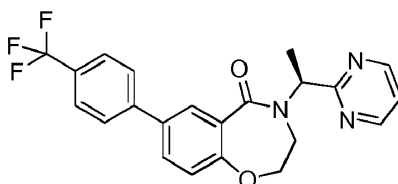
7-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-93) m/z : 410,0 (MH^+)



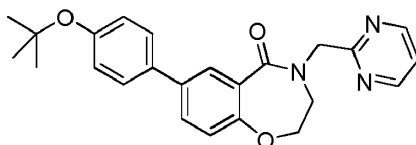
5 (R)-4-(1-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-95) m/z : 414 (MH^+)



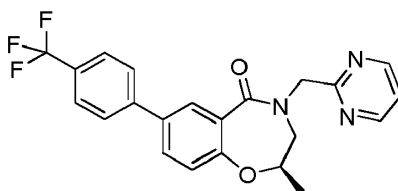
10 (S)-4-(1-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-96) m/z : 414 (MH^+)



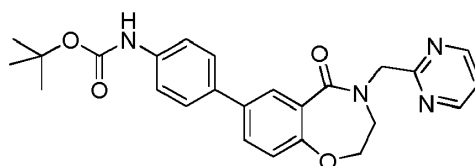
15 7-(4-terc-butoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-99) m/z : 404,5 (MH^+)



20 (R)-2-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-100) m/z : 414 (MH^+)

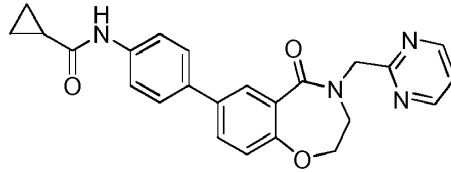


25 4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenilcarbamato de terc-butilo (Compuesto 11-103) m/z : 447,1 (MH^+)

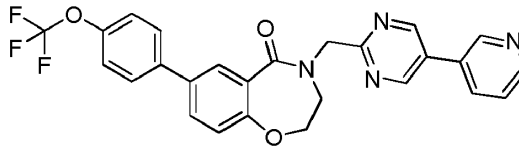


30

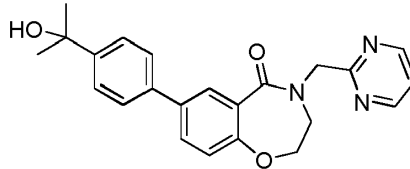
N-(4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenil)ciclopropanocarboxamida (Compuesto 11-112) m/z : 415,2 (MH⁺)



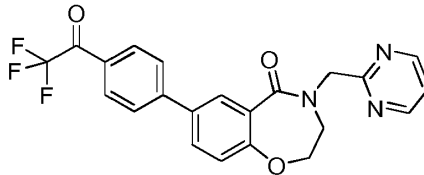
5 **4-((5-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-114) MS m/z 493,1 (M+H)**



10 **7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-118) m/z : 390,2 (MH⁺)**

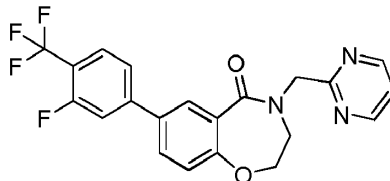


15 **4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-121) m/z : 428,2 (MH⁺)**

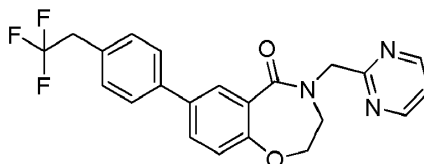


4

20 **7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-136) m/z : 418,1 (MH⁺)**

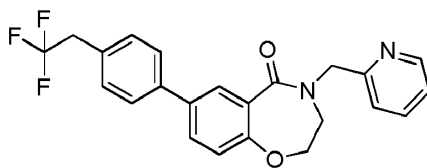


25 **4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-150) m/z : 459,2 (MH⁺)**



30

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto 11-151) *m/z*: 458,2 (MH⁺)



5

Ejemplo 130

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

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

10

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

Ejemplo 131

15 Se prepara una Fórmula de comprimido usando los ingredientes a continuación:

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

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos.

Ejemplo 132

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

Ingrediente	% en peso
Principio Activo	5
Lactosa	95

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

Ejemplo 133

Se preparan comprimidos, conteniendo cada uno 30 mg de principio activo, como se indica a continuación:

30

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio 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
Almidón de carboximetil sódico	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

35

El principio activo, almidón y celulosa se pasan a través de un tamiz US n.º de malla 20 U.S. y se mezclan vigorosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que después se pasan a través de un tamiz U.S. de malla 16. Los gránulos producidos de este modo se secan de 50 °C a 60 °C y se pasan a través de un tamiz U.S. de malla 16. Después, se añaden el almidón de carboximetil sódico, estearato de magnesio y talco, pasados previamente a través de un tamiz U.S. de malla n.º 30 a los gránulos que, después de la mezcla, se comprimen en una máquina para comprimidos para producir comprimidos con peso cada uno de 120 mg.

Ejemplo 134

Se fabrican supositorios, conteniendo cada uno 25 mg de principio activo, como se indica a continuación:

Ingrediente	Cantidad
Principio Activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000 mg

5

El principio activo se pasa a través de un tamiz U.S. de malla n.º 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. Después, la mezcla se vierte en un molde de supositorios de capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

10 Ejemplo 135

Se fabrican suspensiones, conteniendo cada una 50 mg de principio activo por 5,0 ml de dosis, como se indica a continuación:

Ingrediente	Cantidad
Principio Activo	50,0 mg
Goma xantano	4,0 mg
Carboximetil celulosa sódica (11 %)	
Celulosa microcristalina (89 %)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 g
Benzoato sódico	10,0 mg
Saporífero y colorante	q.v.
Agua purificada	5,0 ml

15 El principio activo, sacarosa y goma xantano se mezclan, se pasan a través de un tamiz U.S. de malla n.º 10 y después se mezclan con una solución hecha previamente de la celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica en agua. El benzoato sódico, el saporífero y el colorante se diluyen con algo de agua y se añaden con agitación. Después, se añade agua suficiente para producir el volumen requerido.

20 Ejemplo 136

Puede prepararse una formulación subcutánea como se indica a continuación:

Ingrediente	Cantidad
Principio Activo	5,0 mg
Aceite de maíz	1,0 ml

25 Ejemplo 137

Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

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

30 Ejemplo 138

Se prepara una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

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

35

Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan a 60 °C con agitación. Después, se añade una cantidad suficiente de agua a 60 °C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade agua en c.s. hasta 100 g.

5 Ejemplo 139

Composición de liberación sostenida

Ingrediente	% de Intervalo de peso
Principio 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

- 10 Las formulaciones de liberación sostenida de esta divulgación se preparan como se indica a continuación: el compuesto y el aglutinante dependiente del pH y cualquiera de los excipientes opcionales se mezclan íntimamente (mezcla en seco). A continuación, la mezcla mezclada en seco se granula en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se pulveriza en el polvo mezclado. El granulado se seca, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio), y se comprime en comprimidos. Las soluciones acuosas preferidas de bases fuertes son soluciones de hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico o potásico, preferentemente hidróxido sódico, en agua (que contiene opcionalmente hasta un 25 % de solventes miscibles en agua, tales como alcoholes inferiores).

- 20 Los comprimidos resultantes se pueden recubrir con un agente formador de película opcional, para su identificación, con fines de enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad de deglución. El agente formador de película estará presente normalmente en una cantidad que varía del 2 % y el 4 % del peso de comprimido. Los agentes formadores de película adecuados se conocen bien en la técnica, e incluyen hidroxipropil, metilcelulosa, copolímeros catiónicos de metacrilato (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de metil-butilo - Eudragit® E - Röhm. Pharma) y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes complementarios.

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

- 35 Con el fin de influir en la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el cual el polvo que contiene el compuesto se mezcla en húmedo. Preferiblemente, el tiempo total de mezclado del polvo, es decir, el tiempo durante el cual estará expuesto a la solución de hidróxido de sodio, 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 un secado a aproximadamente 60 °C.

Ejemplo 140

- 40 El ensayo de actividad se realiza en los Ejemplos a continuación utilizando métodos descritos en el presente documento y aquellos bien conocidos en la técnica.

