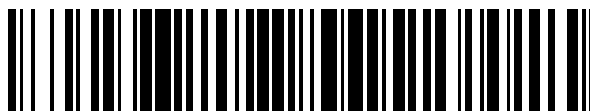


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 820**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| A61P 3/08 | (2006.01) | C07D 403/08 | (2006.01) |
| A61K 31/536 | (2006.01) | C07D 403/12 | (2006.01) |
| C07D 237/32 | (2006.01) | C07D 403/14 | (2006.01) |
| C07D 253/08 | (2006.01) | C07D 413/06 | (2006.01) |
| C07D 265/22 | (2006.01) | C07D 413/12 | (2006.01) |
| C07D 401/04 | (2006.01) | C07D 413/14 | (2006.01) |
| C07D 401/06 | (2006.01) | C07D 417/06 | (2006.01) |
| C07D 401/12 | (2006.01) | A61P 9/00 | (2006.01) |
| C07D 403/04 | (2006.01) | | |
| C07D 403/06 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2012 PCT/US2012/036976**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2012 WO12154760**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2012 E 12722595 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2707361**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos condensados como moduladores de los canales de sodio**

30 Prioridad:

10.05.2011 US 201161484500 P
30.06.2011 US 201161503543 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.01.2018

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.;
KOBAYASHI, TETSUYA;
KOLTUN, DMITRY;
LI, XIAOFEN;
MARTINEZ, RUBEN;
NOTTE, GREGORY;
PARKHILL, ERIC Q.;
PERRY, THAO;
ZABLOCKI, JEFF;
VENKATARAMANI, CHANDRASEKAR;
GRAUPE, MICHAEL y
GUERRERO, JUAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 648 820 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos condensados como moduladores de los canales de sodio

5 **Campo**

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

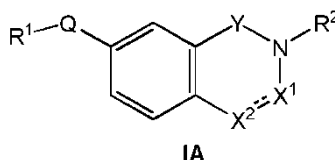
Antecedentes

La corriente tardía de sodio (INaL) es un componente sostenido de la corriente rápida de Na⁺ de miocitos cardíacos y neuronas. Muchas afecciones neurológicas y cardíacas comunes están asociadas al potenciamiento anormal de INaL, que contribuye a la patogénesis de tanto la disfunción eléctrica como contráctil en mamíferos. Véase, por ejemplo, Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current", Pharmacology and Therapeutics 119 (2008) 326-339. Por consiguiente, compuestos que inhiben selectivamente INaL en mamíferos son útiles en el tratamiento de tales estados de enfermedad. Un ejemplo de un inhibidor selectivo de INaL es RANEXA®, un compuesto autorizado por la FDA para el tratamiento de angina de pecho estable crónica. También se ha mostrado que RANEXA® es útil para el tratamiento de varias enfermedades cardiovasculares, que incluyen isquemia, lesión por reperfusión, arritmia, angina inestable y diabetes. Sería deseable proporcionar compuestos novedosos que inhibieran selectivamente INaL en mamíferos y que tuvieran la misma selectividad con respecto a la inhibición de INa pico como RANEXA®.

El documento WO 2008/094909 desvela quinzaolinona y compuestos de pirimidina condensados, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones mediadas por los canales de sodio, tales como el dolor.

30 **Sumario**

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona compuestos novedosos que actúan como bloqueadores tardíos de los canales de sodio; se proporcionan compuestos de fórmula IA:



35 en la que:

Y es -C(O)-;

40 X¹ es C(R³)₂ y X² es -O-, y la línea de puntos es un enlace sencillo;

Q es un enlace covalente;

45 R¹ es cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆ o arilo;

en la que dicho cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆ o arilo están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -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)-S(O)₂-R²², -S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

50 en la que dicho alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

55 R² es -R⁶, -alquilen C₁₋₆-R⁶, -alquilenil C₂₋₆-R⁶, -alquinenil C₂₋₆-R⁶, -L-R⁶, -L-alquilen C₁₋₆-R⁶, -alquilen C₁₋₆-L-R⁶ o -alquilen C₁₋₆-L-alquilen C₁₋₆-R⁶;

60 L es -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)₂-, -NR²⁰S(O)₂-, -S(O)₂NR²⁰-, -C(O)NR²⁰- o -NR²⁰C(O)-;

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

5 en la que dicho cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

10 en la que dicho alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

15 o dos R³ pueden unirse junto con el con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo;

R⁶ es cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

20 en la que dicho cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₄, halógeno, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-R²², -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -S(O)₂-R²⁰, -CN y -O-R²⁰;

25 en la que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

30 en la que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, arilo, -NO₂, -CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, -S(O)₂-R²⁰ y -O-R²⁰;

35 R²⁰ y R²² son en cada caso independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y

40 en la que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, aralquilo, -N(R²⁶)(R²⁸), aminoacilo, -NO₂, -S(O)₂-R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, -C(O)-R²⁶, -C(O)-OR²⁶, arilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

45 en la que dicho aralquilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente adicionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, -CF₃, arilo o cicloalquilo C₃₋₆; o

50 cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo que entonces está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroariloxi, amino sustituido, aminoacilo, -NO₂, -S(O)₂-R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, hidroximetilo, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₆; y

55 R²⁶ y R²⁸ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heteroarilo; y

en la que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo o heteroarilo pueden estar adicionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

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

Algunas realizaciones describen usar los compuestos de fórmula IA en el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero que es susceptible al tratamiento por un bloqueador tardío de los canales de sodio. Los compuestos de la divulgación y sus formas de sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptables son posiblemente de uso como medicamentos para el tratamiento de ciertas enfermedades, tales como enfermedades cardiovasculares tales como arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia

cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable e inestable, angina inducida por el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente. Tales enfermedades también pueden incluir diabetes y afecciones relacionadas con la diabetes, por ejemplo, neuropatía periférica diabética. Tales enfermedades también pueden incluir afecciones que afectan el sistema neuromuscular produciendo dolor, convulsiones, o parálisis.

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 IA) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona:

VIII-1 3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona

VIII-3 3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona

VIII-7 2-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona

VIII-13 2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona

VIII-18 6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona

VIII-19 3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona

VIII-20 3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona

VIII-21 3-bencil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona

VIII-22 3-bencil-6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona

VIII-23 3-bencil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona

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

Descripción detallada

1. Definiciones y parámetros generales

Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y expresiones pretenden generalmente tener los significados que se exponen a continuación, excepto hasta el punto que el contexto en el que se usan indique de otro modo.

El término "alquilo" se refiere a un monoradical de cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada 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 ejemplifica 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 del grupo que consiste en alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arililo, heteroarililo, heterociclitio, tiol, alquilitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroarililo, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclitio, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterociclitio, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclitio, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

2) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) independientemente elegidos de oxígeno, azufre y NR^a, donde R^a se elige de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclitio. Todos los sustituyentes pueden

estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con alquilo, alquenido, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

- 5 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 está interrumpido por 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) como se ha definido anteriormente.

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

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

20 El término "alquilenos" se refiere a un diradical de una cadena de 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 ejemplifica por grupos tales como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), los isómeros de propileno (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), y similares.

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

30 El término "alquilenos sustituido" se refiere a un grupo alquilenos como se ha definido anteriormente que tiene 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

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

40 El término "aralquilo" se refiere al grupo $-\text{O}$ -aralquilo. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquilenos opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo se ejemplifican por benciloxi, feniletiloxi, y similares.

45 El término "alquenido" se refiere a un monoradical de un grupo de hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 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, grupos alquenido incluyen etenilo (o vinilo, es decir, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propileno (o alilo, es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropileno ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), y similares.

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

55 El término "alquenido sustituido" se refiere a un grupo alquenido como se ha definido anteriormente que tiene 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

60 El término "alquidenos" se refiere a un diradical de un grupo de hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 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.

65 El término "alquinilo" se refiere a un monoradical 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, 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, grupos alquinilo incluyen etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propargilo (o propinilo, es decir, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$), y similares.

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

El término "alquinileno" se refiere a un diradical 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, 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.

5

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

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

10

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

15

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

20

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de de 3 a 20 átomos de carbono, o de 3 a 10 átomos de carbono, que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares o estructuras de múltiples anillos 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, a condición de que el punto de unión sea mediante el grupo alquilo cíclico.

25

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

30

Los términos "cicloalquilo sustituido" y "cicloalquenido sustituido" se refieren a grupos cicloalquilo o cicloalquenido que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenido, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenido, cicloalcoxi, cicloalquenido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocixarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetoxi, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterociclilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. El término "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 a los mismos. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alquenido, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

35

40

45

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

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

50

El término "cicloalquenido" se refiere al grupo cicloalquenido-O-.

El término "sustituido cicloalquenido" se refiere al grupo cicloalquenido sustituido-O-.

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

55

A menos que se limite de otro modo por la definición para el sustituyente arilo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenido, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenido, cicloalcoxi, cicloalquenido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocixarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetoxi, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterociclilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que se limite de otro modo por la definición,

60

65

todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alqueniilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

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 "arilitio" 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 de monoradical que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 hetero átomos, y de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de nitrógeno, azufre, fósforo y/u oxígeno dentro del anillo.

15 A menos que se limite de otro modo por la definición para el sustituyente heterocíclico, tales grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueniilo, cicloalcoxi, cicloalqueniilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilitio, heteroarilitio, heterociclitio, tiol, alquilitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterociclilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alqueniilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Ejemplos de heterocíclicos incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo, y similares.

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

30 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende anillos únicos o múltiples que comprenden 1 a 15 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo. El término "heteroarilo" es genérico para los términos "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado". El término "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático, independientemente del punto de unión. Ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina.

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

40 A menos que se limite de otro modo por la definición para el sustituyente de heteroarilo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueniilo, cicloalcoxi, cicloalqueniilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilitio, heteroarilitio, heterociclitio, tiol, alquilitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterociclilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alqueniilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Tales grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo). Ejemplos de heterociclilos de nitrógeno y heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares, además de compuestos de heteroarilo que contiene N-alcoxi-nitrógeno.

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

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

65 El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR donde cada R está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo a condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquilenilo opcionalmente sustituido y Z es alqueniilo,

cicloalqueno o alqueno. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de 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 "alquilamina" se refiere a R-NH₂ en la que R es alquilo opcionalmente sustituido.

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

10

El término "trialquilamina" 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 $\text{—N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}$.

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

20

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

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 adicionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

25

El término "acilo" indica 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 opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del 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.

30

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 adicionalmente sustituidos con 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 "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR donde 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 opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del 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.

45

El término "alcoxi" se refiere al grupo -OC(O)-R, en la que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. A menos que se limite de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del 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.

50

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 opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del 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 "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 uno alquilo pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del 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

65

- 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 opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.
- El término "tiol" se refiere al grupo $-SH$.
- 10 El término "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $=S$.
- El término "alquiltio" se refiere al grupo $-S$ -alquilo.
- 15 El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo $-S$ -alquilo sustituido.
- El término "heterocicliltio" se refiere al grupo $-S$ -heterociclilo.
- El término "ariltio" se refiere al grupo $-S$ -arilo.
- 20 El término "heteroariltio" se refiere al grupo $-S$ -heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente que incluye 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 ha definido en el presente documento.
- 25 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.
- 30 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 opcionalmente estar adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.
- 35 El término "hidroxiamino" se refiere al grupo $-NHOH$.
- 40 El término "alcoxi-amino" se refiere al grupo $-NHOR$ en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.
- El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.
- 45 La expresión "la línea de puntos es un enlace sencillo" se refiere a compuestos de fórmula I que tienen un enlace sencillo entre X^1 y X^2 .
- "Opcional" o "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia posteriormente descrito puede o puede no ocurrir, y que la descripción incluye casos donde dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no.
- 50 Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente de monoradical está unido a un único átomo del grupo sustituido (por ejemplo, que forma una rama), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo de puente de diradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando así un anillo condensado en el grupo sustituido.
- 55 Donde un grupo (resto) dado se describe en el presente documento como que está 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 sustituido con alquilo inferior", donde los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. A este respecto, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que un hidrógeno del grupo puede sustituirse con un sustituyente.
- 60 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se ha llegado definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está él mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no están previstos para inclusión en el presente documento. Tampoco están incluidos números infinitos de sustituyentes, si
- 65

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

5 Un compuesto de una fórmula dada pretende englobar los compuestos de la divulgación, y las sales isómeros, tautómeros y o isótopos farmacéuticamente aceptables, de tales compuestos. Adicionalmente, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros o diaestereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presente en cualquier compuesto
10 dado de una fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (hay 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un producto intermedio en alguna fase apropiada de la síntesis o por resolución del compuesto mediante medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros y diaestereoisómeros individuales), además de mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros, están englobados dentro del alcance de la presente divulgación, todos los cuales pretenden ser representados por las
15 estructuras de esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otro modo específicamente.

"Isómeros" son estereoisómeros, enantiómeros y diaestereómeros.

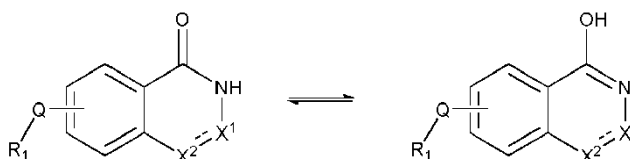
20 "Estereoisómeros" son isómeros que se diferencian solo en la forma que los átomos están dispuestas en el espacio.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles 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 corresponda.

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

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

Algunos de los compuestos existen como isómeros tautómeros. Los isómeros tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los
35 tautómeros, un experto habitual en la materia entiende que los compuestos comprenden tanto tautómeros de como de ácido imídico. Así, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida. Ejemplos no limitantes de tautómeros que comprenden amida y que comprenden ácido imídico se muestran a continuación:



45 Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, o cualquier fórmula desvelada en el presente documento, también pretende representar formas no marcadas, además de formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos estén sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fosforoso, flúor y cloro, tales como, pero no se limitan a, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos isotópicamente
50 marcados de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos isotópicamente marcados pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (TEP) o tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT) que incluyen ensayos de
55 distribución en tejido de fármaco o sustrato o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

La divulgación también incluyó compuestos de cualquier fórmula desvelados en el presente documento, en los que de 1 a "n" hidrógenos unidos a un átomo de carbono está/h sustituido/s por deuterio, en los que n es el número de
60 hidrógenos en la molécula. Tales compuestos presentan elevada resistencia al metabolismo y así son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de fórmula I cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527

(1984). Tales compuestos se sintetizan por medios muy conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos se han sustituido por deuterio.

Compuestos terapéuticos marcados o sustituidos con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades de DMPK mejoradas (metabolismo y farmacocinética de fármacos), que se refieren a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o reducidos requisitos de dosificación. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación pueden generalmente prepararse llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para un reactivo no isotópicamente marcado. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o reducidos requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de fórmula IA, o cualquier fórmula desvelada en el presente documento.

La concentración de un isótopo más pesado tal, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente divulgación, se indica cualquier átomo no específicamente designado como un isótopo particular para representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se establezca de otro modo, 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 la presente divulgación se indica cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) para representar el deuterio.

El término "tratamiento" o "tratar" se refiere a la administración de un compuesto como se desvela en el presente documento a un mamífero con el fin de

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

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

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquil sustituido-aminas sustituidas, di(alquil sustituido)aminas, tri(alquil sustituido)aminas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenil sustituido-aminas, di(alquenil sustituido)aminas, tri(alquenil sustituido)aminas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquil sustituido-aminas, cicloalquil disustituido-amina, cicloalquil trisustituido-aminas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenil sustituido-aminas, cicloalquenil disustituido-amina, cicloalquenil trisustituido-aminas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y tri-aminas mixtas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y están seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y similares. También están incluidas aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno del amino, 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 aminas mono-sustituidas tienen 2 de los tres sustituyentes en el nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, aminas di-sustituidas tienen 1 de los tres sustituyentes en el nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, mientras que las aminas tri-sustituidas 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} están seleccionados de varios sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico y similares. Las aminas anteriormente mencionadas se refieren a los compuestos en los que uno cualquiera, dos o tres sustituyentes en el nitrógeno son como se enumeran en las mismas. Por ejemplo, el término "cicloalquenilamina" 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, etc.

Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, morfina, N-etilpiperidina, y similares.

Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, y similares.

Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de diluyentes, 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 sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. Excepto en la medida de que cualquier medio o agente convencional es incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse principios activos suplementarios en las composiciones.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y la patología que está tratándose, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la patología, el modo de administración, y similares, que pueden ser fácilmente determinados por un experto habitual en la materia.