Ensayos de exploración de la corriente de sodio

- 45 Los ensayos de corriente de sodio tardía (INa tardía) y de corriente de sodio pico (INa pico) se realizaron en una plataforma electrofisiológica automatizada, QPatch 16X (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca), que utiliza la técnica de pinzamiento zonal de célula completa para medir corrientes a través de la membrana celular de hasta 16 células al mismo tiempo. El ensayo utiliza una línea celular HEK293 (riñón embrionario humano) que expresa de forma heteróloga el canal de sodio cardíaco humano de tipo silvestre, hNa_v1.5, adquirida de Millipore (Billerica, MA).
- 50 No se coexpresaron subunidades beta con las subunidades alfa del canal de Na. Las células se mantienen con procedimientos convencionales de cultivo de tejidos y la expresión estable del canal se mantiene con 400 µg/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, EUA) a 37 °C para asegurar que el 80-90 % de las células son individuales y no son parte de un grupo celular. Los experimentos se llevan a cabo a 23-25 °C.

- 55 Para los ensayos de la INa tardía e INa pico, la compensación de la resistencia en serie se ajusta al 100 % y la compensación de la resistencia en serie y de célula completa se realiza automáticamente. Las corrientes se digitalizan a 25 kHz y se filtran a bajo paso a 12 kHz y 10 kHz para los ensayos de la INa tardía y pico, respectivamente. Las corrientes a través de los canales de sodio abiertos se registran de forma automática y se

almacenan en la base de datos Sophion Bioscience Oracle (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza utilizando el ensayo y el programa informático de base de datos QPatch y los datos se recopilan en Excel.

- 5 Las soluciones madre de los compuestos las prepara de forma rutinaria el Gilead Sample Bank en viales plásticos a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se preparan en etanol al 100 %. Las soluciones madre se tratan con ultrasonido según sea necesario. La solución extracelular para la exploración de la I_{Na} tardía consta de: NaCl 140 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 0,75 mM y HEPES 5 mM con el pH ajustado a 7,4 utilizando NaOH. La solución intracelular utilizada para perfundir el interior de las células para los ensayos de la I_{Na} tardía e I_{Na} pico contiene: CsF 120 mM, CsCl 20 mM, EGTA 5 mM, HEPES 5 mM y el pH se ajusta a 7,4 con CsOH. Los compuestos se diluyen en solución extracelular hasta 1 μ M en viales de vidrio y después se transfieren a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células. La solución extracelular de Na 0 mM (0Na-ECF) utilizada al final de cada experimento para los ensayos de la I_{Na} tardía e I_{Na} pico para medir la corriente inicial contiene: N-metil-D-glucamina 140 mM; KCl 4 mM; $CaCl_2$ 1,8 mM; $MgCl_2$ 0,75 mM; HEPES 5 mM y el pH se ajustó a 7,4 con HCl.

Ensayo de exploración de la I_{Na} tardía:

- 20 Para el ensayo de la I_{Na} tardía, los canales de sodio se activaron cada 10 segundos (0,1 Hz) despolarizando la membrana celular a -20 mV durante 250 milisegundos (ms) a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV. En respuesta a un paso de voltaje de -20 mV, las corrientes de sodio típicas de hNa_v 1.5 se activan rápidamente hasta una corriente negativa pico y después se inactivan de forma casi completa al cabo de 3-4 ms.

- 25 Los compuestos se analizaron para determinar su capacidad de bloqueo de la corriente de sodio tardía. La I_{Na} tardía se generó añadiendo teflutrina (piretroide) 10 μ M a la solución extracelular mientras se registran las corrientes de Na. Para confirmar el bloqueo de la I_{Na} tardía observado utilizando el método de exploración automatizado, se utilizaron un segundo potenciador de la I_{Na} tardía (ATX-II) y el método de pinzamiento zonal manual. ATX-II y la teflutrina ocupan distintos sitios de unión no solapantes y modifican la función del canal de Na^+ de manera distinta para aumentar la I_{Na} tardía. Se ha encontrado que los compuestos analizados en general inhiben la I_{Na} tardía potenciada provocada por cualquiera de los potenciadores de la I_{Na} tardía. Para los fines de la exploración, la I_{Na} tardía se define como la corriente principal entre 225 ms y 250 ms después del paso a -20 mV para activar los canales de Na. Después de establecer la configuración del registro de célula completa, se añade el activador de la I_{Na} tardía a cada pocillo 4 veces a lo largo de un periodo de 16-17 minutos de manera que el componente tardío de la corriente de Na alcance un valor estable. Después se añadieron los componentes (normalmente a 1 μ M) en presencia del activador de la I_{Na} tardía, con 3 adiciones a lo largo del transcurso de 7 u 8 minutos. Las mediciones se hicieron al final de la exposición a la tercera adición del componente y los valores se normalizaron con respecto al nivel de corriente cuando se retiró todo el Na^+ de la solución extracelular después de dos adiciones de 0Na-ECF.

- 40 Los resultados se comunican como bloqueo porcentual de la I_{Na} tardía. Cuando se analizaron en el ensayo con teflutrina 10 μ M activando la I_{Na} tardía divulgado anteriormente, los Compuestos II-105, por ejemplo, inhibieron (o redujeron) la corriente de sodio tardía en el 45 % (véase la Tabla 1 para datos adicionales de los compuestos). La inhibición de I_{Na} tardía de la isoforma cardíaca hNa_v 1.5 apoya el uso de los compuestos de la presente divulgación para tratar las arritmias auriculares, arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina inducida por ejercicio, cardiopatía congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente.

Ensayo de exploración de la I_{Na} pico:

- 50 También se evaluó el efecto de los compuestos en otros varios ensayos, incluyendo su efecto sobre la I_{Na} pico. La buena separación entre las concentraciones del compuesto de prueba para reducir la I_{Na} tardía y pico es beneficiosa para permitir la separación del efecto deseado de reducir la disfunción eléctrica que induce la I_{Na} tardía y la mecánica del efecto no deseado de reducir la I_{Na} pico, que puede conducir al entecimiento o 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 I_{Na} pico. Dado que la I_{Na} pico en las células utilizadas en el presente documento puede ser muy grande, introduciendo aberraciones en el registro, la concentración de Na^+ en el baño se puede reducir hasta 20 mM y se puede añadir un catión no permeante para compensar el Na^+ que se retiró para mantener la osmolaridad y la fuerza iónica de la solución (véanse los detalles de la solución más adelante). El análisis de la I_{Na} pico en general necesita la corrección del informe antes de determinar el % de bloqueo de la corriente pico mediante el compuesto analizado.

- 65 Se desarrolló un ensayo de exploración de la I_{Na} pico distinto para permitir la evaluación del efecto de los compuestos sobre la I_{Na} pico a frecuencias de estimulación bajas y altas para identificar compuestos que sean altamente selectivos para el bloqueo de la I_{Na} tardía pero que no bloquean la I_{Na} pico. Se utilizó una frecuencia de estimulación baja de 0,1 Hz para determinar el efecto del compuesto de prueba cuando el canal pasa la mayoría del

tiempo en el estado de reposo (cerrado) y proporciona información acerca del Bloqueo Tónico (BT). Se utilizó una mayor frecuencia de estimulación (3 Hz) para medir el bloqueo del canal cuando pasaba más tiempo en los estados activado e inactivo y proporcionó una medida del Bloqueo Dependiente del Uso (BDU). El bloqueo dependiente del uso se refiere a la acumulación de bloqueo con la frecuencia aumentada de la activación del canal. El bloqueo de la INa pico cardíaca mediante los compuestos de la presente divulgación se aumenta con un aumento en la frecuencia de estimulación de 0,1 a 1-5 Hz (frecuencias encontradas en el corazón normal o durante taquicardia). Por lo tanto se espera que la reducción de la INa pico mediante los compuestos de la presente divulgación será más grande a altas frecuencias cardíacas, tales como las encontradas durante las taquiarritmias, que a una frecuencia cardíaca normal. En consecuencia, los compuestos de la presente divulgación pueden reducir la sobrecarga de Na⁺ y Ca²⁺ debida a la INa tardía y la actividad eléctrica anómala y la conducción eléctrica en el miocardio que es arritmica, en especial durante la isquemia.

El potencial de mantenimiento de -100 mV y la frecuencia de estimulación de 3 Hz se eligieron de modo que los compuestos de referencia tuvieran un efecto pequeño pero detectable en condiciones experimentales, permitiendo la comparación directa de los nuevos compuestos con los compuestos de referencia. La solución extracelular para la exploración de la INa pico consta de: NaCl 20 mM, N-metil-D glucamina 120 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 0,75 mM y HEPES 5 mM con el pH ajustado a 7,4 utilizando HCl. La solución intracelular utilizada para el ensayo de la INa pico es la misma que la descrita para el ensayo de la INa tardía (véase más arriba).

Para el ensayo de la INa pico, los canales de Na⁺ se activaron despolarizando 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 célula completa, los canales se estimularon para que se abran con la estimulación de baja frecuencia (0,1 Hz) durante 7 minutos, de modo que el registro se pueda controlar y el grado al que el registro se ha estabilizado se pueda evaluar. Después de este periodo de estabilización la frecuencia de estimulación se aumentó a 3 Hz durante 2 minutos y después se retornó a 0,1 Hz. Dado que la estimulación a 3 Hz provoca una pequeña disminución en la corriente pico incluso en ausencia del compuesto, este control interno se utilizó para cada célula, cuando no está presente el compuesto, para corregir los resultados de la estimulación a 3 Hz cuando el compuesto está presente. Después de la estimulación a 3 Hz en condiciones de control, se permite la recuperación de la célula durante 200 segundos antes de añadir el compuesto. El compuesto de prueba analizado a 1 o 3 μM (dependiendo del % de bloqueo de la INa tardía a 1 μM) se añadió 3 veces a intervalos de 60 segundos, mientras se estimulaban los canales para abrirse a 0,1 Hz para controlar la progresión del BT. Después de la tercera adición de compuesto, se impuso un periodo de espera de 320 segundos para permitir el equilibrio antes de que comenzara el segundo periodo de estimulación a 3 Hz. El BT se midió antes del segundo periodo de estimulación a 3 Hz. Se analizaron el BT y el BDU incorporando la corrección del informe para la INa pico y el BDU, como se calcula compensando el pequeño efecto dependiente del uso del protocolo de estimulación sobre la INa pico en ausencia del compuesto. El Compuesto II-105 presentó BT de la INa pico del 9 % y BDU de la INa pico del 11 %, medidos a 1 μM.

Los datos anteriores demuestran la selectividad del Compuesto II-105 para bloquear la INa tardía en comparación con la INa pico (el 45 % frente al 9 % para BT de la INa pico; y el 45 % frente al 11 % para BDU de la INa pico) y sugieren que el Compuesto II-105 debería mostrar efectos mínimos a nulos sobre la conducción a través del corazón (que es conducida mediante la INa pico) a concentraciones que bloquean de forma eficaz la INa tardía.

Ensayo de exploración de hERG:

También se analizó el efecto de los compuestos para bloquear el canal de K⁺ hERG. Una separación de por lo menos 3-5 veces, preferentemente una separación de 10 veces, de los valores de Cl₅₀ de los compuestos para inhibir la I_{Na} tardía (más potentes) y hERG (menos potente) indica que no es probable que un compuesto provoque la prolongación del QT y/o efectos proarrítmicos a las concentraciones necesarias para reducir la I_{Na} tardía.

Los compuestos se exploraron para analizar su capacidad en el bloqueo del canal de potasio hERG en AVIVA Biosciences (San Diego, CA, EUA). El canal hERG se expresa de forma heteróloga en la línea celular CHO (ovario de hámster chino). Las células se mantuvieron con procedimientos convencionales de cultivo de tejidos y la expresión estable del canal de mantuvo con G418 500 μg/ml en el medio de cultivo. Las células se recolectaron para el análisis con el pinzamiento zonal PatchXpress 7000A automatizado con Accumax (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) para aislar células individuales.

Se utilizaron las siguientes soluciones para los registros electrofisiológicos. La solución externa contenía: CaCl₂ 2 mM; MgCl₂ 2 mM; KCl 4 mM; NaCl 150 mM; glucosa 10 mM; HEPES 10 mM (pH 7,4 con NaOH 1 M; osmolaridad ~ 310 mOsm). La solución interna contenía: KCl 140 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 6 mM, HEPES 5 mM, ATP 5 mM (pH ajustado a 7,25 con KOH; osmolaridad ~ 295 mOsm).

Los canales hERG se activaron cuando el voltaje se cambió primero a -50 mV durante 300 ms a partir del potencial de mantenimiento de -80 mV y después se cambió a +20 mV durante 5 segundos. A +20 mV los canales se abren y después se inactivan en gran medida, por lo tanto las corrientes son relativamente pequeñas. Después de retornar a -50 mV desde +20 mV, las corrientes de hERG se vuelven temporalmente mucho más grandes a medida que la inactivación se elimina rápidamente y después los canales se cierran. Se utilizó la primera etapa a -50 mV durante

300 ms como una medida inicial para la medición de la amplitud del pico durante el paso a -50 mV después de la activación del canal. La corriente de cola pico a -50 mV se midió en condiciones de control y después de la adición del compuesto, sirviendo cada célula como su propio control.

5 Todos los compuestos se prepararon como soluciones madre de DMSO 10 mM en viales de vidrio. Las soluciones madre se mezclaron mediante agitación vorticial vigorosa y se trataron con ultrasonido durante aproximadamente 2 minutos a temperatura ambiente. Para el análisis, los compuestos se diluyeron en viales de vidrio utilizando una etapa de dilución intermedia en DMSO puro y después se diluyeron adicionalmente hasta las concentraciones de trabajo en solución externa. Las diluciones se prepararon no más de 20 minutos antes de su uso.

10 Para los registros electrofisiológicos, después de conseguir la configuración de célula completa, las células se controlaron durante 90 segundos para evaluar la estabilidad y se lavaron con solución externa durante 66 segundos. Después se aplicó a las células el protocolo del voltaje descrito anteriormente cada 12 segundos y a lo largo de todo el procedimiento. Solo se permitió entrar al procedimiento de adición de compuestos a las células con parámetros de registro estables y que cumplieran con los criterios de salud especificados.

15 En primer lugar se aplicó a las células solución externa que contenía DMSO al 0,1 % (vehículo) para establecer la amplitud de la corriente del pico de control. Después de permitir a la corriente estabilizarse durante 3 a 5 minutos, se aplicaron los compuestos de prueba a 1 μ M y después a 10 μ M. Cada concentración de compuesto se añadió 4 veces y las células se mantuvieron en la solución de prueba hasta que el efecto del compuesto alcanzó el estado estacionario o durante un máximo de 12 minutos. Después de la adición del compuesto de prueba, se añadió un control positivo (cisaprida 1 μ M) y debía bloquear > 95 % de la corriente del experimento para considerarse válido. Se realizó el lavado en el compartimento de la solución externa hasta que la recuperación de la corriente alcanzó el estado estacionario. Los datos se analizaron utilizando el programa informático DataXpress y su base de datos del servidor SQL asociada, Clampfit (Molecular Devices, Inc., Sunnyvale, EUA) y Origin 7 (Originlab Corp.). Cuando se analizó en el ensayo divulgado anteriormente, el Compuesto II-105 inhibió (o redujo) la actividad del canal de potasio hERG en < 10 % a 1 μ M (véase la Tabla 1 para datos adicionales de los compuestos).

30 Los compuestos se analizaron utilizando los métodos de ensayo descritos anteriormente. Los datos se obtuvieron analizando los compuestos enumerados a la concentración de 1 μ M en los ensayo de la INa tardía y pico (y a otras concentraciones según fuese necesario) y a 1 μ M y 10 μ M para el ensayo del canal hERG.

Tabla 1: resultados del ensayo de I_{Na} tardía

n.º	I_{Na} tardía 1 μ M	BT pico 1 μ M	BDU pico 1 μ M
II-1	25		
II-3	15		
II-4	30		
II-5	26		
II-7	34		
II-10	43	9	2
II-12	21		
II-13	18		
II-14	47	7	6
II-15	48	8	8
II-16	19		
II-17	59	47	46
II-19	21		
II-21	18		
II-31	51	9	8
II-33	46	10	13
II-35	25		
II-41	17		
II-42	34		
II-43	23		
II-44	39		
II-45	27		

ES 2 583 415 T3

II-47	60	13	45
II-48	47	13	53
II-49	63	28	44
II-50	48	5	19
II-54	51	13	20
II-57	55	50	41
II-61	41		
II-62	49	10	14
II-64	55	12	19
II-65	19		
II-67	22		
II-68	17		
II-69	33		
II-70	37		
II-72	60	22	34
II-73	42		
II-74	12		
II-75	68	45	59
II-77	21		
II-87	22		
II-88	41		
II-89	28		
II-91	54	8	11
II-92	34		
II-95	19		
II-97	36		
II-98	39		
II-102	21		
II-104	21		
II-105	45	9	11
II-106	18		
II-107	18		
II-110	35		
II-113	27		
II-115	21		
II-117	37		
II-122	19		
II-123	21		
II-124	17		
II-129	33		
II-133	23		
II-134	69	38	34
II-136	30		
II-137	54	28	26
II-138	47	16	23
II-139	31		

ES 2 583 415 T3

II-140	32		
II-141	73	40	40
II-143	65		
II-144	68	34	41
II-145	19		
II-146	36		
II-147	54	13	6
II-148	17		
II-150	27		
II-151	51	13	14
II-152	23		
II-153	56	15	13
II-154	25		
II-155	38	13	11
II-156	48	23	13
II-157	43	13	16
II-158	58	34	26
II-159	28		
II-160	48		
II-162	20		
II-163	28		
II-164	75		
II-165	56	15	30
II-166	53	20	34
II-167	56	20	25
II-168	44	36	47
II-169	65	23	23
II-170	66	36	31
II-171	24		
II-172	33		
II-174	48	7	18
II-175	53	21	16
II-176	68	45	44
II-177	22		
II-179	21		
II-186	55	20	30
II-187	62	9	21
II-189	53	23	28
II-190	18		
II-191	25		
II-192	15		
II-193	70		
II-194	63		
II-195	66		

Los resultados de los ensayos mostrados en la tabla anterior establecen que los compuestos analizados mostraron actividad como moduladores de la corriente de sodio tardía, por ejemplo inhibiendo (o reduciendo) la corriente de

sodio tardía.