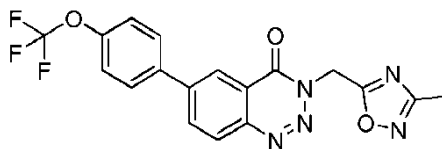
"Enfermedades coronarias" o "enfermedades cardiovasculares" se refieren a enfermedades de la cardiovascular que surgen de una cualquiera o más de una de, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica),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

"Claudicación intermitente" significa el dolor asociado a enfermedad de las arterias periféricas. "Enfermedad de las arterias periféricas" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). La PAD afecta a las arterias fuera del corazón y cerebro. El síntoma más común de la PAD es un calambre doloroso en las cadenas, muslos o calves cuando se camina, se suben escaleras o se hace ejercicio. El dolor se llama claudicación intermitente. Cuando se enumera el síntoma claudicación intermitente, pretende incluir tanto PAD como PVD.

Arritmia se refiere a cualquier frecuencia cardíaca anormal. Bradicardia se refiere a 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 taquicardias supraventriculares tales como fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia de reentrada del nódulo AV, taquicardia auricular y las taquicardias ventriculares (VT), que incluyen taquicardia ventricular idiopática, fibrilación ventricular, síndrome de preexcitación y Torsade de Pointes (TdP).

2. Nomenclatura

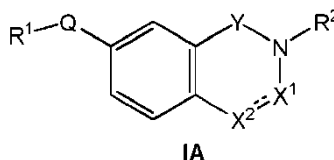
Los nombres de los compuestos de la presente divulgación se proporcionan usando el software ACD/Name para nombrar los compuestos químicos (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto). Otros compuestos o radicales pueden ser nombrados con nombres comunes, o nombres sistemáticos o no sistemáticos. La mención y numeración de los compuestos de la divulgación se ilustra con:



que se llama 3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil) benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona.

3. Compuestos de fórmula IA

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona compuestos que actúan como bloqueadores de los canales de sodio. La divulgación se refiere a compuestos de fórmula IA:



en la que:

Y es -C(O)-;

X^1 es $C(R^3)_2$ y X^2 es -O-, y la línea de puntos es un enlace sencillo;

Q es un enlace covalente;

R^1 es cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} o arilo;

en la que dicho cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} o arilo están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -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)-S(O)₂-R²², -S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en la que dicho alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R^2 es -R⁶, -alqueno C_{1-6} -R⁶, -alqueno C_{2-6} -R⁶, -alquino C_{2-6} -R⁶, -L-R⁶, -L-alqueno C_{1-6} -R⁶, -alqueno C_{1-6} -L-R⁶ o -alqueno C_{1-6} -L-alqueno C_{1-6} -R⁶;

L es -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)₂-, -NR²⁰S(O)₂-, -S(O)₂NR²⁰-, -C(O)NR²⁰- o -NR²⁰C(O)-;

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

en la que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

en la que dicho cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en la que dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

o dos R^3 pueden unirse junto con el con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo;

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

en la que dicho cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-4} , halógeno, -NO₂, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-R²², -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -S(O)₂-R²⁰, -CN y -O-R²⁰;

en la que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

en la que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, arilo, -NO₂, -CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, -S(O)₂-R²⁰ y -O-R²⁰;

R^{20} y R^{22} son en cada caso independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; y

en la que el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , aralquilo, -N(R²⁶)(R²⁸), aminoácido, -NO₂, -S(O)₂-

R^{26} , -CN, alcoxi C_{1-3} , -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, -C(O)-R²⁶, -C(O)-OR²⁶, arilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, arilo y heteroarilo;

5 en la que dicho aralquilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente adicionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , -CF₃, arilo o cicloalquilo C_{3-6} ; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno común R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo que entonces está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroariloxi, amino sustituido, aminoacilo, -NO₂, -S(O)₂-R²⁶, -CN, alcoxi C_{1-3} , hidroximetilo, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-6} ; y

15 R^{26} y R^{28} están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo y heteroarilo; y en la que el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo pueden estar adicionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-4} , -CF₃, -OCF₃ y cicloalquilo C_{3-6} ;

o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos

20 En la fórmula IA, Q es un enlace.

En ciertas realizaciones de fórmula IA, R^2 es -R⁶, -alquilen C_{1-6} -R⁶, -L-R⁶, -L-alquilen C_{1-6} -R⁶, -alquilen C_{1-6} -L-R⁶ o -alquilen C_{1-6} -L-alquilen C_{1-6} -R⁶.

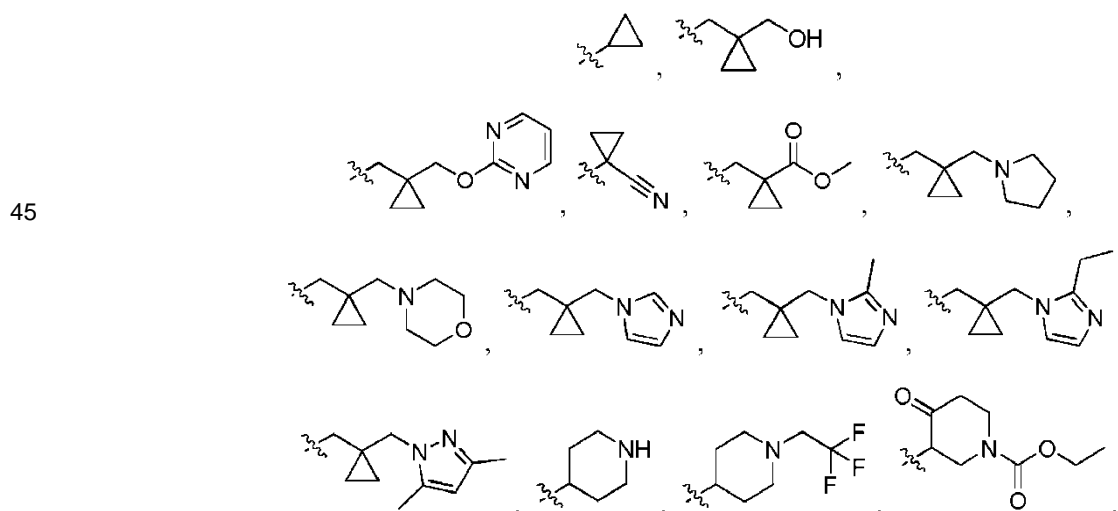
25 En ciertas realizaciones de fórmula IA, R^2 es -R⁶, -alquilen C_{1-6} -R⁶, -L-R⁶, -L-alquilen C_{1-6} -R⁶ o -alquilen C_{1-6} -L-R⁶; L es -O-, -C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR²⁰- o -C(O)NR²⁰-; a condición de que cuando Y es -C(R⁵)₂-, entonces L sea -C(O)- o -S(O)₂-, y R^2 sea -L-R⁶, -L-alquilen C_{1-6} -R⁶ o -alquilen C_{1-6} -L-R⁶; y R^6 es cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

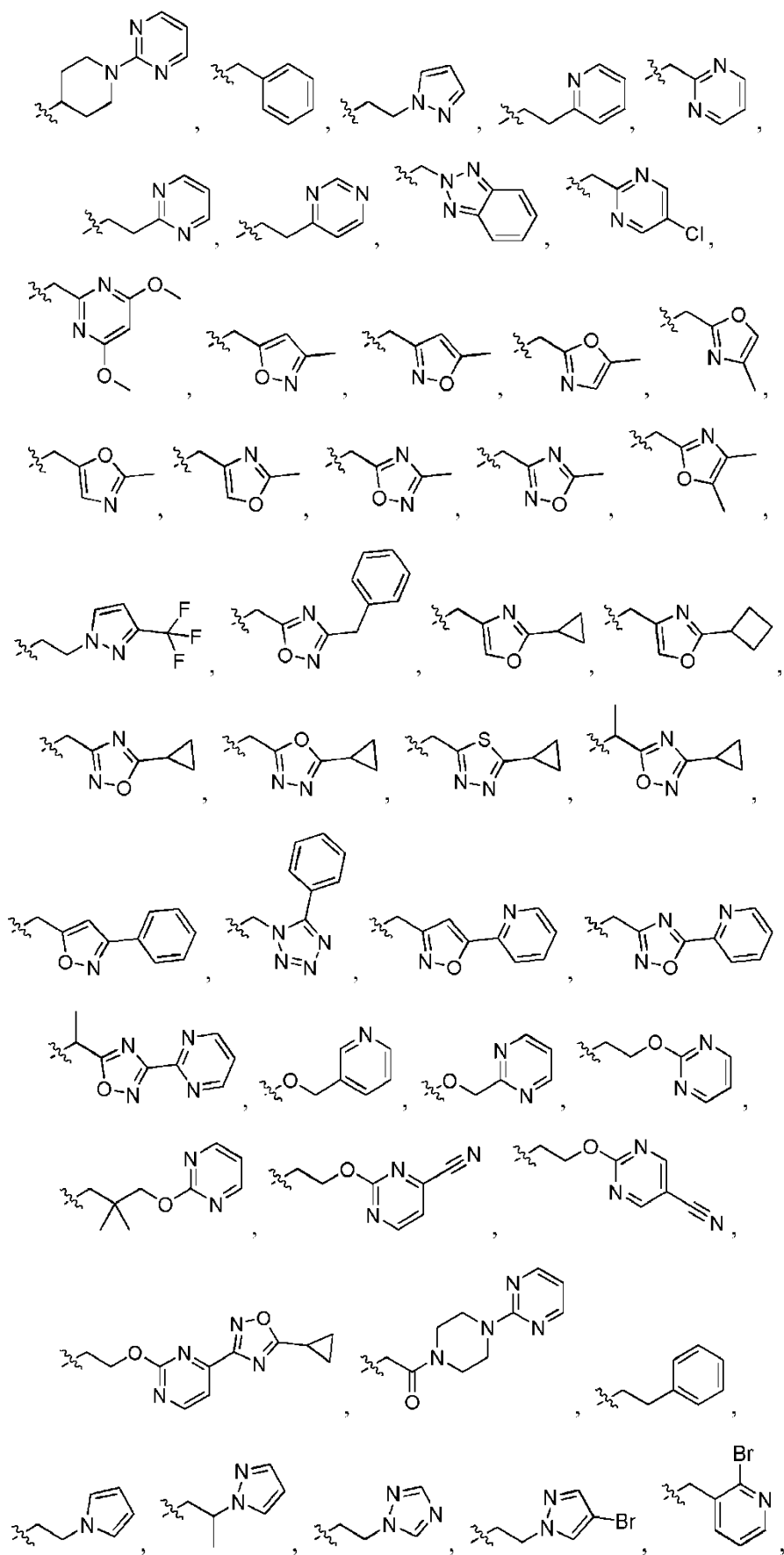
30 en la que dicho cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-OR²⁰, -S(O)₂-R²⁰, -CN y -O-R²⁰;

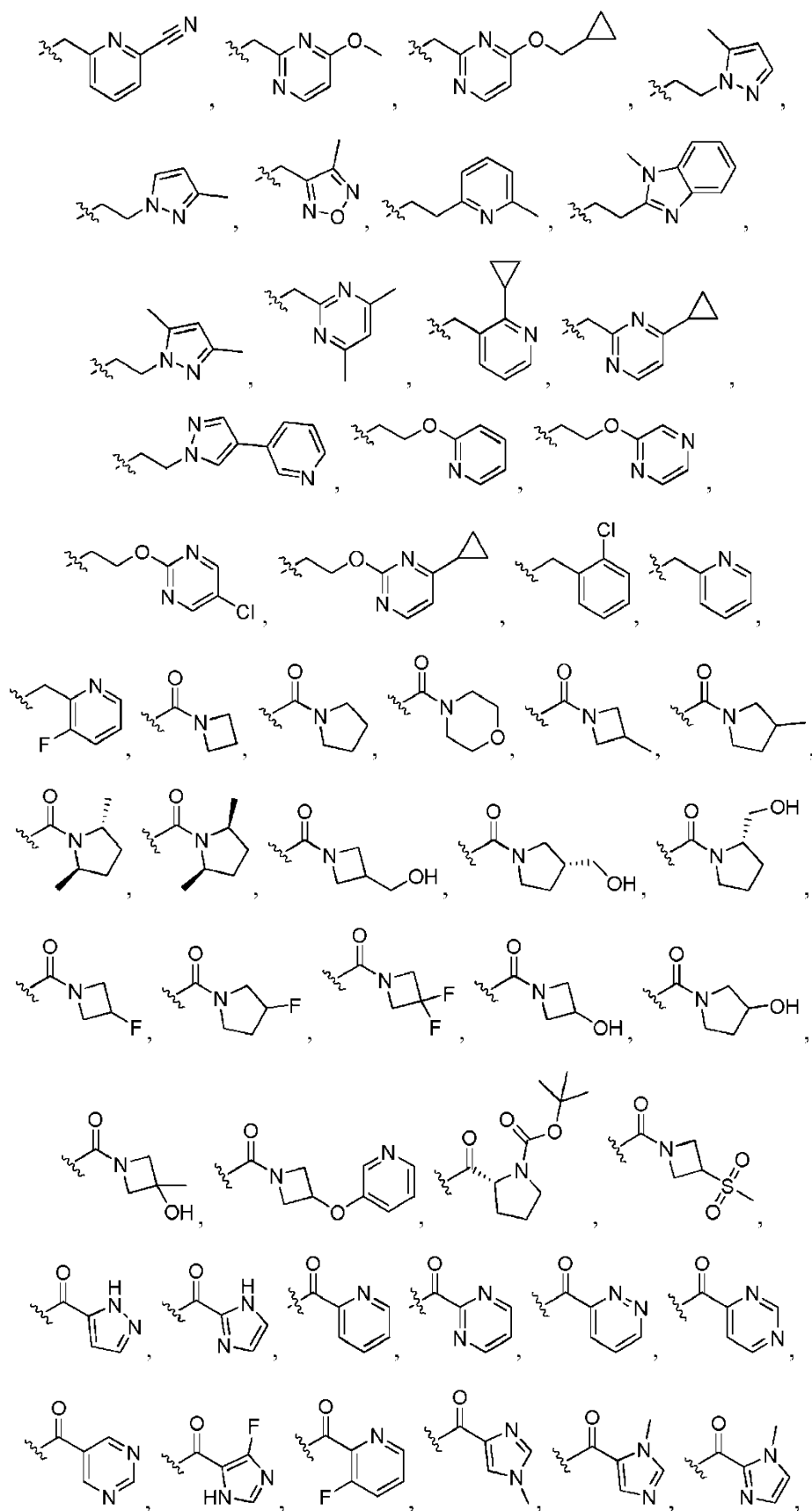
35 en la que dicho alquilo C_{1-6} o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, -C(O)-OR²⁰ y -O-R²⁰; y

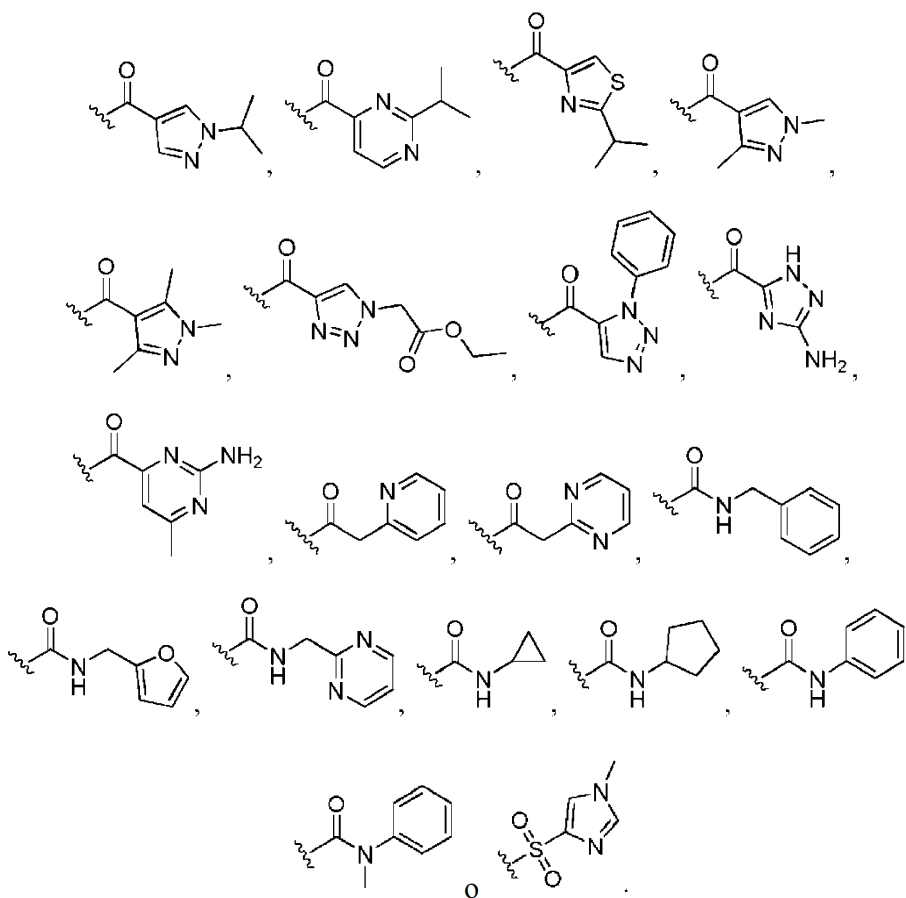
40 en la que dicho heteroarilo está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula IA, R^2 es









5

10

En ciertas realizaciones de fórmula IA, R¹ es arilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IA, R¹ es arilo;

15

en la que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR²⁰, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo; y

en la que dicho alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo y -CN.