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 de otros canales iónicos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un compuesto que tenga una actividad de reducción de la corriente de sodio tardía también presentará poca o ninguna actividad con respecto a la corriente de sodio pico. En realizaciones particulares, un compuesto que tenga una actividad de reducción de la corriente de sodio tardía también presentará poca o ninguna actividad con respecto al canal de potasio hERG.

La Tabla 2 es un sumario que compara la capacidad del compuesto II-73 y de la ranolazina para bloquear la corriente de Na⁺ de hNav 1.5 y la corriente de K⁺ de hERG tardías y pico. Los datos de la Tabla 2 se obtuvieron en experimentos similares pero no necesariamente contemporáneos.

Tabla 2

	CI ₅₀ μM			Proporción de CI ₅₀ (veces)	
	INa tardía	INa pico	hERG	INa pico/INa tardía	hERG/INa tardía
11-73	0,6 ± 0,1	52 ± 5	5,7 ± 0,6	87	10
Ranolazina	6,7 ± 1,4	428 ± 33	13,4 ± 0,5	64	2

Los datos anteriores sugieren que el compuesto del Ejemplo II-73 presenta propiedades comparables o mejoradas con respecto a los parámetros analizados.

Ensayo de canales de Ca²⁺ de tipo L - Prueba de Can.:

Se exploraron los compuestos seleccionados para el bloqueo del canal de Ca²⁺ de tipo L cardíaco (hCav1.2, que codifica el gen CACNA1C humano y que se coexpresa con la subunidad beta 2, que codifica el gen CACNB2 humano y alfa2delta1, que codifica el gen CACNA2D1). El canal de Ca²⁺ se expresa de forma heteróloga en la línea celular CHO (ovario de hámster chino). Las células se mantuvieron siguiendo procedimientos convencionales de cultivos de tejidos y la expresión estable del canal se mantuvo con la selección de antibióticos apropiada en el medio de cultivo. Las células se recolectaron para el análisis en el pinzamiento zonal Patch-Xpress automatizado (Modelo 7000A, Molecular Devices, Sunnyvale, CA), lavando dos veces con Solución Salina Balanceada de Hank, tratando las células con tripsina y resuspendiendo las células en medio de cultivo (4-6 x 10⁶ células en 20 ml). Se dejó a las células en suspensión recuperarse durante 10 minutos en un incubador de cultivos de tejidos, ajustado a 37 °C en un aire humidificado al 95 %, atmósfera de CO₂ al 5 %.

Para los registros electrofisiológicos se utilizaron las siguientes soluciones. La solución externa contiene (mM): NaCl 137, KCl 4, CaCl₂ 1,8, MgCl₂ 1, glucosa 10, HEPES 10 (pH 7,4 con NaOH). La solución interna contiene (mM): Cs aspartato 130, MgCl₂ 5, EGTA 10, ATP 4, GTP 0,5, HEPES 10, (pH ajustado a 7,2 con N-metil-D-glucamina).

Se aplica vehículo a las células sin tratamiento previo (n ≥ 2, en donde n = el número de células), durante un intervalo de exposición de 5-10 minutos. Cada cambio de solución se realiza por cuadruplicado. Al final de cada experimento, se añade una concentración saturante de nifedipina (10 μM) para bloquear la corriente de hCav1.2. La corriente de fuga se sustrae de forma digital del registro de corriente de membrana total.

Las soluciones madre de los compuestos de prueba se preparan mediante la adición de dimetilsulfóxido (DMSO) y se almacenan congeladas. Cada solución madre en DMSO de los compuestos de prueba se trata con ultrasonido (Modelo 2510/5510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT), a temperatura ambiente durante por lo menos 20 minutos para facilitar la disolución. Las concentraciones de los compuestos de prueba se preparan recientes a diario, diluyendo las soluciones madre en la solución salina fisiológica extracelular estándar (véase más arriba). El máximo porcentaje de DMSO añadido con el compuesto es del 0,1 %. Todos los compuestos de prueba y las soluciones de control se colocan en una placa de compuestos de 96 pocillos revestida de vidrio, antes de la carga en PatchXpress.

Se aplican dos concentraciones (1,10 μM) de cada compuesto de prueba a intervalos de (5) minutos mediante puntas de micropipeta de polietileno desechables, a las células sin tratamiento previo (n ≥ 2, en donde n = el número de células/concentración). Se añade cada concentración del compuesto de prueba a las células por cuadruplicado. La duración total de la exposición a cada concentración del compuesto de prueba es de 5 minutos.

El bloqueo del inicio y del estado estacionario de los canales hCav1.2 (α1C/β2/α2δ) se mide utilizando un patrón de voltaje de estímulo que consiste en un pulso de prueba despolarizante (duración, 200 ms; amplitud, 10 mV) a intervalos de 10 s desde un potencial de mantenimiento de -80 mV. La corriente pico se mide durante un paso a 10 mV.

Cuando se analizó en el ensayo divulgado anteriormente, el Compuesto II-73 bloqueó la corriente tardía de hCav1.2 en el 14 % y la corriente pico en el 32 % a la concentración de 1 μM. A la concentración de 10 μM el Compuesto II-

73 bloqueó la corriente tardía de hCav1.2 en el 47 % y la corriente pico en el 79 %.

Ejemplo 141

- 5 Los compuestos de la presente divulgación que bloquean la I_{Na} tardía cardíaca también pueden mediar el BDU de otras isoformas del canal de Na^+ que incluyen las isoformas del canal de Na^+ principal en las fibras de dolor del sistema nervioso periférico, $Na_v1.7$ y 1.8 . Los compuestos de la presente divulgación que bloquean estos canales también pueden ser útiles para disminuir el dolor neuropático.
- 10 En realizaciones particulares, un compuesto presentará una alta selectividad para la actividad moduladora de la corriente de sodio tardía en comparación con la actividad en uno o más de otros canales iónicos. Se puede determinar la selectividad de un compuesto determinando, determinando la reducción porcentual de la corriente de sodio tardía debida al compuesto, como se mide mediante el ensayo descrito anteriormente. La reducción porcentual debida al compuesto en otra actividad de canal iónico, tales como el canal de potasio hERG, se determina como se describe anteriormente. La selectividad se determina tomando la proporción de (reducción porcentual de la corriente de sodio tardía) con respecto a (reducción porcentual de otra actividad de canal iónico). Los ensayos realizados para medir las actividades a este respecto deberían realizarse como se describe anteriormente, con el compuesto a una concentración de $10 \mu M$ (o en el límite superior de solubilidad, si es menor). En realizaciones particulares, la selectividad de un compuesto de la divulgación será por lo menos 5:1, por ejemplo por lo menos 6:1, por lo menos 7:1, por lo menos 8:1, por lo menos 9:1, por lo menos 10:1, por lo menos 12:1, por lo menos 15:1, por lo menos 20:1 o por lo menos 25:1, cuando se compara la reducción porcentual de la corriente de sodio tardía frente a la reducción porcentual de una de la corriente de sodio pico, la corriente del canal de potasio hERG. Los datos de selectividad se pueden calcular basándose en los valores proporcionados en los Ejemplos anteriores.
- 25 Las pruebas apoyan un papel de $Na_v1.7$ sensible a tetrodotoxina en la patogenia del dolor. En este ensayo, utilizando la técnica de pinzamiento zonal de célula completa, los efectos de los compuestos de la divulgación sobre la corriente Na^+ (I_{Na}) pico de $hNa_v1.7$ (subunidades $h\alpha_1\beta_1$) se analizan como se ha descrito anteriormente (Rajamani *et al.*, 2009). Las células se mantienen de forma continua utilizando MEM (Gibco-Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con suero fetal bovino inactivado por calor al 10 %, penicilina-estreptomina al 1 %, geneticina (Gibco-Invitrogen) $600 \mu g/ml$, blastocidina (Calbiochem, NJ, EUA) $2 \mu g/ml$ y se incuban a $37^\circ C$ en una atmósfera de CO_2 al 5 % en aire. Para registrar la I_{Na} de $hNa_v1.7$, se superfusionan células HEK293 con una solución extracelular que contiene (en mM): NaCl 140, KCl 3, HEPES 10, glucosa 10, $MgCl_2$ 1, $CaCl_2$ 1, pH 7,4 (con NaOH). Las pipetas zonales se llenan con una solución interna que contiene (en mM): CsF 140, NaCl 10, EGTA 1, HEPES 10, pH 7,3 (con CsOH).
- 35 La I_{Na} de célula completa se registra como se describe anteriormente (Rajamani *et al.*, 2009) utilizando un amplificador Axopatch 200B (Molecular Devices, Sunnyvale, EUA). Las señales se filtran a 5 kHz y se muestrean a 20 kHz. Las pipetas zonales se forman utilizando vidrio borosilicato (World Precision Instruments, Sarasota, EUA) utilizando un tirador de micropipeta (Dagan Corporation, Minneapolis, EUA). El potencial de compensación se pone a cero antes de que la pipeta se una a la célula y los voltajes no se corrigen para el potencial de unión de líquida. En todos los registros, se conseguirá el 75-80 % de la compensación de la resistencia en serie, produciendo así un error de voltaje máximo de $\sim 5 mV$ y las corrientes de fuga se cancelan mediante la sustracción P/4. El programa informático pCLAMP 10.0 (Molecular Devices) se utilizará para generar protocolos de pinzamiento de voltaje y adquirir los datos. El potencial de membrana se mantiene a -100 o $-120 mV$ y la célula se dializa con la solución de la pipeta durante 5-7 minutos antes de que la corriente se registre, para evitar los cambios dependientes del tiempo en la activación del canal de Na^+ al cabo de los primeros varios minutos después de la ruptura zonal. En todos los experimentos, la temperatura de las soluciones experimentales se mantendrá a $20 \pm 1^\circ C$ utilizando un controlador de temperatura bipolar CL-100 (Warner Instruments, Hamden, EUA).
- 50 Los datos se analizan utilizando los programas informáticos Clampfit y Microcal Origin (MicroCal, Northampton, EUA).