20

En ciertas realizaciones de fórmula IA, R¹ es arilo opcionalmente sustituido con trifluorometoxi o trifluorometilo.

En algunas realizaciones de fórmula IA, R² es -R⁶, -alquilen C₁₋₆-R⁶ o -L-alquilen C₁₋₆-R⁶;

L es -O-, -C(O)- o -C(O)NR²⁰;

25

R⁶ es cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en la que dicho cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo, -C(O)-OR²⁰, -CN y -O-R²⁰;

30

en la que dicho alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, y -O-R²⁰; y

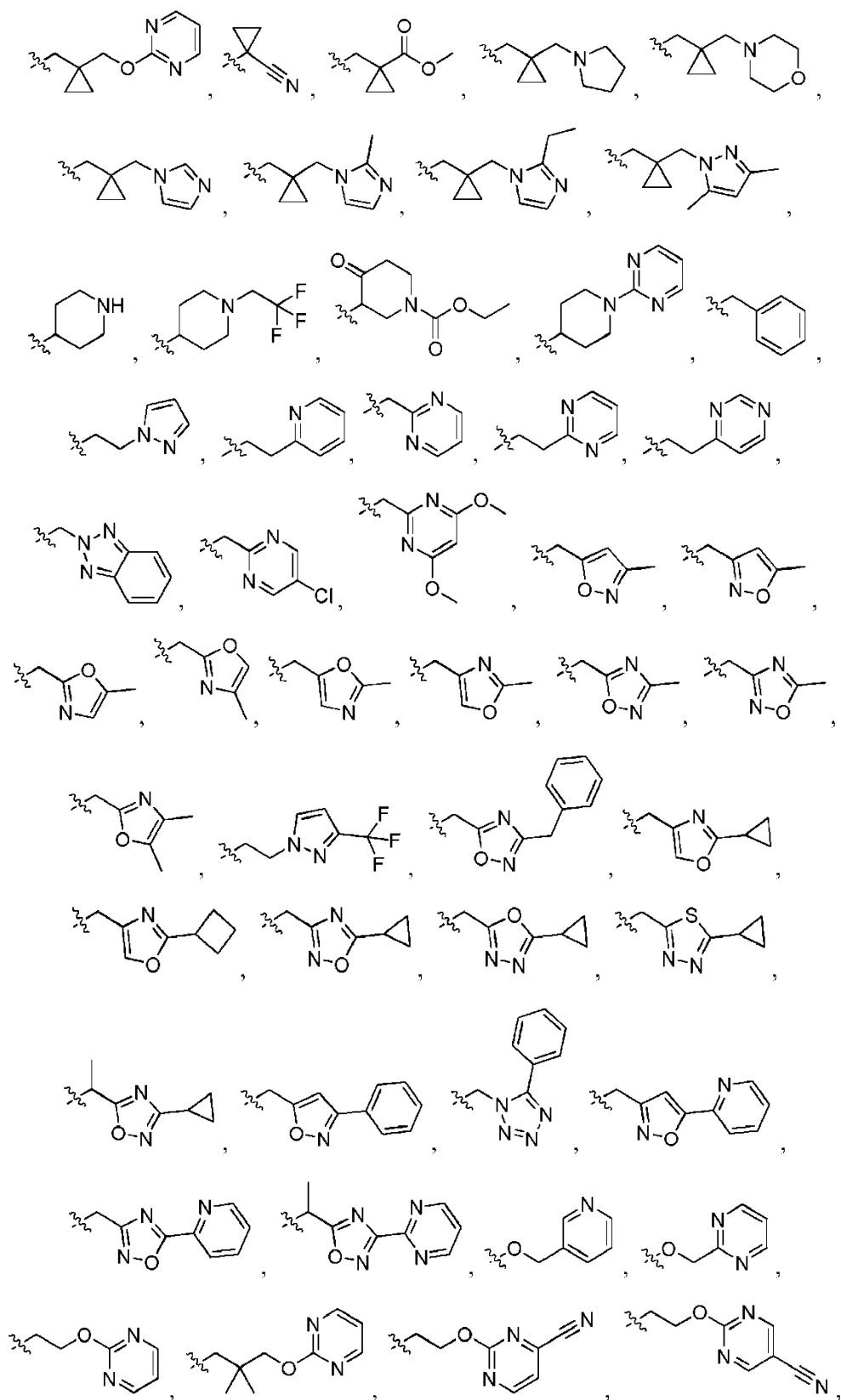
35

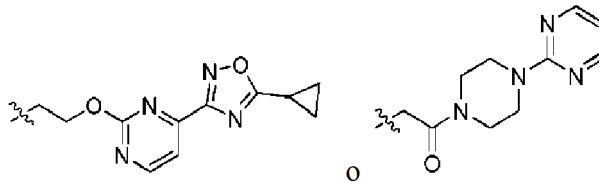
en la que dicho heteroarilo está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno, dos o tres C₁₋₆ alquilo.

En algunas realizaciones de fórmula IA, R² es

40







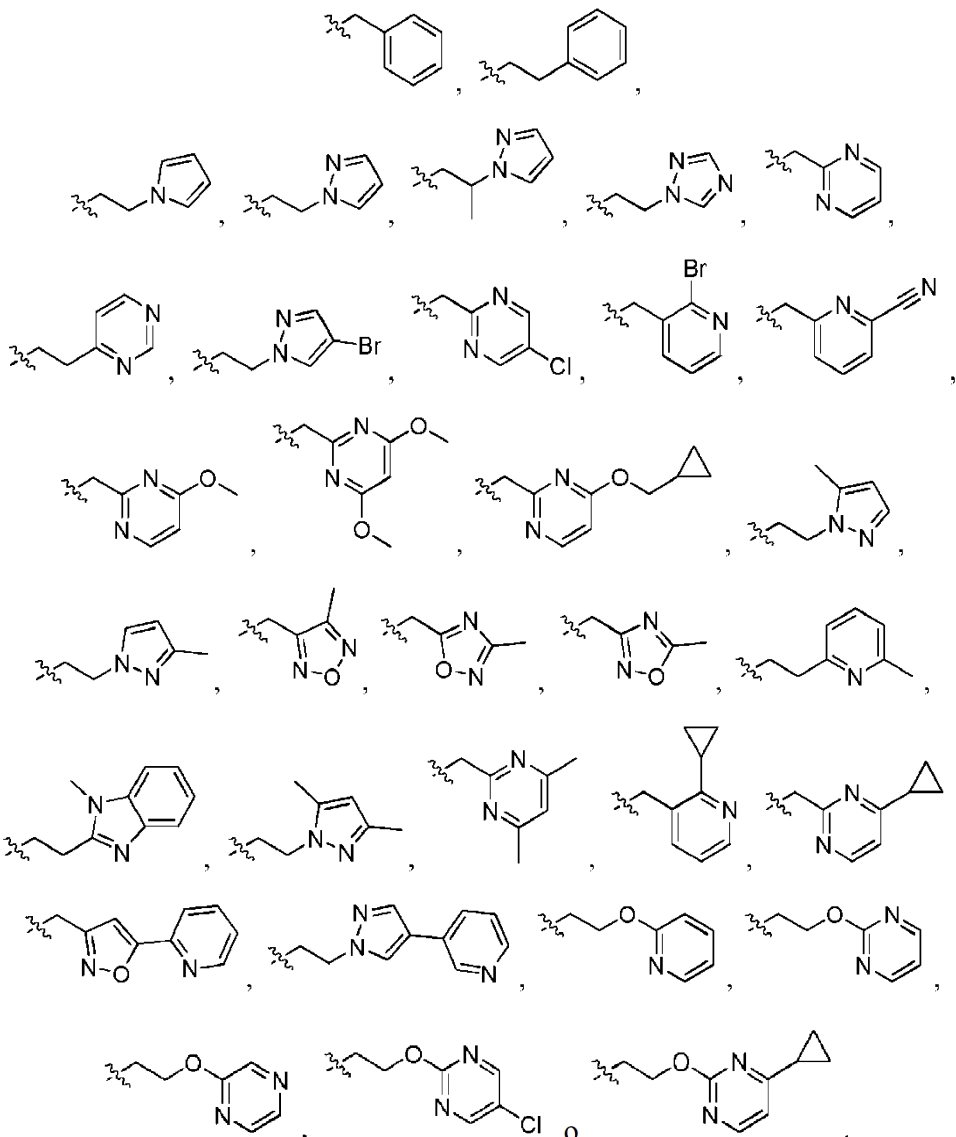
En algunas realizaciones de fórmula IA, R² es -alquilen C₁₋₆-R⁶ o -alquilen C₁₋₆-L-R⁶;

L es -O-; y

5 R⁶ es arilo o heteroarilo;

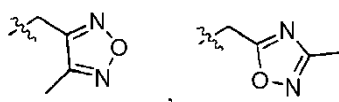
en la que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, -CN y -O-R²⁰.

10 En algunas realizaciones de fórmula IA, R² es

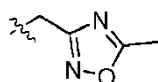


En algunas realizaciones de fórmula IA, R² es -alquilen C₁₋₆-R⁶; y R⁶ es heteroarilo; en la que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

30 En algunas realizaciones de fórmula IA, R² es



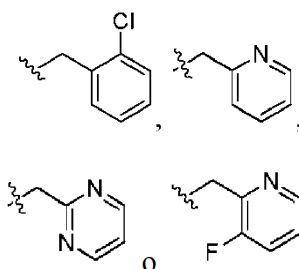
0



5

En algunas realizaciones de fórmula IA, R^2 es -alquilen $C_{1-6}-R^6$; y R^6 es arilo o heteroarilo; en la que dicho arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógenos.

10 En algunas realizaciones de fórmula IA, R^2 es



15

En algunas realizaciones de fórmula IA, R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

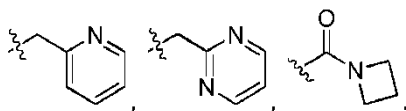
En algunas realizaciones de fórmula IA, R^3 es hidrógeno o metilo.

20 En algunas realizaciones de fórmula IA, R^2 es -alquilen $C_{1-6}-R^6$, $-L-R^6$ o $-L$ -alquilen $C_{1-6}-R^6$; a condición de que cuando Y es $-C(R^5)_2-$, entonces R^2 sea $-L-R^6$ o $-L$ -alquilen $C_{1-6}-R^6$; L es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-C(O)NR^{20}-$; R^6 es cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

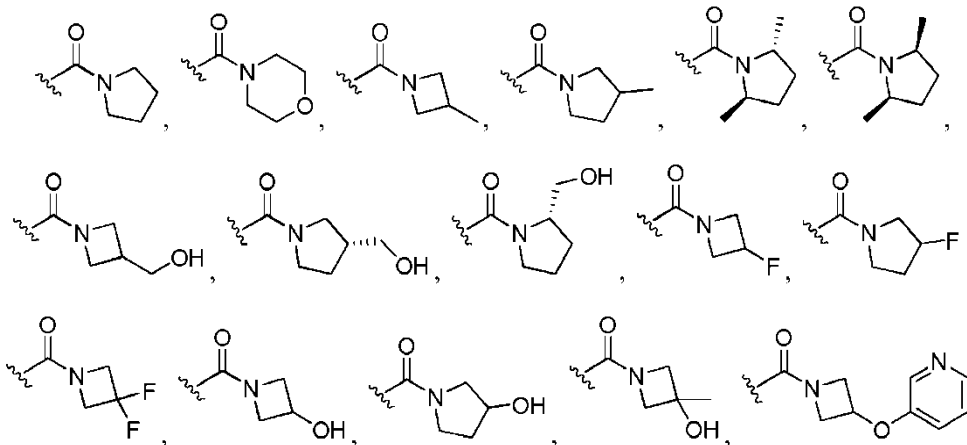
25 en la que dicho heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, $-C(O)-OR^{20}$ y $-O-R^{20}$;

30 en la que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en arilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-OR^{20}$ y $-O-R^{20}$.

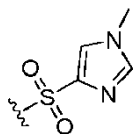
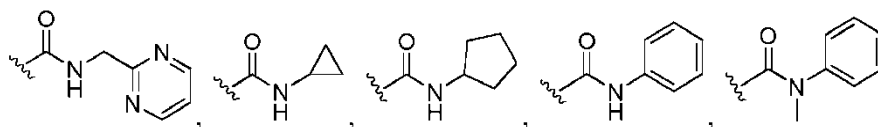
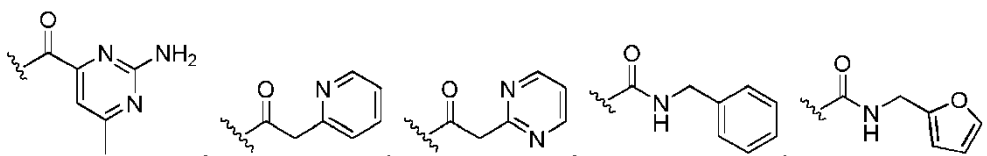
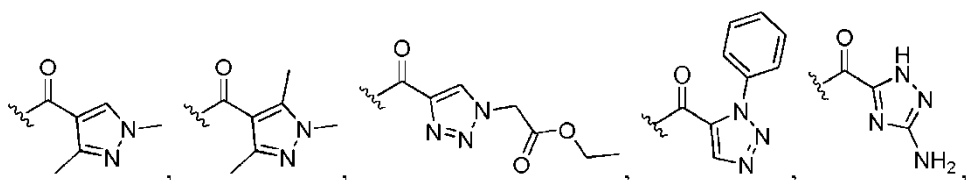
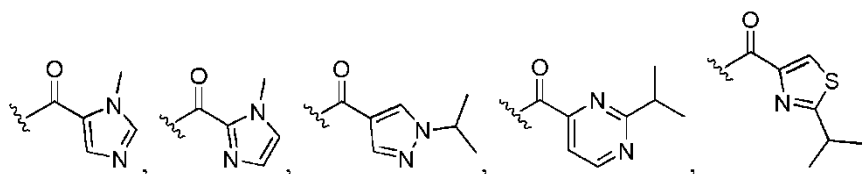
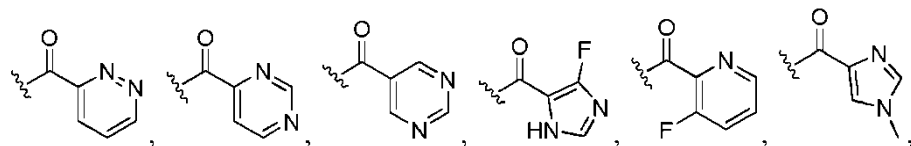
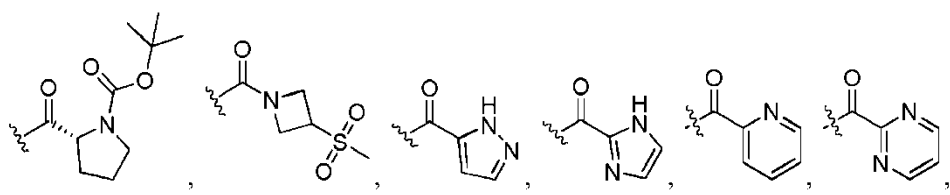
En algunas realizaciones de fórmula IA, R^2 es



35

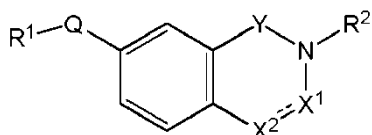


40



Otras realizaciones

El compuesto de la presente invención se representa por la fórmula IA:



IA

en la que:

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆ y arilo;

en la que dicho cicloalquilo, cicloalquenilo o arilo están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -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)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -

$S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

5 en la que dicho alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NO_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

10 R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alcoxi C_{1-4} , $-C(O)-R^{26}$, $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

15 en la que dicho alquilo C_{1-15} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilarilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_{1-15} , alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , halógeno, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, oxo y $-O-R^{20}$;

20 en la que dicho alquilo C_{1-15} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$; y

25 en la que dicho alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, $-NO_2$, $-CF_3$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, $-S(O)_2-R^{20}$ y $-O-R^{20}$;

Q es un enlace covalente;

Y es $-C(O)-$;

30 X^1 es $C(R^3)_2$ y X^2 es $-O$, y la línea de puntos es un enlace sencillo;

35 cada R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo y heterociclilo;

40 en la que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NO_2$, 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 $-O-R^{20}$;

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

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

55 o dos R^3 pueden unirse junto con el con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo o heterociclilo;

R^{20} y R^{22} están en cada caso independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

60 en la que el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , amino sustituido, aminoacilo, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

65 en la que dicho heteroarilo está opcionalmente adicionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

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

ariloxi, aralquiloxi, amino sustituido, aminoacilo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

5 R²⁶ y R²⁸ están en cada caso independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; y

en la que el alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar adicionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

10

o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos

En algunas realizaciones de fórmula IA, R¹ es arilo; en la que dicho arilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -O-CF₃, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo y heterociclilo; y

15

en la que dicho alquilo, y cicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, y -CN; y

20

R²⁰ en cada uno caso es independientemente alquilo C₁₋₆ o arilo;

en la que el alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos.

25

En algunas realizaciones de fórmula IA, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en 6-CF₃-piridin-3-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilo, 4-fenoxi-fenilo, 4-OCF₃-fenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-(4-clorofenoxi)fenilo, 4-(1-cianociclopropil)fenilo y 2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-ilo.

30

En algunas realizaciones de fórmula IA, R² es-C(O)-R²⁶, cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo; en la que dicho cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₄, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

35

en la que dicho alquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, arilo, -CN y -O-R²⁰;

R²⁰ y R²² están en cada caso independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅ y heteroarilo; y

40

en la que el alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo;

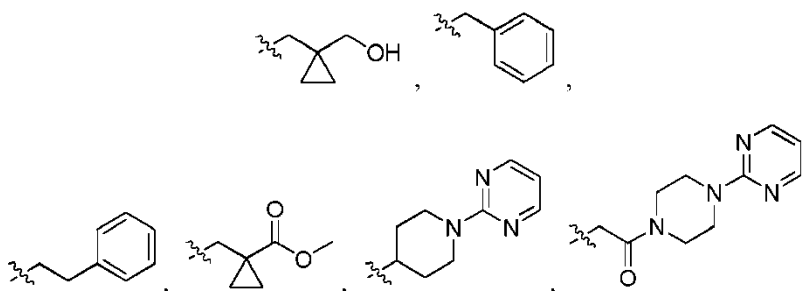
en la que dicho heteroarilo está opcionalmente adicionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆; o

45

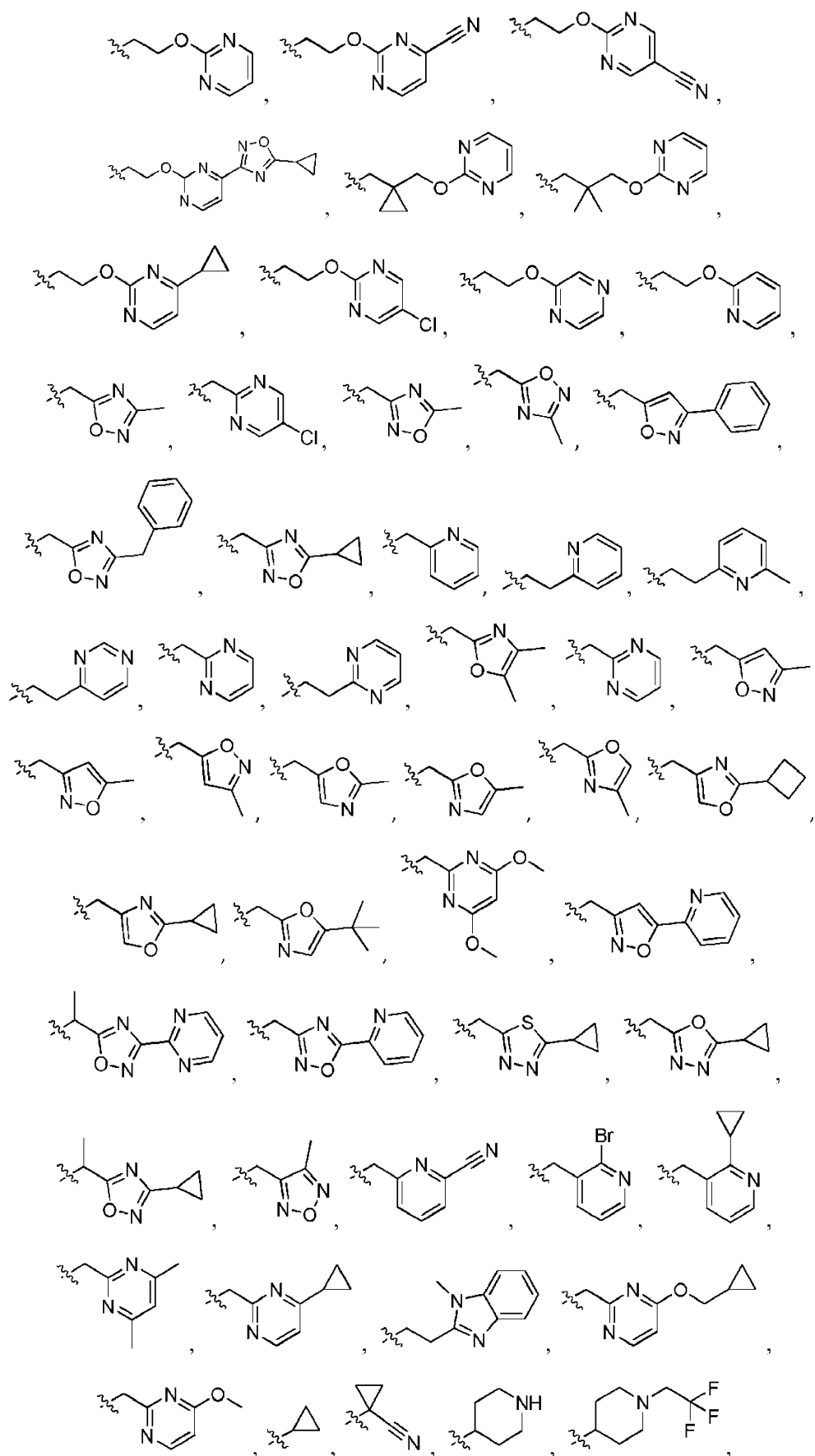
cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo que entonces está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₁₅, fenilo, -CF₃ y heteroarilo; y R²⁶ es heteroarilo.

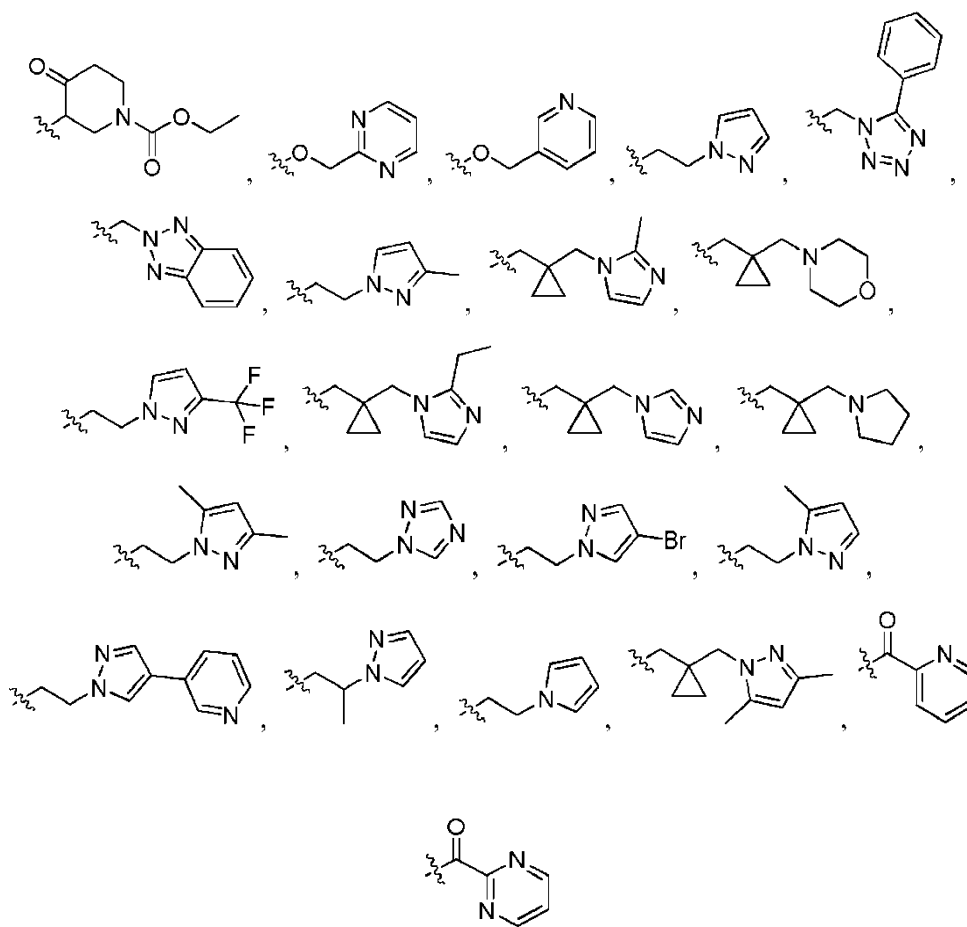
50

En algunas realizaciones de fórmula IA, R² es

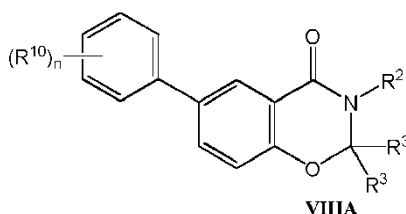


55





En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IA se representa por la fórmula VIII A:



en la que:

n es 1, 2 o 3:

R¹⁰ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -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)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en la que dicho alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R² está seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-R⁶, -C(O)-N(R⁶)(R²⁰), -N(R²⁰)-S(=O)₂-R⁶, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en la que dicho, cicloalquilarilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquinilo C₂₋₄, halógeno, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

5 en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

10 en la que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, -NO₂, -CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, -S(O)₂-R²⁰ y -O-R²⁰;

15 cada R³ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

15 en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

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

25 en la que dicho alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

30 o dos R³ pueden unirse junto con el con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo o heterociclilo;

R²⁰ y R²² están en cada caso independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

35 en la que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, amino sustituido, aminoacilo, -NO₂, -SO₂R²⁰, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

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

45 cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo que entonces está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, amino sustituido, aminoacilo, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

R²⁶ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heteroarilo; y

50 en la que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar adicionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

55 o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable, de los mismos

Compuestos a modo de ejemplo de fórmula VIII A incluyen

3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona;

60 3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona;

2-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona; y

65 2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona;

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

4. Realizaciones adicionales

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

Ciertos compuestos de la divulgación pueden también poseer una actividad suficiente en modular los canales de sodio neuronales, es decir, Na_v 1.1, 1.2, 1.5, 1.7 y/o 1.8, y pueden tener propiedades farmacocinéticas apropiadas de forma que puedan ser activos con respecto al sistema nervioso central y/o periférico. Por consiguiente, algunos compuestos de la divulgación también pueden ser de uso en el tratamiento de epilepsia o dolor o picor de un origen neuropático.

En una realización, la presente divulgación proporciona medios para tratar un estado de enfermedad en un mamífero que puede ser aliviado mediante tratamiento con un agente capaz de reducir la corriente tardía de sodio, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de los mismos una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IA como se ha descrito anteriormente. En otra realización, el estado de enfermedad es una enfermedad cardiovascular seleccionada de una o más de arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable e inestable, angina inducida por el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente. En otra realización, el estado de enfermedad es diabetes o neuropatía periférica diabética. En una realización adicional, el estado de enfermedad produce uno o más de dolor neuropático, epilepsia, convulsiones o parálisis.

En una realización, la presente divulgación proporciona medios para tratar diabetes en un mamífero, que comprenden administrar a un mamífero en necesidad de los mismos una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IA como se ha descrito anteriormente. La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia; metabolismo alterado de los lípidos, hidratos de carbono y proteínas; y un riesgo elevado de complicaciones de enfermedad vascular. La diabetes es un problema de salud pública cada vez mayor, ya que está asociado a tanto aumento de la edad como de la obesidad.

Hay dos tipos importantes de diabetes mellitus: 1) Tipo I, también conocido como diabetes dependiente de insulina (IDDM) y 2) Tipo II, también conocida como diabetes independiente de insulina o no dependiente de insulina (NIDDM). Ambos tipos de diabetes mellitus son debidos a cantidades insuficientes de insulina circulante y una disminución en la respuesta del tejido periférico a la insulina.

La diabetes de tipo I resulta del fallo del cuerpo a producir insulina, la hormona que "abre" las células del cuerpo, permitiendo que la glucosa entre y las alimente. Las complicaciones de la diabetes de tipo I incluyen enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular; retinopatía (enfermedad del ojo); enfermedad renal (nefropatía); neuropatía (daño nervioso); además del mantenimiento de una buena salud de la piel, los pies y bucal.

La diabetes de tipo II resulta de la incapacidad del cuerpo a producir insulina suficiente o la incapacidad de las células para usar la insulina que es naturalmente producida por el cuerpo. La afección donde el cuerpo no es capaz de usar óptimamente la insulina se llama resistencia a la insulina. La diabetes de tipo II frecuentemente va acompañada de hipertensión arterial y ésta puede contribuir a enfermedad cardíaca. En pacientes con diabetes mellitus de tipo II, estrés, infección y medicaciones (tales como corticosteroides) también puede conducir a niveles de azúcar en sangre gravemente elevados. Acompañado de deshidratación, la grave elevación de azúcar en sangre en pacientes con diabetes de tipo II puede conducir a un aumento en la osmolalidad de la sangre (estado hiperosmolar). Esta afección puede conducir a coma.

Se ha sugerido que la ranolazina (RANEXA®, un inhibidor selectivo de INaL) puede ser un agente antidiabético que produce la preservación 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 tanto, se contempla que los compuestos de fórmula IA como se desvelan en el presente documento pueden usarse como agentes antidiabéticos para el tratamiento de diabetes.

Composiciones farmacéuticas y administración

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

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

Un modo para la administración es parenteral, particularmente mediante inyección. Las formas en las que las novedosas composiciones de la presente divulgación pueden incorporarse para administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas o de aceite, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, además de elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Soluciones acuosas en solución salina también se usan convencionalmente para inyección, pero es menos preferido en el contexto de la presente invención. También pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y usando tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede provocarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

Se preparan soluciones inyectables estériles incorporando un compuesto según la presente divulgación en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos otros componentes como se ha enumerado anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, se preparan dispersiones incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros componentes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado a vacío y liofilización que dan un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo. Preferentemente, para administración parenteral, se preparan soluciones inyectables estériles que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, 0,1 a 700 mg, de un compuesto descrito en el presente documento. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto en realidad administrado normalmente se determinará por un médico, en vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

La administración por vía oral es otra vía para administración de compuestos según la invención. La administración puede ser mediante cápsula o comprimidos recubiertos entéricos, o similares. En la preparación de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento, el principio activo se diluye normalmente por un excipiente y/o se encierra dentro de un vehículo tal que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve de diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como antes), que actúa de vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y 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, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionante y agentes de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxi-benzoatos; edulcorantes; y aromatizantes.

Las composiciones de la divulgación pueden formularse de manera que se proporcione liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración por vía oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen recipientes recubiertos de polímero o formulaciones de fármaco-matriz de polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se dan en las patentes de EE.UU. 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 administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente divulgación en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es muy conocido en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N.º 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para administración continua, pulsada, o a demanda, de agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para 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 compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Preferentemente, para administración por vía oral, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g, o alternativamente, o 100 mg a 500 mg, de un compuesto descrito en el presente documento, y para administración parenteral, preferentemente de 0,1 mg a 700 mg, o alternativamente, 0,1 mg a 100 mg, de un compuesto, un compuesto descrito en el presente documento. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto en realidad administrada normalmente será determinada por un médico, en vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para 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 invención. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se indica que el principio activo está uniformemente disperso en toda la composición de manera que la composición pueda ser fácilmente subdividida en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Puede usarse varios materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito arriba. Preferentemente, las composiciones se administran por la vía oral o respiratoria nasal para el efecto local o sistémico. Pueden nebulizarse las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables por el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una tienda facial, o máquina de respiración con presión positiva intermitente. Pueden administrarse composiciones en solución, suspensión, o polvo, preferentemente por vía oral o por vía nasal, de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

Terapia de combinación

Pacientes que están tratándose por administración de los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación frecuentemente presentan enfermedades o afecciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o afecciones pueden ser de naturaleza cardiovascular o pueden estar relacionadas con trastornos pulmonares, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Además, algunos pacientes coronarios que está tratándose por administración de los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación presentan afecciones que pueden beneficiarse del tratamiento con agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, y/o antidepresivos y ansiolíticos.

Terapia de combinación con agente cardiovascular

Las enfermedades o afecciones cardiovasculares que pueden beneficiarse de un tratamiento de combinación de los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación con otros agentes terapéuticos incluyen, sin limitación, angina que incluye angina estable, angina inestable (UA), angina inducida por el ejercicio, angina variante, arritmias, claudicación intermitente, infarto de miocardio que incluye infarto de miocardio no STE (NSTEMI), 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 expulsada preservada (disfunción diastólica), insuficiencia cardíaca aguda, o isquemia recurrente.

Agentes terapéuticos adecuados para tratar las enfermedades o afecciones cardiovasculares incluyen antianginosos, agentes para insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensores y agentes hipolipemiantes.