Cuando se analizó en el ensayo divulgado anteriormente, el Compuesto II-73 bloqueó la isoforma del canal de sodio $hNa_v 1.7$ con una CI_{50} de $5,2 \mu M$ a una frecuencia de 10 Hz. El Compuesto II-73 bloqueó la isoforma del canal de sodio $hNa_v 1.8$ con una CI_{50} de $> 10 \mu M$ a una frecuencia de 10 Hz. A una frecuencia mayor de 25 Hz, el compuesto II-73 bloqueó ambas isoformas $hNa_v 1.7$ y $hNa_v 1.8$, con una CI_{50} de $1,1$ y $1,5 \mu M$ respectivamente. La inhibición de cualquiera de las isoformas $hNa_v 1.7$ y $hNa_v 1.8$ o la inhibición de ambos canales cuando se estimula a estas frecuencias apoya el uso de los compuestos de la presente divulgación para disminuir el dolor neuropático.

60 Ejemplo 142

Expresión de ADNc de $Na_v1.1$ humano

- 65 Todos los experimentos con $Na_v1.1$ humano se realizan como se describe (Kahlig, *et al.*, PNAS, 105: 9799-9804). Brevemente, la expresión de $hNa_v1.1$ se consigue mediante transfección transitoria utilizando el reactivo Qiagen Superfect ($5,5 \mu g$ de ADN se transfectan a una proporción de masas de plásmido de 10:1:1 para $\alpha_1:\beta_1:\beta_2$). Los ADNc

de β_1 y β_2 de ser humano se clonan en plásmidos que contienen los genes marcadores DsRed (DsRed-IRES2-h β_1) o eGFP (eGFP-IRES2-h β_2), que flanquean un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

Electrofisiología

5 Los registros de pinzamiento de voltaje de célula completa se utilizan para medir las propiedades biofísicas de los canales (Nav1.1 de TS y mutante, como se describió anteriormente (Kahlig, 2008). Para registrar la I_{Na} de hNav1.1, se superfusionan células HEK293 con la solución que 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. La solución de la pipeta contiene (en
10 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 minutos después del establecimiento de la configuración de célula completa antes de medir la corriente. La resistencia en serie se compensa al 90 % para asegurar que la potencia de comando se alcance al cabo de microsegundos con un error de voltaje < 2 mV. Las corrientes de fuga se sustraen utilizando un procedimiento P/4 en línea y todas las corrientes se filtran por Bessel de paso bajo a 5 kHz
15 y se digitalizan a 50 kHz.

Para los estudios dependientes del uso, las células se estimularon con series de pulsos despolarizantes (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 y 25 Hz) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV. Después las corrientes se normalizan con respecto a la corriente pico registrada en respuesta al primer pulso en cada serie de frecuencias.
20 Para los estudios de bloqueo tónico, las corrientes pico y persistente (tardía) se evalúan en respuesta a una despolarización de 200 ms hasta -10 mV (0,2 Hz) seguido de la sustracción digital de las corrientes registradas en presencia y ausencia de tetrodotoxina (TTX) 0,5 μ M. La corriente de sodio llamada 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 análisis de los datos se realiza utilizando los programas informáticos Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, EUA), Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, EUA.) y OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, EUA). Los resultados se presentan como la media \pm EEM.
25

Farmacología *in vitro*

30 Se prepara una solución madre del compuesto de Fórmula I 10 mM en HCl o DMSO 0,1 M. Cada día del experimento se prepara una dilución reciente del compuesto de Fórmula I en la solución de baño y el pH se reajusta a 7,35, según sea necesario. La concentración final de DMSO se mantuvo al 0,1 % en todas las soluciones. La aplicación directa de la solución de perfusión a la célula pinzada se consigue utilizando el sistema Perfusion Pensil (Automate, Berkeley, CA). La perfusión directa de la célula se induce por gravedad a un caudal de 350 μ l/min
35 utilizando una punta de 250 micrómetros. Este sistema secuestra a la célula pinzada dentro de una corriente de perfusión y permite el cambio completo de la solución al cabo de 1 segundo. La célula pinzada se perfusiona de manera continua comenzando inmediatamente después de establecer la configuración de célula completa. Las corrientes de control se miden durante la perfusión de la solución de control. Cuando es apropiado, las curvas de la inhibición de concentración se ajustan con la ecuación Hill: $I/I_{m\acute{a}x} = 1/[1+10^{(\log C_{I50-l}) \cdot k}]$, en donde C_{I50} es la concentración que produce la mitad de la inhibición y k es el factor de pendiente de Hill.
40

Las soluciones que contienen los compuestos de la divulgación se perfunden durante tres minutos antes del registro de las corrientes para permitir el bloqueo del fármaco en equilibrio (tónico). El bloqueo tónico de la corriente pico se mide a partir de esta condición de estado estacionario. Este bloqueo dependiente del uso de la corriente pico se
45 mide durante el pulso número 300 de la serie de pulsos, (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV. Se promedian dos estimaciones en series de pulsos secuenciales para obtener las señales de corriente media para cada condición de registro.

Farmacología *in vivo*

50 Para estudiar la penetración celular de los compuestos de la divulgación *in vivo* se utilizan ratas Sprague Dawley (250 - 350 g, Charles River Laboratories, Hollister, CA) macho canuladas en la vena yugular. El Animal Care and Use Committee, Gilead Sciences, aprueba el uso de los animales. Se infunden por vía intravenosa tres ratas por grupo con el compuesto de la divulgación en solución salina a 85,5 μ g/kg/min. Después de 1, 2,5 o 5 h los animales
55 se sacrifican para la recolección de plasma y cerebro, y se miden las concentraciones del compuesto de la divulgación mediante cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM). El tejido cerebral se homogeniza en HCl 2N al 1 % y fluoruro de sodio al 5 % acidificado (el homogenato final se diluye 3 veces). Las muestras de homogenato de plasma y cerebro (50 μ l) se precipitan junto con D3-Fórmula I deuterizada como un estándar interno, se someten a agitación vorticial y se centrifugan. Se transfiere el sobrenadante (50 μ l) y se diluye con agua (450 μ l) antes de la inyección (10 μ l). Se realiza la cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AD y una columna Luna C18(2), 3 μ m, 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 (solución A al 75 %, solución B al 25 %; caudal 0,300 ml/min). Los análisis
60 espectrométricos de masas se realizan utilizando un espectrómetro de masas API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) funcionando en modo de ion positivo con transición MRM 428,1 > 98. Las proporciones de cerebro con respecto a plasma se calculan para cada muestra como ng de compuesto/g cerebro dividido entre ng de
65

compuesto/ml de plasma.