La co-administración de los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación con agentes terapéuticos adecuados para tratar afecciones cardiovasculares permite el potenciamiento en la terapia de referencia que el paciente está actualmente recibiendo.

Antianginosos

Los antianginosos incluyen beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio y nitratos. Los beta-bloqueadores reducen la necesidad de oxígeno del corazón reduciendo su carga de trabajo, produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y contracción del corazón menos vigorosa. Ejemplos de beta-bloqueadores 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 así la circulación sanguínea coronaria y disminuyendo la tensión arterial. Ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, dinitrato de isosorbida y 5-momonitrato de isosorbida.

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

Agentes de insuficiencia cardíaca

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

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) reducen la carga de trabajo del corazón, expandiendo los vasos sanguíneos y disminuyendo la resistencia a la circulación sanguínea. Ejemplos de inhibidores de ACE incluyen benazeprilo (Lotensin[®]), captoprilo (Capoten[®]), enalaprilo (Vasotec[®]), fosinopril (Monopril[®]), lisinopril (Prinivil[®], Zestril[®]), moexiprilo (Univasc[®]), perindopril (Aceon[®]), quinapril (Accupril[®]), ramipril (Altace[®]) ytrandolapril (Mavik[®]).

Los vasodilatadores reducen la presión sobre los vasos sanguíneos, haciendo que se relajen y se expandan. Ejemplos de vasodilatadores incluyen hidralazina, diazóxido, prazosina, clonidina y metildopa. Inhibidores de ACE, nitratos, activadores de los canales de potasio y bloqueadores de los canales de calcio también actúan de vasodilatadores.

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

Agentes antitrombóticos

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

Los inhibidores de plaquetas inhiben la capacidad de coagulación de las plaquetas, reduciendo así la coagulación en las arterias. Ejemplos de inhibidores de plaquetas incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), ticlopidina, clopidogrel

(Plavix[®]), prasugrel (Effient[®]), dipiridamol, cilostazol, persantina sulfpirazona, dipiridamol, indometacina e inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa, tales como abciximab, tirofiban y eptifibatida (Integrelin[®]). Los beta-bloqueadores y bloqueadores de los canales de calcio también tienen un efecto inhibitor de plaquetas.

5 Los anticoagulantes previenen que los coágulos de sangre se hagan más grandes y previenen la formación de nuevos coágulos. Ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina (Angiomax[®]), warfarina (Coumadin[®]), heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, danaparoid, lepirudina y argatroban.

10 Los atentes trombolíticos actúan rompiendo un coágulo de sangre existente. Ejemplos de agentes trombolíticos incluyen estreptocinasa, urocinasa y tenecteplasa (TNK), y activador tisular del plasminógeno (t-PA).

Agentes antiarrítmicos

15 Se usan agentes antiarrítmicos para tratar trastornos de la frecuencia cardíaca y el ritmo. Ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, dronedarona, quinidina, procainamida, lidocaína y propafenona. También se usan glucósidos cardíacos y beta-bloqueadores como agentes antiarrítmicos.

20 Combinaciones con amiodarona y dronedarona son de particular interés (véase la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2010/0056536 y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2011/0183990).

Agentes antihipertensores

25 Se usan agentes antihipertensores para tratar hipertensión, a condición en que la tensión arterial sea coherentemente superior a la normal. La hipertensión está asociada a muchos aspectos de la enfermedad cardiovascular, que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis y formación de coágulos. Ejemplos de agentes antihipertensores incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tales como prazosina (Minipress[®]), mesilato de doxazosina (Cardura[®]), clorhidrato de prazosina (Minipress[®]), prazosina, politiazida (Minizide[®]) y clorhidrato de terazosina (Hytrin[®]); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal[®]), nadolol (Corgard[®]), timolol (Blocadree), metoprolol (Lopressor[®]) y pindolol (Visken[®]); agonistas alfa-adrenoceptores centrales, tales como clorhidrato de clonidina (Catapres[®]), clorhidrato de clonidina y clortalidona (Clorpres[®], Combipres[®]), acetato de guanabenz (Wytensin[®]), clorhidrato de guanfacina (Tenex[®]), metildopa (Aldomet[®]), metildopa y clorotiazida (Aldoclor[®]), metildopa y hidrocloreotiazida (Aldoril[®]); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne[®], Trandate[®]), carvedilol (Coreg[®]); agentes adrenérgicos bloqueantes de neuronas, tales como guanetidina (Ismelin[®]), reserpina (Serpasil[®]); antihipertensores que actúan en el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres[®]), metildopa (Aldomet[®]), guanabenz (Wytensin[®]); agentes anti-angiotensina II; inhibidores de ACE, tales como perindopril (Aceon[®]), captopril (Capoten[®]), enalapril (Vasotec[®]), lisinopril (Prinivil[®], Zestril[®]); antagonistas de receptores de angiotensina II, tales como candesartán (Atacand[®]), eprosartán (Teveten[®]), irbesartán (Avapro[®]), losartán (Cozaar[®]), telmisartán (Micardis[®]), valsartán (Diovan[®]); bloqueadores de los canales de calcio, tales como verapamilo (Calan[®], Isoptin[®]), diltiazem (Cardizem[®]), nifedipina (Adalat[®], Procardia[®]); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusiato (Nipride[®]), diazóxido (Hyperstat[®] IV), hidralazina (Apresoline[®]), minoxidilo (Loniten[®]), verapamilo; y activadores de los canales de potasio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandilo y pinacidilo.

Agentes hipolipemiantes

45 Los agentes hipolipemiantes se usan para reducir las cantidades de colesterol o azúcares grasos presentes en la sangre. Ejemplos de agentes hipolipemiantes incluyen bezafibrato (Bezalip[®]), ciprofibrato (Modalim[®]) y estatinas, tales como atorvastatina (Lipitor[®]), fluvastatina (Lescol[®]), lovastatina (Mevacor[®], Altocor[®]), mevastatina, pitavastatina (Livalo[®], Pitava[®]), pravastatina (Lipostat[®]), rosuvastatina (Crestor[®]) y simvastatina (Zocor[®]).

50 En la presente invención, el paciente que presenta un evento de enfermedad coronaria aguda frecuentemente padece 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 pueden beneficiarse del tratamiento de una terapia de combinación que comprende administrar al paciente un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, fórmula IA) en combinación con al menos un agente terapéutico.

Terapia de combinación para trastornos pulmonares

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

65 Ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores que incluyen agonistas beta2 y anticolinérgicos, corticosteroides y suplementos de electrolitos. Ejemplos específicos de agentes terapéuticos usados 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

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

10 Ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensores y agentes hipolipemiantes, como se describe en la sección "Terapia de combinación con agente cardiovascular", anteriormente. Agentes terapéuticos adicionales usados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa y miméticos de incretina.

Terapia de combinación para trastornos vasculares periféricos

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

Terapia de combinación para trastornos gastrointestinales

20 Trastornos gastrointestinales se refiere a enfermedades y afecciones asociadas al tubo gastrointestinal. Ejemplos de trastornos gastrointestinales incluyen enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), gastroenteritis, gastritis y enfermedad de úlcera péptica, y pancreatitis.

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

Terapia de combinación con antibióticos, analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos

35 Pacientes que presentan un evento de enfermedad coronaria aguda pueden presentar afecciones que se benefician de la administración del agente terapéutico o agentes que son antibióticos, analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos en combinación con un compuesto como se ha desvelado en el presente documento (por ejemplo, la fórmula I).

Antibióticos

40 Los antibióticos son agentes terapéuticos que destruyen, o detienen, el crecimiento de microorganismos, que incluyen tanto bacterias como hongos. Ejemplos de agentes antibióticos incluyen antibióticos β-lactámicos, que incluyen penicilinas (amoxicilina), cefalosporinas, tales como cefazolina, cefuroxima, cefadroxilo (Duricef[®]), cefalexina (Keflex[®]), cefradina (Velosef[®]), cefaclor (Ceclor[®]), cefuroxime axetil (Ceftin[®]), cefprozilo (Cefzil[®]), loracarbef (Lorabid[®]), cefixima (Suprax[®]), cefpodoxima proxetilo (Vantin[®]), ceftibuteno (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 antibióticos sulfa, tales como sulfisoxazol.

Analgésicos

50 Los analgésicos son agentes terapéuticos que se usan para aliviar el dolor. Ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos y morfínomiméticos, tales como fentanilo y morfina; paracetamol; AINE e inhibidores de COX-2. Dada la capacidad de los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación para tratar dolor neuropático mediante la inhibición de los canales de sodio Na_v 1.7 y 1.8, se concibe particularmente la combinación con analgésicos. Véase la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 20090203707.

Antidepresivos y ansiolíticos

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

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

Los métodos de terapia de combinación incluyen la co-administración de una única formulación que contiene los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación y el agente terapéutico o agentes, esencialmente administración contemporánea de más de una formulación que comprende el bloqueador tardío de los canales de sodio de la divulgación y agente terapéutico o agentes, y la administración consecutiva de un bloqueador tardío de los canales de sodio de la divulgación y agente terapéutico o agentes, en cualquier orden, en los que preferentemente hay un periodo de tiempo donde el bloqueador tardío de los canales de sodio de la divulgación y el agente terapéutico o agentes ejercen simultáneamente su efecto terapéutico.

5. Síntesis de compuestos de ejemplo

Los compuestos de la divulgación pueden prepararse usando métodos desvelados en el presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la divulgación en el presente documento y los métodos muy conocidos en la técnica. Pueden usarse métodos sintéticos convencionales y muy conocidos, además de las enseñanzas en el presente documento. La síntesis de compuestos típicos descritos en el presente documento, por ejemplo, compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de la fórmula IA, puede llevarse a cabo como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, pueden comprarse comercialmente reactivos, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

Síntesis generales

Realizaciones típicas de los compuestos según la presente divulgación pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente dada la descripción en el presente documento que los esquemas generales pueden alterarse por sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tienen estructuras similares para producir productos que son correspondientemente diferentes. Siguen descripciones de síntesis para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios generalmente pueden determinarse por inspección. Los materiales de partida normalmente se obtienen de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones de la presente invención, la inspección de la estructura del compuesto que va a sintetizarse proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente en vista de los esquemas generales proporcionados en el presente documento. La identidad del producto final generalmente dará la identidad evidente de los materiales de partida necesarios por un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en el presente documento.

Parámetros de reacción sintéticos

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes métodos generales y procedimientos. Se apreciará que donde se den condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso, a menos que se establezca de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes particulares o el disolvente usado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Además, como será evidente para aquellos expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Grupos protectores adecuados para los diversos grupos funcionales, además de condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares, son muy conocidos 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, New York, y referencias citadas en su interior.

Además, los compuestos de la presente 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 diaestereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos aquellos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique lo contrario. Pueden prepararse estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos muy conocidos en la técnica. Alternativamente, pueden separarse mezclas racémicas de tales compuestos usando, por ejemplo, cromatografía en

columna quiral, agentes de resolución quirales, y similares.

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

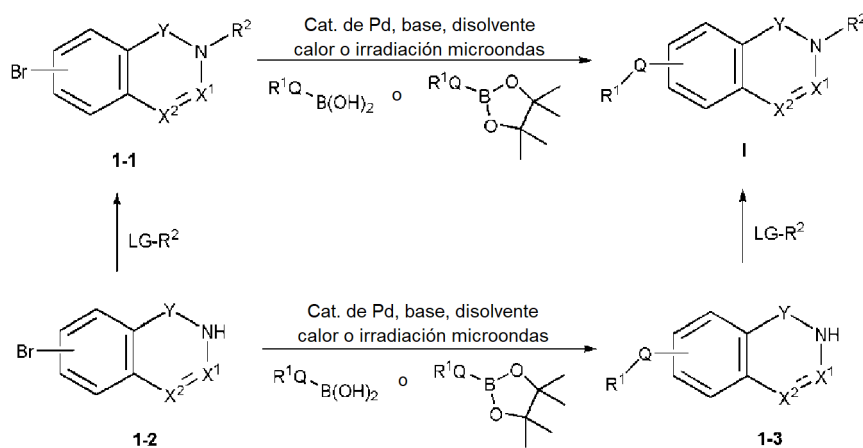
Los términos "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describen conjuntamente con él (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo,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

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

Síntesis de los compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I normalmente se preparan proporcionando primero el núcleo molecular 1-2; que puede obtenerse comercialmente, por ejemplo, 7-bromoftalazin-1(2H)-ona, 6-bromoftalazin-1(2H)-ona, y similares, o sintetizarse *de novo*, y luego unirse a los sustituyentes -Q-R¹ deseados usando condiciones de acoplamiento adecuadas (por ejemplo, acoplamiento de 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 IA.

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 suave, por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato sódico. La reacción normalmente se realiza en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), a una temperatura de aproximadamente 120-170 °C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora o a una temperatura más baja, es decir, 90-110 °C durante 2 a 5 días. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto de fórmula I se aísla mediante medios convencionales.

Se apreciará que el sustituyente de R² puede modificarse o añadirse o bien antes (como se muestra en el Esquema 1) o bien después de la adición del resto R¹. El resto R² puede acoplarse al núcleo 1-2 bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula LG-R² (donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, hidroxilo, alcoxi, y 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 potasio, bicarbonato sódico, trietilamina, y similares, en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, y opcionalmente una temperatura elevada de

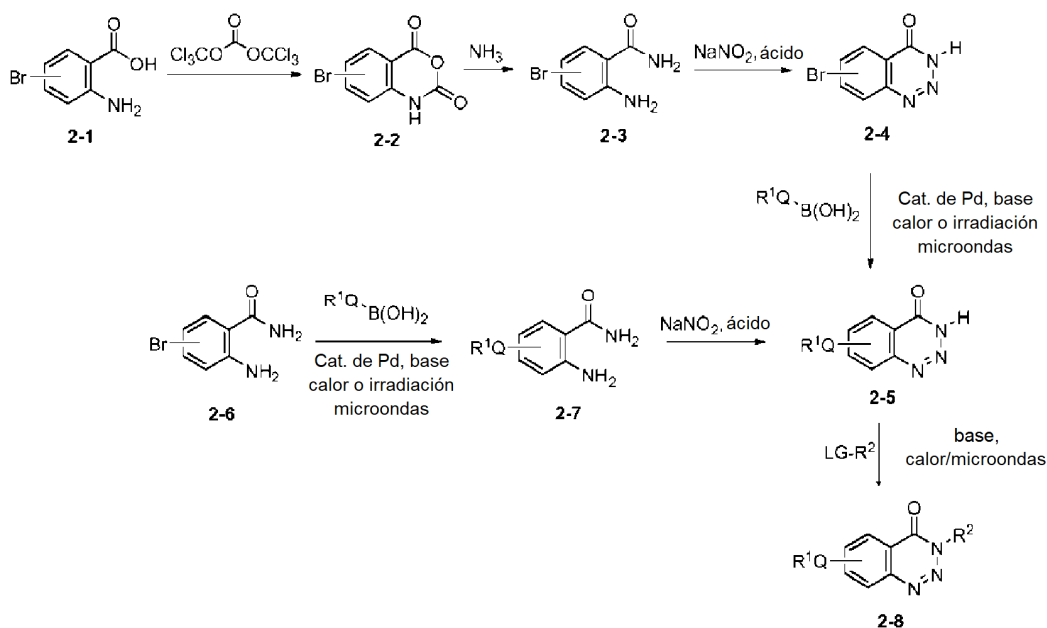
aproximadamente 100-150 °C, o en un microondas. Por tanto, en el caso en el que el sustituyente R² contenga un anillo de heteroarilo, el anillo de heteroarilo puede sintetizarse y ciclarse antes o después de la adición de la porción -Q-R¹.

5 Síntesis opcional del núcleo

En ciertas realizaciones, el núcleo puede sintetizarse y ciclarse antes o después de la adición del sustituyente -Q-R¹. Por ejemplo, tales vías alternativas para la síntesis de compuestos de benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona de fórmula 2-8 se muestran en el Esquema 2 que se incluye a modo de referencia, a continuación.

10

Esquema 2



En una realización de preferencia, los compuestos de fórmula 2-2 se preparan a partir de compuestos comercialmente disponibles de fórmula 2-1 usando carbonato de bis(triclorometilo). La reacción de los compuestos de fórmula 2-2 con amoníaco en un disolvente adecuado, tal como THF, proporciona compuestos de fórmula 2-3, que se convierten en compuestos de fórmula 2-4 con nitrito de sodio en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, en un sistema de disolventes adecuado, tal como dioxano acuoso. Los compuestos de fórmula 2-5 pueden proporcionarse a partir de los compuestos de fórmula 2-4 mediante reacción con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula R¹Q-B(OH)₂, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas.

Condiciones de reacción de acoplamiento típicas un disolvente inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base suave, por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato sódico. La reacción normalmente se realiza en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), a una temperatura de aproximadamente 120-170 °C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora o a una temperatura más baja, es decir, 90-110 °C durante 2 a 5 días. Cuando la reacción está sustancialmente completa, los compuestos de fórmula 2-5 pueden aislarse mediante medios convencionales.

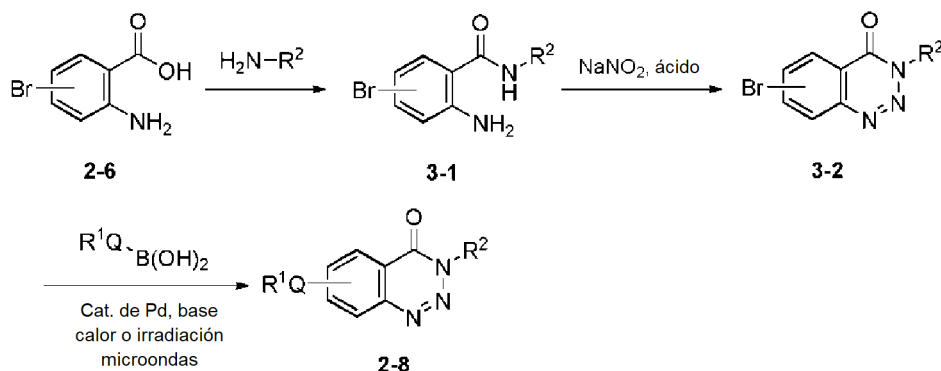
En otra realización de referencia, pueden proporcionarse compuestos de fórmula 2-5 a partir de compuestos de fórmula 2-6. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 2-6 se acoplan con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula R¹Q-B(OH)₂, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando compuestos de fórmula 2-7. Los compuestos de fórmula 2-7 se ciclan para proporcionar compuestos de fórmula 2-5 usando nitrito de sodio en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, en un sistema de disolventes adecuado, tal como dioxano acuoso.

El resto R² puede acoplarse a los compuestos de fórmula 2-5 bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula LG-R² (donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, hidroxilo, alcoxi, o similares) como se muestra en el Esquema 1 proporcionando compuestos de benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona de fórmula 2-8. Las condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, 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.

En otras realizaciones de referencia, el núcleo puede sintetizarse y ciclarse antes o después de la adición del sustituyente R² (Esquema 3). Por ejemplo, una vía alternativa tal para la síntesis de compuestos de benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona de fórmula 2-8 se muestra en el Esquema 3, a continuación.

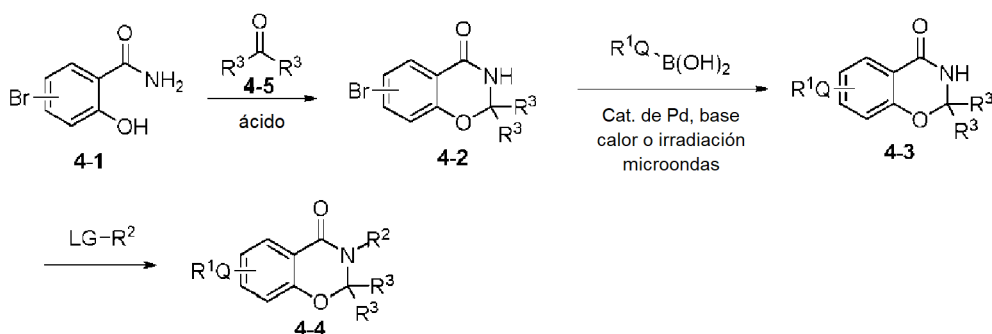
Esquema 3



En el Esquema 3, pueden prepararse amidas de fórmula 3-1 a partir del ácido correspondiente de fórmula 2-6 usando una amina primaria apropiadamente sustituida de fórmula H₂N-R² bajo condiciones de reacción estándar, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina. Además, el ácido de fórmula 2-6 puede primero convertirse en el haluro de ácido correspondiente usando, por ejemplo, cloruro de tionilo, antes de la reacción con la amina de fórmula H₂N-R². Los compuestos de fórmula 3-1 se ciclan entonces para proporcionar compuestos de fórmula 3-2 usando nitrito de sodio en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, en un sistema de disolventes adecuado, tal como dioxano acuoso. Los compuestos de fórmula 3-2 se acoplan entonces con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula R¹Q-B(OH)₂, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando compuestos de fórmula 2-8.

En ciertas realizaciones, el núcleo puede sintetizarse y ciclarse antes o después de la adición del sustituyente R² (Esquemas 4 y 5). Por ejemplo, la síntesis de compuestos de 2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona de fórmula 4-4 (por ejemplo, fórmula VIIIA) se muestra en el Esquema 4, a continuación.

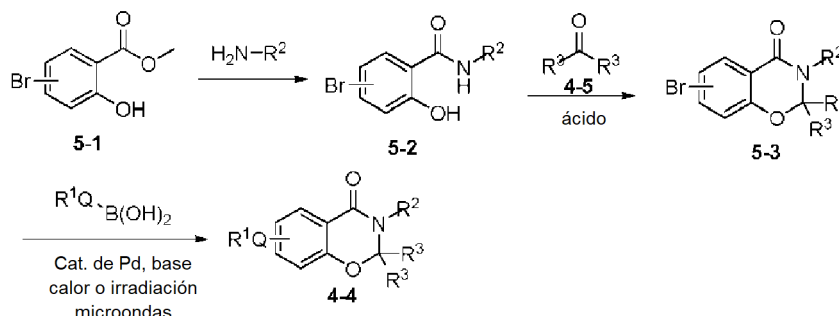
Esquema 4



En el Esquema 4, puede prepararse compuestos de fórmula 4-2 a partir de la amida correspondiente de fórmula 4-1 mediante ciclación usando un reactivo de fórmula 4-5, o una versión protegida del mismo, en presencia de un ácido, tal como ácido para-toluenosulfónico o ácido clorhídrico, en un sistema de disolventes adecuado, tal como tolueno, proporcionando compuestos de fórmula 4-2. Los compuestos de fórmula 4-2 pueden entonces acoplarse con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula R¹Q-B(OH)₂, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando los compuestos de fórmula 4-3. El resto R² puede acoplarse a compuestos de fórmula 4-3 bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula LG-R² (donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, hidroxilo, alcoxi, o similares) como se muestra en el Esquema 1 proporcionando compuestos de fórmula 4-4. Condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, 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.

En otras realizaciones, se muestra una síntesis alternativa de compuestos de 2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona de fórmula 4-4 (por ejemplo, fórmula VIIIA) en el Esquema 5, a continuación.

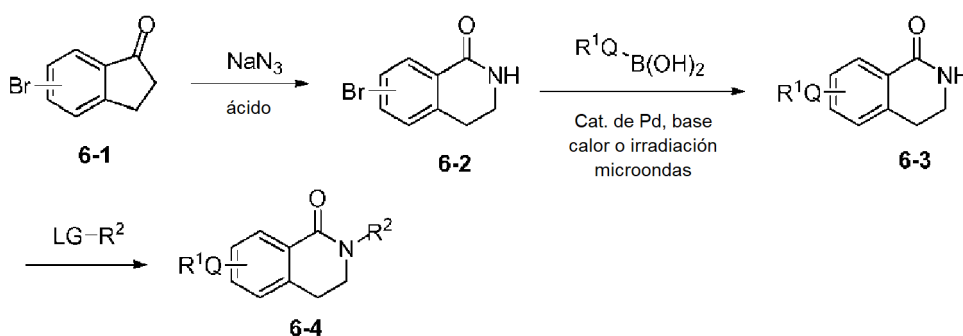
Esquema 5



5 En el Esquema 5, pueden prepararse amidas de fórmula 5-2 a partir del éster correspondiente de fórmula 5-1 usando una amina primaria apropiadamente sustituida de fórmula H_2N-R^2 bajo condiciones de reacción estándar, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina. Los compuestos de fórmula 5-2 se ciclan entonces para proporcionar los compuestos de fórmula 5-3 usando un reactivo de fórmula 4-5, o una versión protegida del mismo, en presencia de un ácido, tal como ácido para-toluenosulfónico o ácido clorhídrico, en un sistema de disolventes adecuado, tal como tolueno. Los compuestos de fórmula 5-3 se acoplan entonces con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula $R^1Q-B(OH)_2$, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando compuestos de fórmula 4-4.

15 En otra realización de referencia, pueden sintetizarse compuestos de fórmula 6-4 como se muestra en el Esquema 6, a continuación.

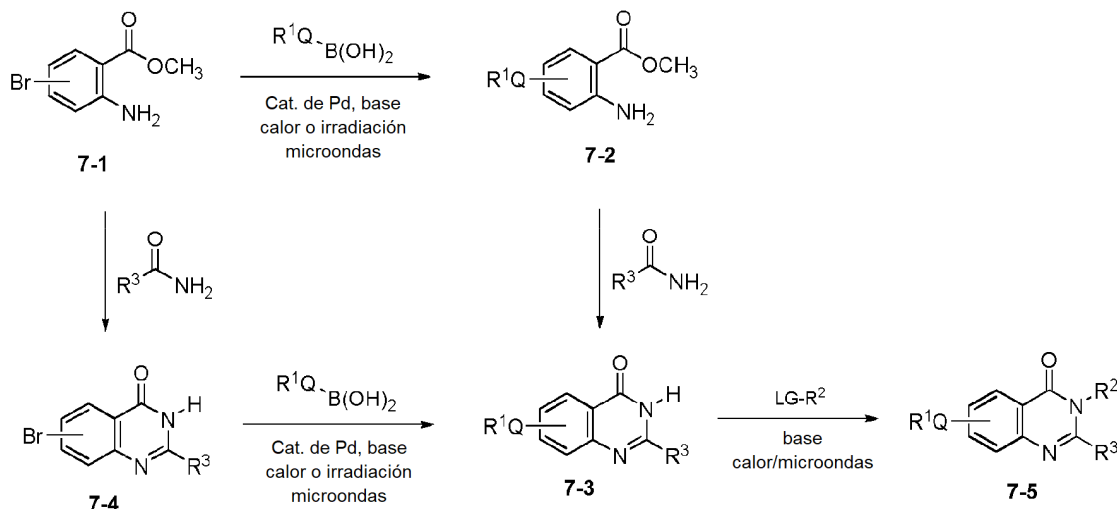
Esquema 6



20 En el Esquema 6, pueden prepararse compuestos de fórmula 6-2 a partir de la 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona correspondiente de fórmula 6-1 usando aproximadamente un exceso molar de 1,5 de azida de sodio en presencia de un ácido, tal como ácido metanosulfónico, en un baño de hielo. Los compuestos de fórmula 6-2 se acoplan entonces con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula $R^1Q-B(OH)_2$, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando compuestos de fórmula 6-3. El resto R^2 puede acoplarse a compuestos de fórmula 6-3 bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula $LG-R^2$ (donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, hidroxilo, alcoxi, o similares) proporcionando compuestos de fórmula 6-4. Condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, 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.

35 En ciertas realizaciones de referencia, el núcleo puede sintetizarse y ciclarse antes o después de la adición del sustituyente $-Q-R^1$ (Esquema 7). Por ejemplo, tales vías para la síntesis de compuestos de quinazolin-4(3H)-ona de fórmula 7-5 se muestran en el Esquema 7, a continuación.

Esquema 7



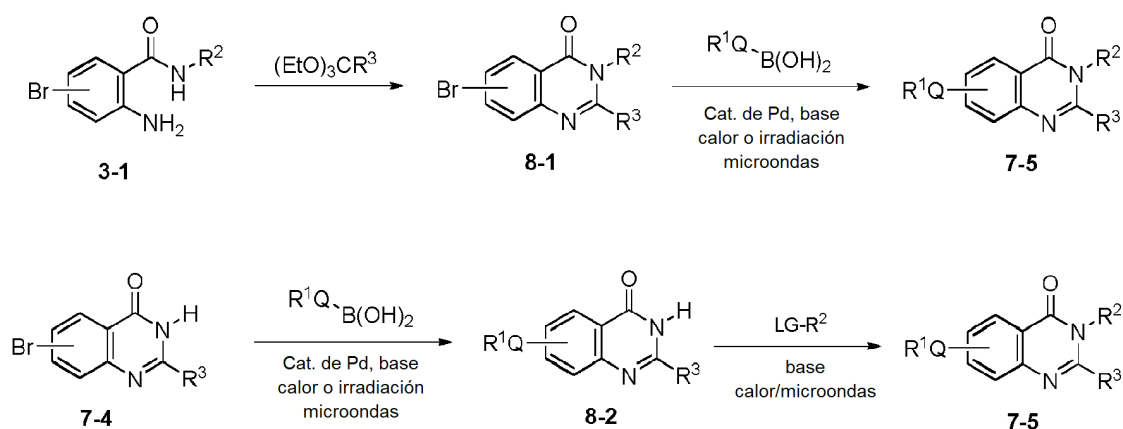
En una realización, pueden proporcionarse compuestos de fórmula **7-2** a partir de compuestos de fórmula **7-1**. Por ejemplo, los compuestos de fórmula **7-2** se acoplan con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula $\text{R}^1\text{Q-B(OH)}_2$, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando los compuestos de fórmula **7-2**. Los compuestos de fórmula **7-2** se ciclan entonces usando un exceso de la amida apropiada para proporcionar compuestos de referencia de fórmula **7-3**.

En otra realización de referencia, se preparan compuestos de fórmula **7-3** a partir de compuestos de fórmula **7-1** a modo de compuestos de fórmula **7-4**. La reacción de los compuestos de fórmula **7-1** con un exceso de la amida apropiada proporciona compuestos de fórmula **7-4**, que entonces se convierten en compuestos de fórmula **7-3** mediante reacción con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula $\text{R}^1\text{Q-B(OH)}_2$, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas. Condiciones de reacción de acoplamiento típicas un disolvente inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base suave, por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato sódico. La reacción normalmente se realiza en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), a una temperatura de aproximadamente 120-170 °C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora o a una temperatura más baja, es decir, 90-110 °C durante 2 a 5 días. Cuando la reacción está sustancialmente completa, los compuestos de fórmula **7-3** pueden aislarse mediante medios convencionales.

El resto R^2 puede acoplarse a compuestos de fórmula **7-3** bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula LG-R^2 (donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, hidroxilo, alcoxi, o similares) como se muestra en el Esquema 1 proporcionando compuestos de quinazolin-4(3H)-ona de fórmula **7-5**. Condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, 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.

En otras realizaciones de referencia, el núcleo puede sintetizarse y ciclarse antes o después de la adición del sustituyente R^2 (Esquema 8). Por ejemplo, una vía alternativa tal para la síntesis de compuestos de quinazolin-4(3H)-ona de fórmula **7-5** se muestra en el Esquema 8, a continuación.

Esquema 8

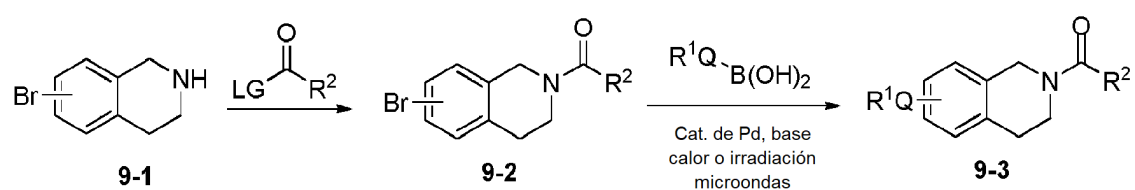


En el Esquema 8, pueden prepararse amidas de fórmula **3-1** a partir del ácido correspondiente de fórmula **2-6** usando una amina primaria apropiadamente sustituida de fórmula $\text{H}_2\text{N-R}^2$ según el Esquema 3, anteriormente en este documento. Entonces se ciclan los compuestos de fórmula **3-1** usando ortoformiato de trietilo (es decir, $(\text{EtO})_3\text{CR}^3$), o un derivado apropiadamente sustituido del mismo, proporcionando compuestos de fórmula **8-1**. Los compuestos de fórmula **8-1** se acoplan entonces con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula $\text{R}^1\text{Q-B(OH)}_2$, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando compuestos de quinazolin-4(3H)-ona de fórmula **7-5**.

Alternativamente, los compuestos de fórmula **7-4** se acoplan con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula $\text{R}^1\text{Q-B(OH)}_2$, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando compuestos de fórmula **8-2**, que pueden entonces sustituirse adicionalmente con R^2 usando un reactivo apropiado de fórmula LG-R^2 (donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, hidroxilo, alcoxi, o similares) como se muestra en el Esquema 1 proporcionando compuestos de quinazolin-4(3H)-ona de fórmula **7-5**.

En otra realización de referencia, pueden sintetizarse compuestos de fórmula **9-3** como se muestra en el Esquema 9, a continuación.