Ejemplo 143

5 **Expresión del ADNc de $Na_v1.2$ humano**

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

10

Electrofisiología

Los registros de pinzamiento de voltaje de célula completa se utilizan para medir las propiedades biofísicas del TS. Brevemente, la solución de la pipeta consiste en (en mM) CsF 110, NaF 10, CsCl 20, EGTA 2, HEPES 10, con un pH de 7,35 y osmolaridad de 300 mOsmol/kg. La solución de baño (de control) contiene en (mM): NaCl 145, KCl 4, $CaCl_2$ 1,8, $MgCl_2$ 1, dextrosa 10, HEPES 10, con un pH de 7,35 y osmolaridad de 310 mOsmol/kg. Se permite a las células estabilizarse durante 10 min después del establecimiento de la configuración de célula completa antes de medir la corriente. La resistencia en serie se compensa al 90 % para asegurar que el potencial de comando se alcanza al cabo de microsegundos con un error de voltaje <2 mV. Las corrientes de fuga se sustraen utilizando un procedimiento P/4 en línea y todas las corrientes se filtran por Bessel de paso bajo a 5 kHz y se digitalizan a 50 kHz.

15

20

Para claridad, las corrientes de rampa representativas se filtran a paso bajo fuera de línea a 50 Hz. Se utilizan protocolos de pinzamiento de voltaje específicos que evalúan la activación de los canales, la inactivación rápida y la disponibilidad durante la estimulación repetitiva. Los resultados se presentan como la media \pm EEM.

25

El bloqueo tónico de la corriente pico se mide utilizando un paso hasta -10mV (20 ms) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV (0,2 Hz). El bloqueo dependiente del uso de la corriente pico se mide durante el pulso número 300 de una serie de pulsos (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz o 25 Hz) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV. Se promedian dos estimulaciones en serie de pulsos secuenciales para obtener las señales de corriente medias para cada condición de registro, que después se utilizan para la sustracción fuera de línea y el análisis.

30

Para los estudios dependientes de uso, las células se estimulan con series de pulsos despolarizantes (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 y 25 Hz) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV. Después se normalizan las corrientes con respecto a la corriente pico registrada en respuesta al primer pulso en cada serie de frecuencias. Para los estudios de bloqueo tónico, la corriente pico se evalúa en respuesta a una despolarización de 20 ms hasta -10 mV (0,2 Hz). El análisis de los datos se realiza utilizando los programas informáticos Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, EUA), Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, EUA.) y OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, EUA). Los resultados se presentan como la media \pm EEM.

35

40

Farmacología in vitro

Se prepara una solución madre del compuesto de Fórmula I 10 mM en HCl o DMSO 0,1 M. Cada día del experimento se prepara una dilución reciente del compuesto de Fórmula I en la solución del baño y el pH se reajusta a 7,35, según sea necesario. La concentración final de DMSO se mantuvo al 0,1 % en todas las soluciones. La aplicación directa de la solución de perfusión a la célula pinzada se consigue utilizando el sistema Perfusion Pensil (Automate, Berkeley, CA). La perfusión directa de la célula se induce por gravedad a un caudal de 350 μ l/min utilizando una punta de 250 micrómetros. Este sistema secuestra a la célula pinzada dentro de una corriente de perfusión y permite el cambio completo de la solución al cabo de 1 segundo. La célula pinzada se perfusiona de forma continua comenzando inmediatamente después de establecer la configuración de célula completa. Las corrientes de control se miden durante la perfusión de la solución de control.

45

50

Las soluciones se perfunden durante tres minutos antes del registro de las corrientes para permitir el bloqueo del fármaco en equilibrio (tónico). El bloqueo tónico de las corrientes pico se mide a partir de esta condición de estado estacionario. Se promedian tres señales de corriente secuenciales para obtener una corriente media para cada registro. Las señales de corriente medias se utilizan para el análisis fuera de línea. El bloqueo dependiente del uso de las corrientes pico se mide durante el pulso número 300 de la serie de pulsos (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV. Se promedian dos estimulaciones en series de pulsos secuenciales para obtener las señales de corriente medias para cada condición de registro, que después se utilizan para la sustracción fuera de línea y el análisis. Cuando es apropiado, las curvas de concentración de inhibición se ajustan con la ecuación de Hill: $I/I_{m\acute{a}x} = 1/[1 + 10^{(\log C_{I50} - I) \cdot k}]$, en donde C_{I50} es la concentración que produce la mitad de la inhibición y k es el factor de pendiente de Hill.

55

60

Resultados

Utilizando los métodos anteriores se puede demostrar que los compuestos de la divulgación con selectivos para la inhibición de la corriente INa tardía cardíaca sin inhibir las corrientes pico y de baja frecuencia de las isoformas de cerebro Nav 1.1 y 1.2. Los compuestos de la divulgación pueden inhibir la muy alta frecuencia de disparo de Nav1.1 y Nav1.2 o demostrar el bloqueo dependiente de voltaje de Nav1.1 y Nav1.2 mutantes observados en los pacientes de epilepsia. Además, compuestos de la presente divulgación pueden mostrar actividad para la inhibición de un panel de canales Nav1.1 mutantes asociados con los síndromes de epilepsia y de cefalea (migraña), GEFS+, SMEI y FHM3, lo que sugiere la capacidad de los compuestos de la divulgación para bloquear de forma preferencial la corriente persistente aumentada anómala llevaa o cabo por estos canales mutantes.

Quando se analiza en el ensayo divulgado anteriormente para las isoformas de los canales de sodio hNav 1.1 y hNav 1.2, el Compuesto II-73 bloqueó la INa pico de la isoforma del canal de sodio hNav 1.1 con un valor de CI₅₀ de >100 µM a una frecuencia de 10 Hz y la INa pico de la isoforma del canal de sodio hNav 1.2 con un valor de CI₅₀ de >30 µM a la misma frecuencia. A la µfrecuencia mayor de 25 Hz el compuesto II-73 bloqueó ambas isoformas hNav 1.1 y hNav 1.2 con una CI₅₀ de 3,4 µM y 10,1 µM, respectivamente. La inhibición de cualquiera de las isoformas hNav 1.1 y hNav 1.2 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.

Tabla 3: resultados del ensayo de INa tardía

n.º	INa tardía*	BDU de NAV1.1*-10 HZ	BDU de NAV1.2*-10 HZ	hERG	CORAZÓN DPAM90 ATX*
II-7	34	0	13		-10
II-10	43	-4	9		
11-14	47	16	19		
11-17	59			<10	
11-42	34	2	12		-27
11-61	41	9	25	<10	-62
11-73	42	10	19	18	-56
11-75	68	35	52		
11-88	41	-10	-1	26	-69
11-91	54	-9	-3		
11-98	39	-1	-8	<10	-50
11-105	45	-17	1	<10	
11-110	35	-4	-2	26	
11-117	37	-11	-18	<10	
11-129	33	8	7	17	-49
11-138	47	21	40		
11-143	65	29	44		
11-156	48				-23

* % de inhibición a 1 µM

Ejemplo 144**Elevación del segmento ST inducida por isquemia en conejos anestesiados**

Este estudio se emprendió para determinar los efectos antiisquémicos de los compuestos de la presente divulgación en un modelo de conejo *in vivo*.

Métodos:

Se adquirieron conejos New Zealand hembra (3,0-4,0 kg) de Western Oregon Rabbitry. Los animales se alojaron con un ciclo de luz y oscuridad de 12 h y recibieron pienso de laboratorio convencional y agua. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, publicada por The National Research Council y con el protocolo experimental aprobado por el Institutional Animal Care Committee of Gilead Sciences, Inc.