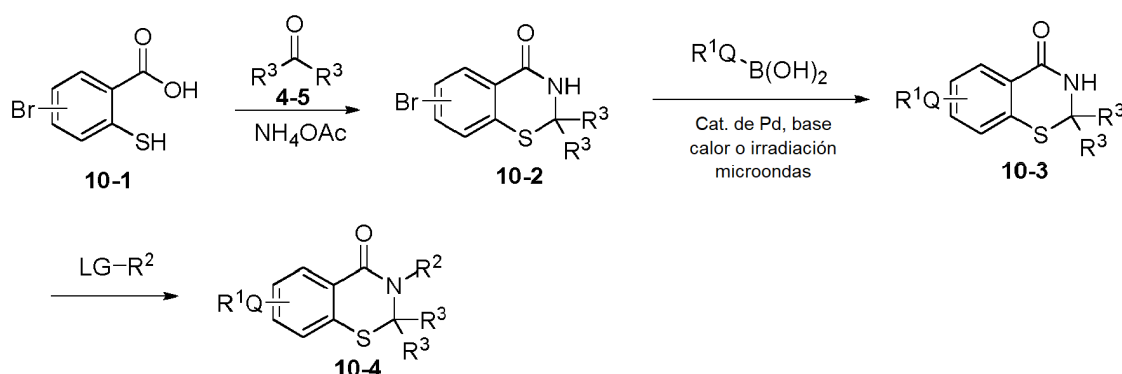
Esquema 9



Los compuestos de fórmula **9-1** pueden acoplarse al resto $-\text{C(O)-R}^2$ bajo condiciones de reacción de acoplamiento de péptidos típicas con un reactivo apropiado de fórmula LG-C(O)-R^2 (donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, hidroxilo, alcoxi, o similares) proporcionando compuestos de fórmula **9-2**. Condiciones de reacción de acoplamiento típicas incluyen la presencia de un agente de activación, tal como hexafluorofosfatometanamio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) con N-metilmorfolina (NMM), y similares, en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, y opcionalmente una temperatura elevada de aproximadamente $100\text{-}150\text{ }^\circ\text{C}$, o en un microondas. Los compuestos de fórmula **9-1** pueden comprarse o sintetizarse según procedimientos conocidos. Los compuestos de fórmula **9-2** se acoplan entonces con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula $\text{R}^1\text{Q-B(OH)}_2$, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando compuestos de fórmula **9-3**.

En otra realización de referencia, la síntesis de compuestos de 2H-benzo[e][1,3]tiazin-4(3H)-ona de fórmula **10-4** se muestra en el Esquema 10, a continuación.

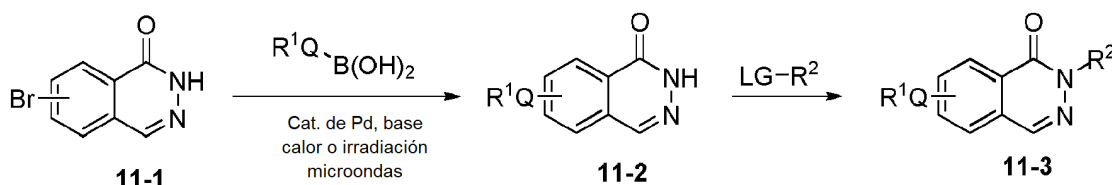
Esquema 10



En el Esquema 4, pueden prepararse compuestos de fórmula **10-2** a partir de la amida correspondiente de fórmula **10-1** mediante ciclación usando un reactivo de fórmula **4-5**, o una versión protegida del mismo, en presencia de acetato de amonio, en un sistema de disolventes adecuado, tal como tolueno, proporcionando compuestos de fórmula **10-2**. Los compuestos de fórmula **10-2** pueden entonces acoplarse con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula R¹Q-B(OH)₂, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando compuestos de fórmula **10-3**. El resto R² puede acoplarse a compuestos de fórmula **10-3** bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula LG-R² (donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, hidroxilo, alcoxi, o similares) proporcionando compuestos de fórmula **10-4**. Condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base, tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato sódico, trietilamina, y similares, en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, a temperatura ambiente, u opcionalmente una temperatura elevada de aproximadamente 100-150 °C, o en un microondas.

En ciertas realizaciones de referencia, el núcleo puede estar comercialmente disponible o sintetizarse o ciclarse antes de la adición del sustituyente -Q-R¹/o R². Por ejemplo, la síntesis de compuestos de bromoftalazina de fórmula **11-3** se muestra en el Esquema 11, a continuación.

Esquema 11



En el Esquema 11, compuestos de fórmula **11-1** pueden entonces acoplarse con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula R¹Q-B(OH)₂, o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionando compuestos de fórmula **11-2**. El resto R² puede acoplarse a compuestos de fórmula **11-2** bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula LG-R² (donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, hidroxilo, alcoxi, o similares) como se muestra en el Esquema 1 proporcionando compuestos de fórmula **11-3**. Condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, 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 producir la producción de varios productos isoméricos cualquiera o todos de ellos pueden aislarse y purificarse usando técnicas convencionales.

Los siguientes ejemplos están incluidos para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Debe apreciarse por aquellos expertos en la materia que las técnicas desveladas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y así puede considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, aquellos expertos en la materia deben apreciar, en vista de la presente divulgación, que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan y todavía obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

Lista de abreviaturas y acrónimos

| Abreviatura | Significado |
|-----------------------|---|
| °C | Grado Celsius |
| anal. | Analítico |
| ATP | Adenosina-5'-trifosfato |
| ATX II | Toxina de <i>Anemonia sulcata</i> |
| ACN | Acetonitrilo |
| BOC | terc-Butoxicarbonilo |
| CDI | 1,1'-Carbonildiimidazol |
| CHO | Ovario de hámster chino |
| Cy | Ciclohexano |
| d | Doblete |
| dd | Doblete de dobletes |
| DABAL-Me ₃ | Aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano |
| DEAD | Azodicarboxilato de dietilo |
| DIEA | N,N-Diisopropiletilamina |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMSO | Sulfóxido de dimetilo |
| dppf | 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno |
| dt | Doblete de tripletes |
| ECF | Líquido extracelular |
| EDCI | 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida |
| EDTA | Ácido etilendiaminatetraacético |
| EGTA | Ácido etilenglicoltetraacético |
| equiv/eq | Equivalentes |
| EtOAc | Acetato de etilo |
| EtOH | Etanol |
| g | Gramos |
| G418 | Geneticina |
| GTP | Guanosina-5'-trifosfato |
| HEPES | Ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico) |
| hERG | Gen relacionado con éter-à-go-go humano |
| HPLC | Cromatografía de líquidos de alta resolución |
| h | Horas |
| Hz | Hercio |
| Cl ₅₀ | La concentración inhibitoria al 50 % |
| IMR-32 | Línea celular de neuroblastoma humano |
| IRES | Sitio interno de entrada al ribosoma |
| UI | Unidad internacional |
| J | Constante de acoplamiento |
| Kg | Kilogramo |
| kHz | Kilohercio |
| l | Litro |
| CLEM/CL-EM | Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas |
| M | Molar |
| m | Metro |
| m/z | relación masa con respecto a carga |
| M+ | Pico de masa |
| M+H | Pico de masa más hidrógeno |
| M+Na | Pico de masa más sodio |
| Me | Metilo |
| mg | Miligramo |
| MHz | Megahercio |
| min | Minuto |
| ml | Mililitro |
| mM | Milimolar |
| mm | Milímetro |
| mmol | Milimol |
| mOsmol | Miliosmol |
| MRM | Microscopía de resonancia magnética |
| EM | Estabilidad metabólica |
| EM | Espectroscopía de masas |
| ms | Milisegundo |
| mV | Milivoltio |
| MW/mw | Microondas |
| N | Normal |

| | |
|-----------|---|
| nmol | Nanomol |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| pA | Picoamperios |
| Ph | Fenilo |
| prep | Preparativa |
| c.s.p. | Cantidad suficiente para lograr una función establecida |
| Rf | Factor de retención |
| TA/ta/T.A | Temperatura ambiente |
| s | Segundo |
| s | Singlete |
| EEM | Error estándar de la media |
| t | Triplete |
| TB | Bloqueo tónico |
| TEA | Trietilamina |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| THF | Tetrahidrofurano |
| CCF | Cromatografía en capa fina |
| TTX | Tetrodotoxina |
| UDB | Bloqueo dependiente de uso |
| WT | No mutado |
| δ | Desplazamiento químico |
| µg | Microgramo |
| µl | Microlitro |
| µM | Micromolar |
| µm | Micrómetro |
| µmol | Micromol |

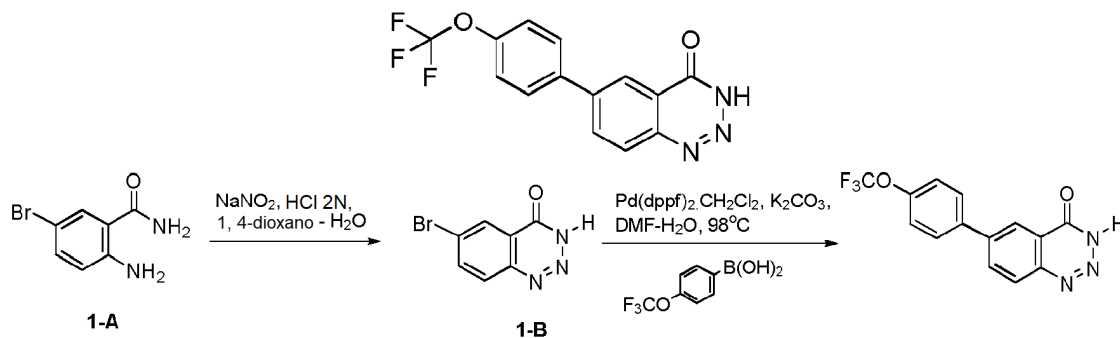
Ejemplos

Todos los ejemplos marcados con un "*" están incluidos a modo de referencia.

5

Ejemplo 1*

6-(4-(Trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-1)



10

A una mezcla del Compuesto **1-A** comercialmente disponible (9,250 g, 43,03 mmoles) y nitrito de sodio (8,909 g, 129,11 mmoles) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió gota a gota HCl acuoso 2 N (80 ml, 160,00 mmoles) con agitación vigorosa durante un periodo de 30 min, durante el cual se añadió H₂O dos veces (40 ml cada vez en el 10° y 20° min). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante la noche, entonces se diluyó con H₂O (200 ml), se sonicó, se filtró, se lavó con H₂O (500 ml), se secó proporcionando el producto deseado como **1-B**. CLEM m/z 226,0 (M+H), 228,0 (M+H+2), HPLC anal. > 98%. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,22 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

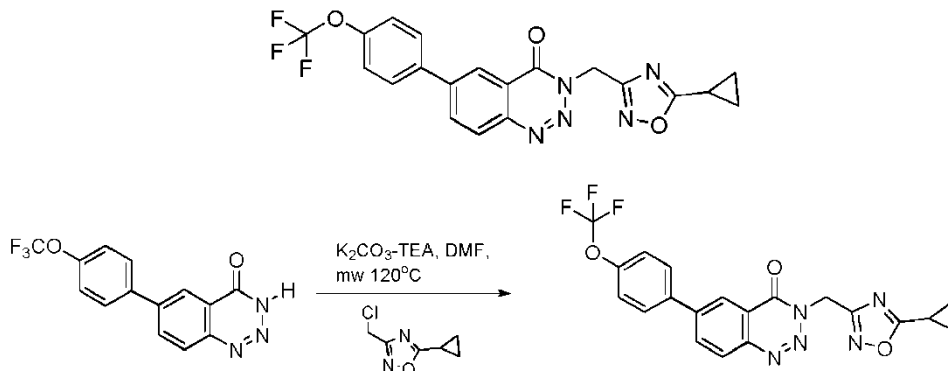
A una solución de **1-B** (1,130 g, 5,0 mmoles) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico (1,544 g, 7,5 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió K₂CO₃ (2,073 g, 15,0 mmoles) y H₂O (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min bajo una atmósfera de N₂ seco. Se añadió PdCl₂(dppf) (146 mg, 0,20 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 98 °C hasta que desapareció **1-B** (CLEM). La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (70 ml), se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con 20 % de DMF en EtOAc (100 ml), se transfirió a un embudo de decantación, se lavó la fase orgánica con K₂CO₃ 0,5 M (50 ml, 25,0 mmoles), 30 % de NH₄Cl acuoso (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó y se concentró. Al producto en bruto se añadió 10 % de EtOAc en n-hexano (10 ml), se sonicó, se filtró, se lavó con 10 % de EtOAc en n-hexano (20 ml) proporcionando el producto deseado como **Compuesto 1**, EM m/z 308,0 (M+H), pureza por HPLC > 97 %. RMN ¹H coincidió con el producto deseado. El filtrado combinado se

25

concentró, se sometió a HPLC preparativa en fase inversa de Gilson con un gradiente 0,1 % de TFA que contenía ACN/H₂O (10 % al 90 %) proporcionando producto deseado adicional como el **Compuesto II-1**. CLEM m/z 308,0 (M+H), HPLC anal. > 99 %. El rendimiento combinado global es del 71 %. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,4 (m, 1H); 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,00 (m, 2H); 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (400 MHz; DMSO-d₆) δ -57,2 (s, 3F).

Ejemplo 2*

3-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-14)

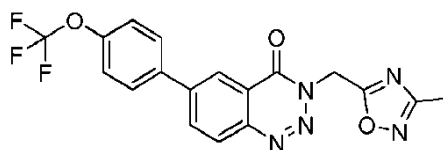


A una solución del **Compuesto 1** (2,446 g, 7,96 mmoles), 3-(clorometil)-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol (1,660 g, 10,47 mmoles) en DMF (15 ml) en un tubo de microondas Biotage (20 ml de capacidad) se añadió carbonato de potasio (1,881 g, 13,61 mmoles) y trietilamina (2 ml) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y luego se sometió a calentamiento en microondas a 120 °C hasta que el **Compuesto 1** desapareció en CLEM. La mezcla se enfrió, se diluyó con 20 % de DMF en EtOAc (50 ml), se filtró, se lavó con 20 % de DMF en EtOAc (100 ml). El filtrado combinado se concentró a vacío, se disolvió principalmente en diclorometano (20 ml), se filtró, y el filtrado se sometió a cromatografía de Yamazen sobre columna Universal, se eluyó con un gradiente de EtOAc en *n*-hexano proporcionando, después del secado, el **Compuesto 14**, HPLC anal. 97 %. El **Compuesto II-14** se recrystalizó en EtOAc / *n*-hexano y se secó dando el **Compuesto II-14**: EM m/z 430,1 (M+H), 452,1 (M+Na), Pureza por HPLC analítica >99 %.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,46 (m, 2H); 8,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 5,71 (s, 2H); 2,31 (m, 1H); 1,21 (m, 2H); 1,06 (m, 2H). RMN ¹⁹F (400 MHz; DMSO-d₆) δ -57,2 (s, 3F).

Ejemplo 3*

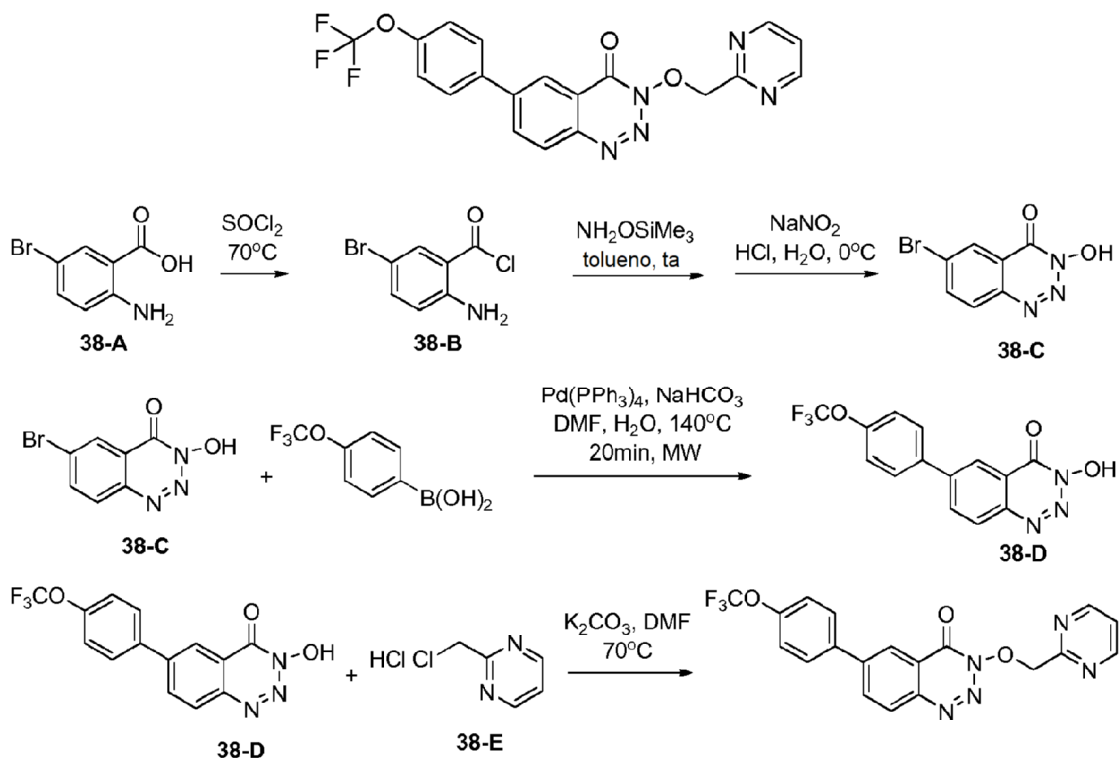
3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-3)



El **Compuesto II-3** se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Compuesto II-14** con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 4*

3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-56)



5

Se agitó ácido 2-amino-5-bromobenzoico **38-A** (1,4 g, 6,48 mmoles) en cloruro de tionilo (8 ml) a 70 °C durante 2 h. Después de eliminar el disolvente adicional, el residuo se suspendió en tolueno. Entonces se añadió O-(trimetilsilil)hidroxilamina (1,98 ml, 16,2 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en HCl concentrado (2 ml) y H₂O (15 ml). Entonces se añadió lentamente una solución de NaNO₂ (0,89 g, 12,96 mmoles) en H₂O (5 ml) en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con H₂O proporcionando **38-C**.