Los conejos se anestesiaron con una inyección intramuscular (im) de ketamina (35 mg/kg) y xilacina (5 mg/kg). Se realizó una traqueotomía y la tráquea se intubó con un tubo endotraqueal. Los animales se ventilaron con aire ambiental complementado con oxígeno utilizando un ventilador de animales de control de presión (Kent Scientific Corp., Torrington, CT) a una frecuencia respiratoria de 40 ciclos/min y una presión de inspiración pico de 10 mmH₂O, la cual se ajustó para mantener los gases en sangre y el pH dentro del intervalo fisiológico (analizador clínico iSTAT, Heska Corp.; Waukesha, WI). Se canuló la arteria femoral izquierda para la medición de la tensión sanguínea (TS). También se extrajeron muestras de sangre de la arteria femoral. Se canuló la vena yugular externa derecha para la administración de fármaco/vehículo. Se insertaron electrodos en aguja por vía subcutánea en las extremidades para el registro del electrocardiograma (ECG) de superficie. El corazón se expuso mediante una incisión en el 4^o espacio intercostal (las 4^a y/o 5^a costillas se cortaron para una visión quirúrgica limpia). El pecho se abrió y se formó un soporte pericárdico utilizando 4 retractores. Un ocluidor de la arteria coronaria compuesto de un lazo fabricado con un catéter PE-10 de 5 cm con una sutura de polipropileno 6-0 Prolene en él, se colocó de forma holgada alrededor de la arteria descendente anterior izquierda (DAI) en su origen. Dos electrodos unipolares fabricados con alambre de plata recubierto con teflón, unidos a un parche pequeño de papel de filtro se adhirieron sobre la superficie de las regiones isquémicas y normales del ventrículo izquierdo para registrar el electrocardiograma epicárdico. Se colocaron electrodos de referencia en la incisión abierta en el cuello. La temperatura corporal de los animales se controló mediante un termómetro rectal y se mantuvo a 37-40 °C ajustando la temperatura de la superficie de la mesa de operaciones. Se indujo la isquemia regional (15 min) ligando la DAI seguido de 15 min de reperfusión provocada por la liberación del ligamiento. Se extirpó el corazón al final del experimento y la DAI se religó. El área isquémica se visualizó perfundiendo el corazón con azul de Evans al 1 % Evans en solución salina y se calculó como un porcentaje del peso ventricular total. Los conejos con área isquémica menor del 10 % o mayor del 25 % se excluyeron del análisis. Los animales se asignaron aleatoriamente a los grupos de vehículo o de compuesto de prueba. Los compuestos de prueba se disolvieron en NMP al 5 %, PG al 30 %, PEG 400 al 45 % y agua desionizada (dH₂O) al 20 %. Los compuestos de control se proporcionaron como un bolo iv a 0,1, 0,2 y 0,4 mg/kg. Tras 30 min de la dosificación, el corazón se sometió a 15 min de isquemia seguido de 15 min de reperfusión.

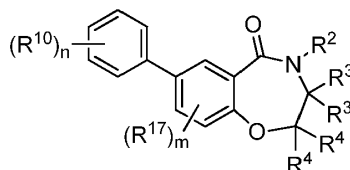
Resultados:

El compuesto del Ejemplo II-61 previno de manera dependiente de la dosis la elevación del ST inducida por isquemia. El área bajo la curva (ABC) para la altura del segmento ST se redujo (frente al control) en el 38 % y el 88 % a la concentración plasmática del compuesto del Ejemplo II-61 de 0,28 y 0,52 µM. A los niveles de concentración plasmática estudiados, el compuesto del Ejemplo II-61 no tuvo efecto significativo sobre la tensión sanguínea (TS), la frecuencia cardíaca (FC) y los intervalos del ECG antes de la isquemia. Los datos sugieren que el compuesto del Ejemplo II-61 previene la disfunción eléctrica del miocardio inducida por isquemia de una manera dependiente de la dosis.

De manera similar, el compuesto del Ejemplo II-73 previno de una manera dependiente de la dosis la elevación del ST inducida por isquemia. El área bajo la curva (ABC) para la altura del segmento ST se redujo (frente a control) en el 55 % y el 93 % a las concentraciones plasmáticas respectivas del compuesto del Ejemplo II-73 de 0,25 y 0,5 mM. A los niveles de concentración plasmática estudiados, el compuesto del Ejemplo II-73 no tuvo efecto significativo sobre la tensión sanguínea (TS), la frecuencia cardíaca (FC) y los intervalos del ECG antes de la isquemia. Los datos sugieren que el compuesto del Ejemplo II-73 previene la disfunción eléctrica del miocardio inducida por isquemia en una manera dependiente de la dosis.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II:



II

en la que:

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

R² es -alquileo C₁₋₆-R⁵, -alquileo C₁₋₆-L-R⁵ o -alquileo C₁₋₆-L-alquileo C₁₋₆-R⁵;

L es -O-, -C(O)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -C(O)NH- o -NHC(O)-;

cada R³ es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C₁₋₆;

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho 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, halo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-OR²⁰, -CN y -O-R²⁰;

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

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

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, -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;

en donde dicho 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, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R¹⁷ es halo, o alquilo C₁₋₆;

R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino 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, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo común de nitrógeno, R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo que después 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, -S(O)₂R²⁶, -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 el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

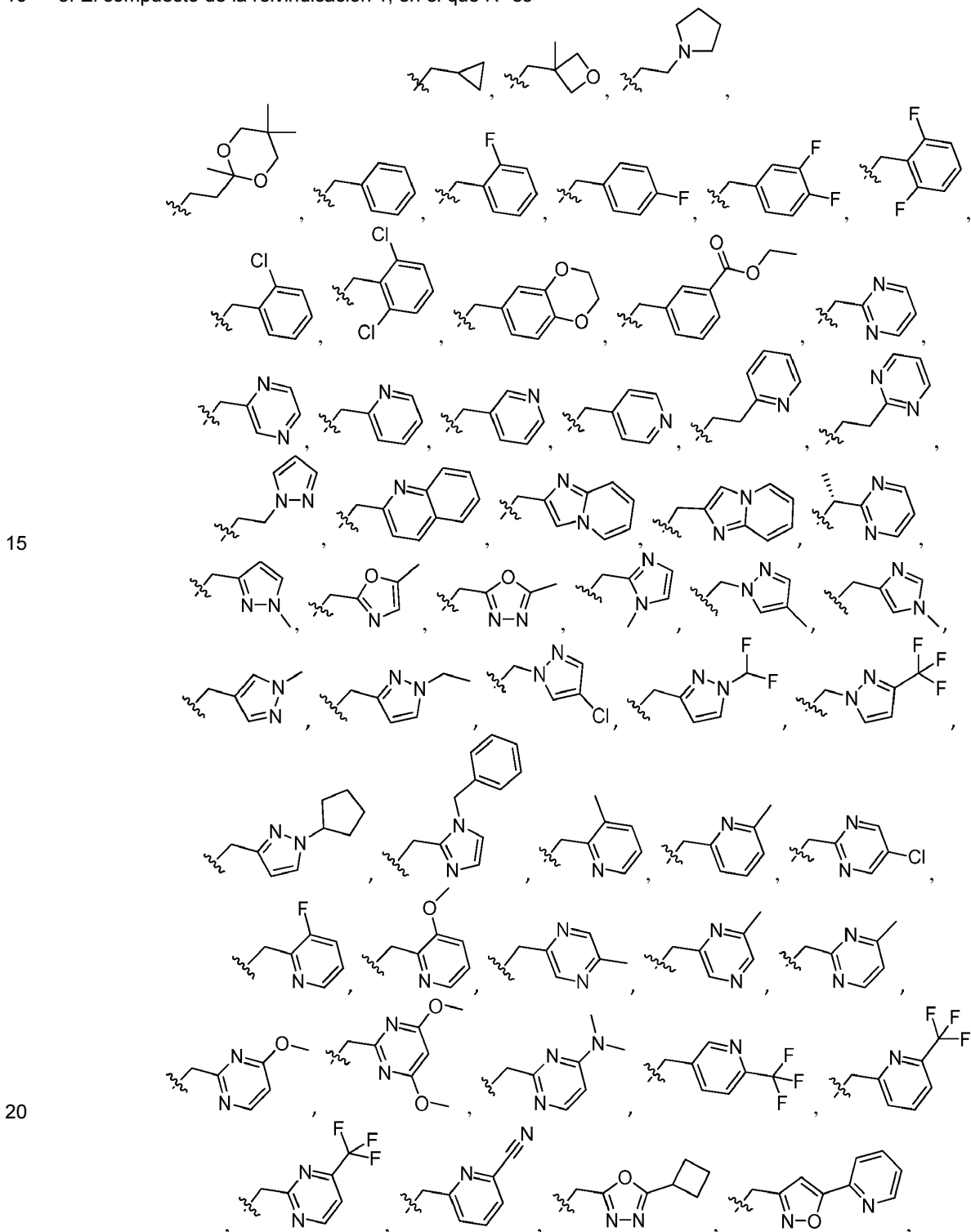
en donde en cada caso independientemente un grupo cicloalquilo es de 3 a 20 átomos de carbono; un grupo arilo es de 6 a 20 átomos de carbono; un grupo heteroarilo comprende anillos sencillos o múltiples que

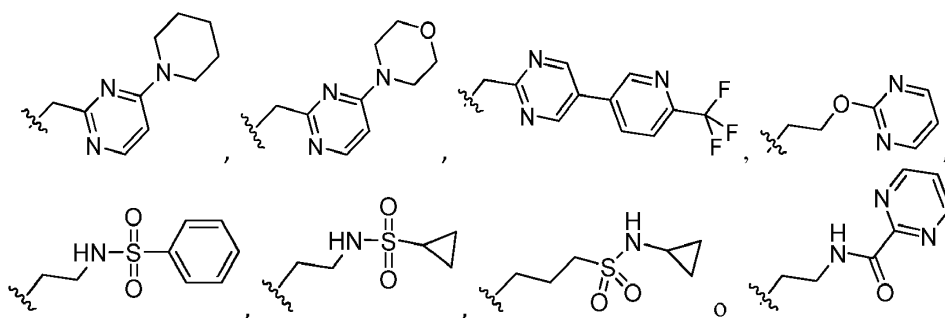
comprenden de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre en al menos un anillo; y un grupo heterocíclico es un grupo saturado monorradical que tiene un anillo sencillo o múltiples anillos condensados, que tienen de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo y/o oxígeno en el anillo;

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

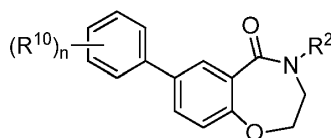
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es -alquileo C₁₋₆-R⁵ o -alquileo C₁₋₆-L-R⁵.

10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es





4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1, 2 o 3; y
 5 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -O-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo; y en donde dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo o -CN; y R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo y arilo; y en donde el alquilo y el arilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo o cicloalquilo.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1, 2 o 3; y cada R¹⁰ es independientemente 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2-cloro, 4-cloro, 2-metilo, 4-metilo, 4-etilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-difluorometilo, 4-trifluorometilo, 4-ciclopropilo, 4-isobutoxi, 4-difluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi), 4-trifluorometilsulfoxilo, 4-(2,2,2-trifluoroetilo), 4-ciclopropoxi, 4-ciclobutilmetoxi, 4-fluorofenoxi, 4-fenoxi o 3-fenoxi.
- 15 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y heteroarilo.
- 20 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R³ es independientemente hidrógeno, deuterio, metilo o isopropilo; m es 0 o 1; y R¹⁷ es halo.
- 25 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la Fórmula IIB:



IIB

en la que:

- 30 n es 0, 1, 2 o 3;
 R² es -alquilenilo C₁₋₆-R⁵;
 R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
 en donde dichos 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, halo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-OR²⁰, -CN y -O-R²⁰; y
- 35 en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres halo;
- 40 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, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;
- 45 en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquilenilo 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, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;
- 50 R²⁰ y R²² se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

en donde el alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicilo, 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, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃ y -C(O)-NH₂; o

5 cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo común de nitrógeno, R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo que después está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃ y -OCF₃; y
10 cada R²⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

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

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

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-1);
4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-3);
4-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-4);
25 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-5);
4-(quinolin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-7);
4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-10);
(S)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-12);
30 (R)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-13);
6-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)picolinonitrilo (II-14);
7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-15);
7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-16);
4-((6-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-17);
35 (2R,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-21);
4-(pirazin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-31);
4-((5-metiloxazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-33);
7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-35);
40 4-((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-41);
4-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-42);
3-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)benzoato de etilo (II-43);
4-(2-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-44);
45 4-(3,4-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-45);
4-(2-clorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-47);
4-(2,6-diclorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-48);
4-(2,6-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-49);
4-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-50);
50 (2S,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-51);
4-(2-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-54);
4-(2-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-57);
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-61);
55 4-(4-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-62);
4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-64);
4-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-65);
4-(piridin-4-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-67);
4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-68);
60 4-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-69);
4-(piridin-3-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-70);
4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-72);
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-73);
65 4-((3-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-75);
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-p-tolil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-87);

- 7-(4-clorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-88);
7-(4-isopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-89);
7-(4-etilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-91);
7-(4-ciclopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-92);
5 (R)-4-(1-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-95);
7-(4-isobutoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-97);
7-(4-terc-butilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-98);
7-(4-ciclopropoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-102);
7-(4-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-104);
10 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-105);
7-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-106);
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-107);
7-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-110);
7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-113);
15 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-115);
7-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-117);
1-(4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenil)ciclopentanocarbonitrilo (II-122);
20 7-(4-etoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-123);
7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-124);
4-((4-morfolinopirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-133);
4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-134);
4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-135);
25 7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-136);
4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-137);
4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-138);
4-((4-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-139);
30 4-((4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-140);
4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-141);
4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-143);
7-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-144);
35 7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-145);
7-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-146);
4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-147);
7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-148);
40 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-150);
4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-151);
4-((1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-152);
45 4-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-153);
4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-154);
4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-155);
4-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-156);
7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-157);
50 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-158);
7-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-159);
4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-160);
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-162);
7-(3,4-difluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-163);
55 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-164);
4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-165);
4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-166);
4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-167);
4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-168);
60 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-169);
7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-170);
4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenilo trifluorometanosulfonato (II-171);
4-((5-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-172);
2,2,3,3-tetradeutero-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-174);
65 4-((6-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-175);

4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-176);
 N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)benzenosulfonamida (II-177);
 N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)ciclopropanosulfonamida (II-179);

5 4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-186);
 4-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-187);
 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-189);
 N-ciclopropil-3-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)propano-1-sulfonamida (II-190);

10 N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)pirimidin-2-carboxamida (II-192);

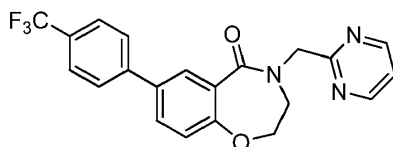
7-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-193);

7-(4-fenoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-194); y

7-(3-fenoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-195);

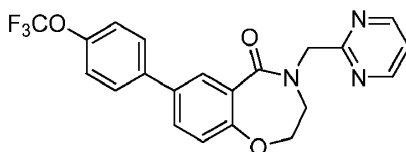
15 o una sal, un éster, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



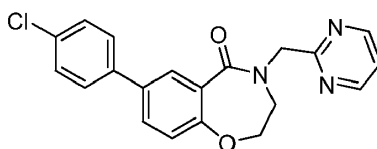
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 un compuesto que tiene la estructura:



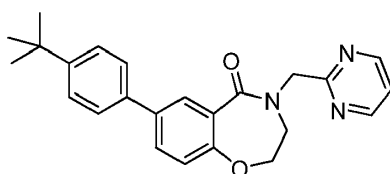
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 un compuesto que tiene la estructura:



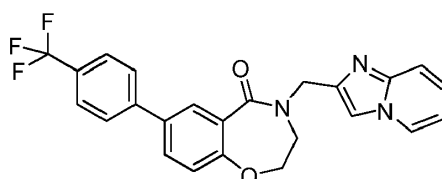
30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 un compuesto que tiene la estructura:



35

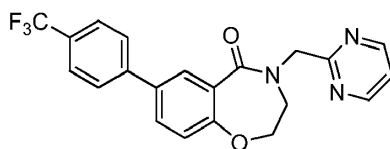
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 un compuesto que tiene la estructura:



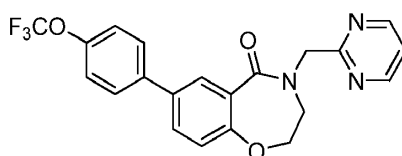
40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

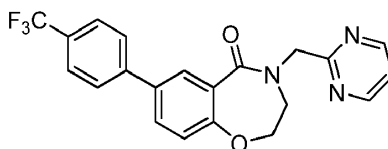
un compuesto que tiene la estructura:



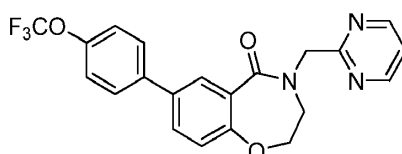
5 o
un compuesto que tiene la estructura:



10 11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



15 12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



20 13. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia; preferentemente para su uso en el tratamiento de una patología en un ser humano que se alivia mediante el tratamiento con un agente capaz de reducir la corriente de sodio tardía.

30 15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la patología se selecciona del grupo que consiste en arritmias auriculares, arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda, angina estable, angina inestable, angina inducida por ejercicio, cardiopatía congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente; o en donde la patología es diabetes o neuropatía diabética periférica; o en donde la patología da como resultado uno o más de dolor neuropático, epilepsia, migraña, convulsiones o parálisis.

35 16. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en combinación con por lo menos un agente terapéutico.

40 17. La composición de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en terapia, preferentemente para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones cardiovasculares relacionadas, preferentemente angina que incluye angina estable, angina inestable, angina inducida por ejercicio, angina variante, arritmias, claudicación intermitente, infarto de miocardio que incluye infarto de miocardio sin elevación del ST, hipertensión pulmonar que incluye hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca que incluye insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca aguda o isquemia recurrente.

45

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 16 o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el otro agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en antianginosos, agentes para la insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensores y agentes reductores de lípidos.