10

A una suspensión con agitación de **38-C** (145 mg, 0,6 mmoles) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (247 mg, 1,2 mmoles) en DMF (3,5 ml) se añadió NaHCO₃ (302 mg, 3,6 mmoles) y H₂O (0,4 ml). Bajo atmósfera de N₂ se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (35 mg, 5 %). La mezcla resultante se puso en microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y se lavó adicionalmente con EtOAc. El filtrado se concentró y fue seguido de purificación con HPLC proporcionando **38-D**.

15

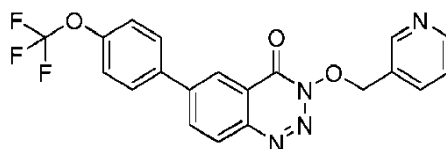
A una solución con agitación de **38-D** (75 mg, 0,232 mmoles) en DMF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (128 mg, 0,928 mmoles), seguido de **38-E** (57 mg, 0,348 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó entonces por cromatografía en columna (EtOAc : hexanos = 2 : 3) proporcionando el **Compuesto II-56**.

20

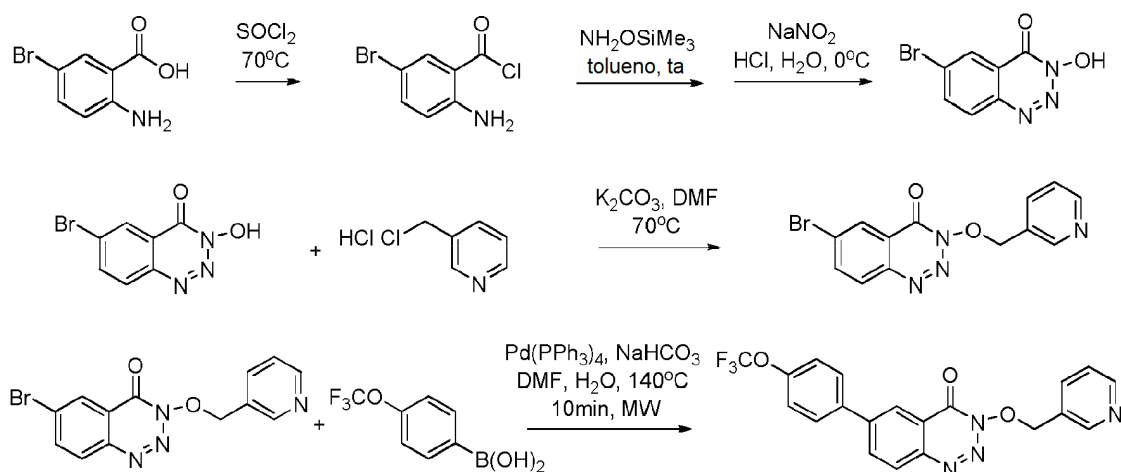
25

Ejemplo 5*

3-(piridin-3-ilmetoxi)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-59)



30



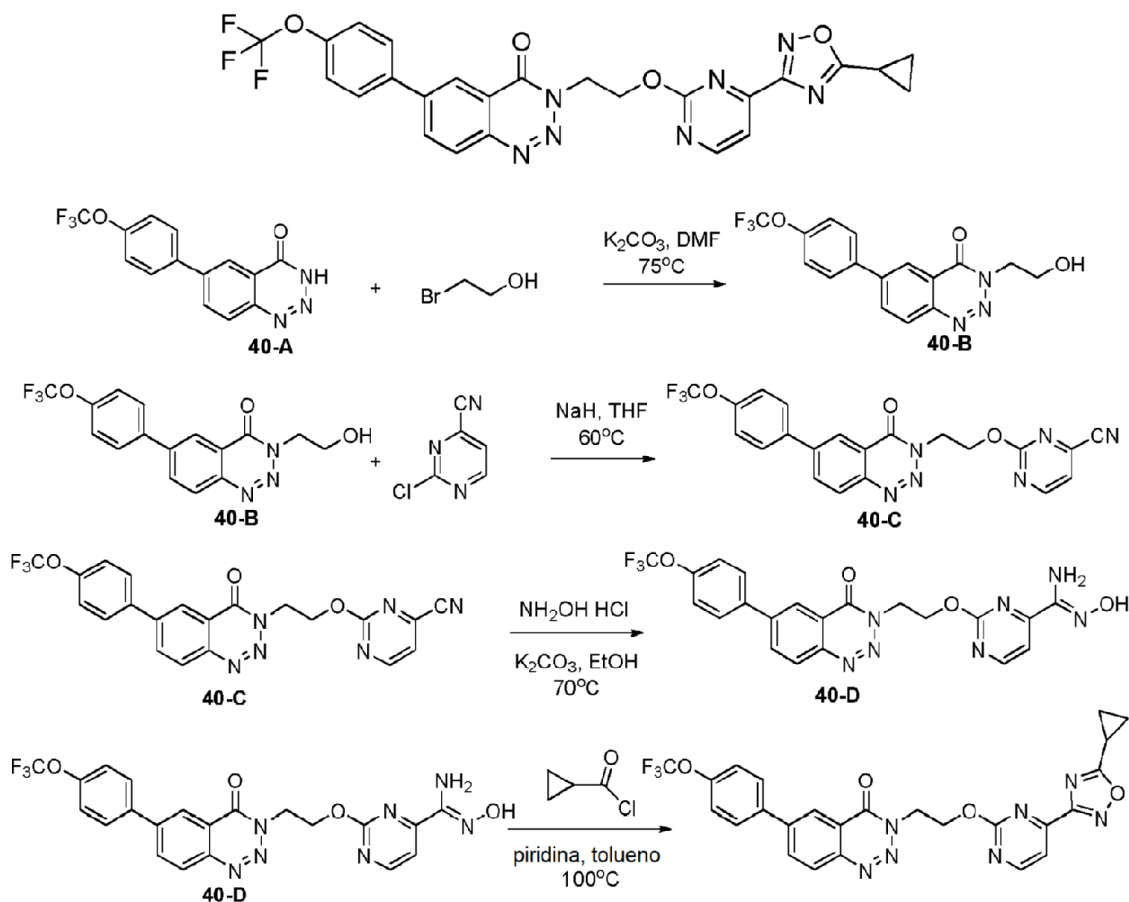
El **Compuesto II-59** se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Compuesto II-56** con los materiales de partida apropiados.

5

Ejemplo 6*

3-(2-(4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-60)

10



El procedimiento para **40-B** es como se describe en la última etapa para el **Compuesto II-56**

15 A una solución con agitación de **40-B** (155 mg, 0,44 mmoles) en THF (10 ml) se añadió 60 % de NaH en aceite mineral (26 mg, 0,66 mmoles) seguido de 2-cloropirimidin-4-carbonitrilo (74 mg, 0,53 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La

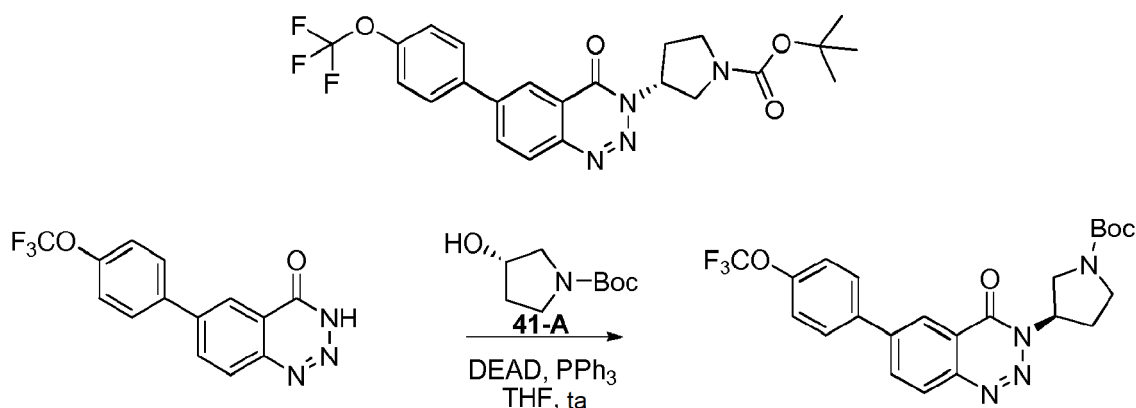
fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó entonces por HPLC proporcionando **40-C**.

5 Se agitaron clorhidrato de hidroxilamina (147 mg, 2,11 mmoles) y K₂CO₃ (292 mg, 2,11 mmoles) en EtOH (6 ml) a temperatura ambiente durante media hora. A esta mezcla se añadió **40-C** (160 mg, 0,352 mmoles) en EtOH (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. Después de la filtración de sales inorgánicas, el filtrado se concentró a vacío y se usó directamente para la siguiente etapa.

10 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (55 mg, 0,528 mmoles) en tolueno (3 ml) a una solución de **40-D** (0,352 mmoles) en piridina (1 ml) y tolueno (2 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante dos días y se concentró. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el **Compuesto II-60**.

Ejemplo 7*

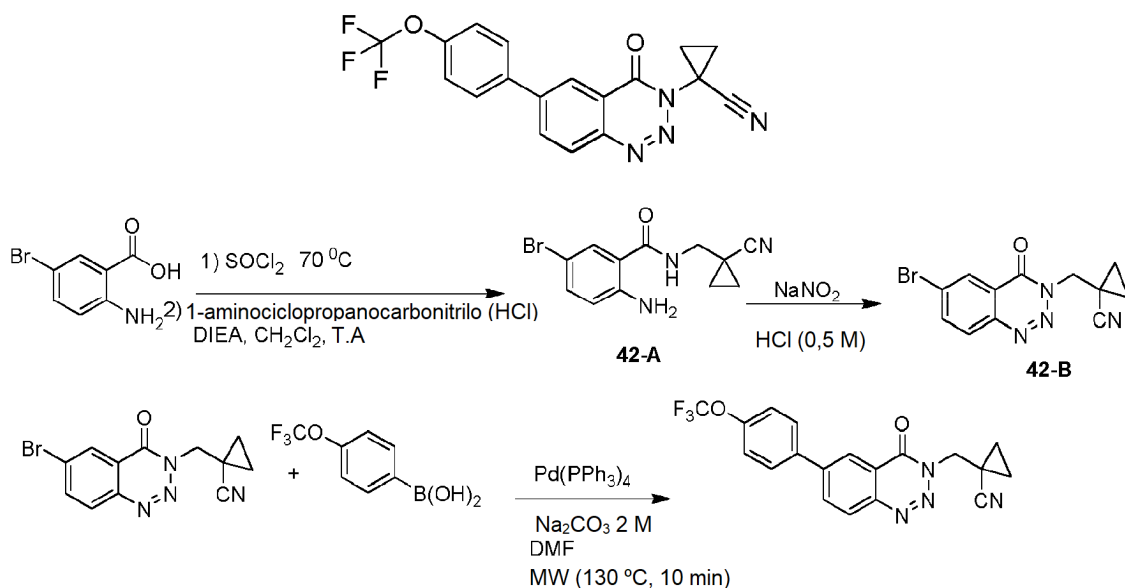
15 **3-(4-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Compuesto II-68)**



20 A una mezcla con agitación del **Compuesto II-1** (100 mg, 0,325 mmoles) y **41-A** (91 mg, 0,488 mmoles) en THF (8 ml) se añadió PPh₃ (170 mg, 0,65 mmoles). Se añadió gota a gota DEAD (113 mg, 0,65 mmoles) en THF (2 ml) entonces. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó entonces por HPLC proporcionando el **Compuesto II-68**.

25 **Ejemplo 8***

1-(4-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto II-33)



30

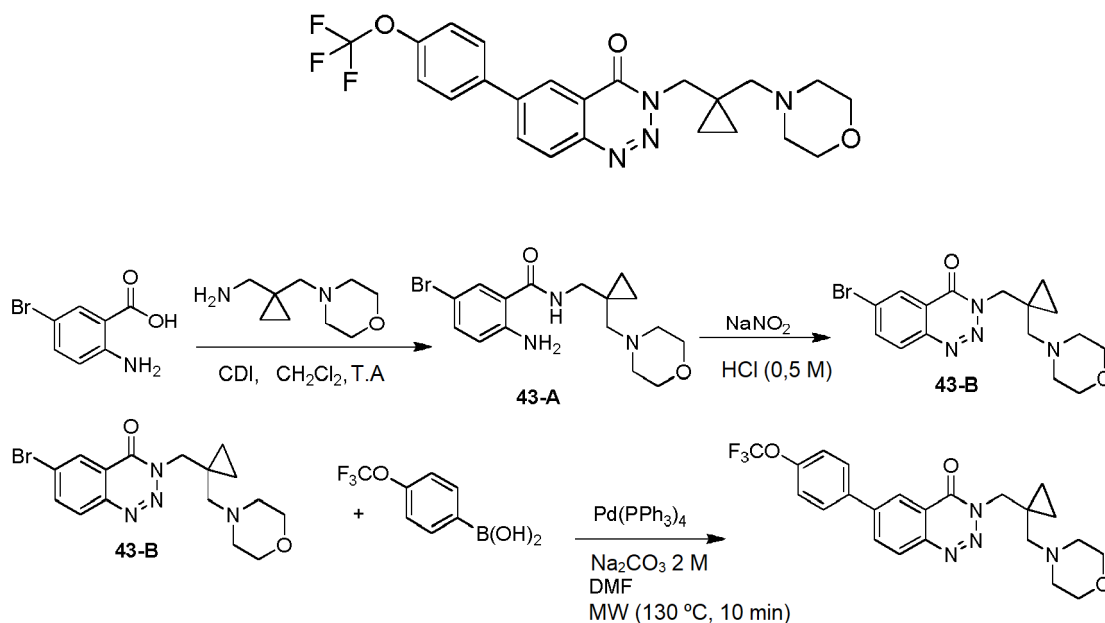
5 A un matraz redondo se añadió ácido 2-amino-5-bromobenzoico (2,31 mmoles) y cloruro de tionilo (2 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en 15 ml de CH₂Cl₂. A esta solución se añadió gota a gota sal de clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (2,78 mmoles) en CH₂Cl₂ y 2 ml de DIEA. La mezcla se agitó a TA durante 18 h y se concentró antes de la purificación por CCF preparativa eluyendo con mezcla de 5 % de metanol-cloruro de metileno proporcionando **42-A**.

10 Se disolvió **42-A** en 2 ml de DMF, seguido de la adición gota a gota de NaNO₂ (0,714 mmoles) en HCl 0,5 M (4 ml). Después de 2 horas la mezcla de reacción se concentró y se purificó por CCF prep con mezcla de 5 % de metanol y cloruro de metileno dando **42-B**.

15 Se acopló **42-B** con ácido 4-trifluorometoxifenilborónico bajo condiciones de Suzuki previamente descritas dando el **Compuesto II-33**.

Ejemplo 9*

15 **3-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-40)**



20 A un matraz redondo se añadió ácido 2-amino-5-bromobenzoico (1,39 mmoles), y CDI o EDCI-HCl (1,5 equiv) en CH₂Cl₂ (20 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min antes de la adición de amina (1,3 equiv). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se lavó con H₂O y el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró a presión reducida antes de la purificación por CCF preparativa eluyendo con mezcla de 5 % de metanol-cloruro de metileno proporcionando **43-A**.

25 Se disolvió **43-A** en 2 ml de DMF, seguido de la adición gota a gota de NaNO₂ (0,679 mmoles) en HCl 0,5 M (4 ml). Después de 2 horas la mezcla de reacción se concentró y se purificó por CCF prep con mezcla de 5 % metanol y cloruro de metileno dando **43-B**.

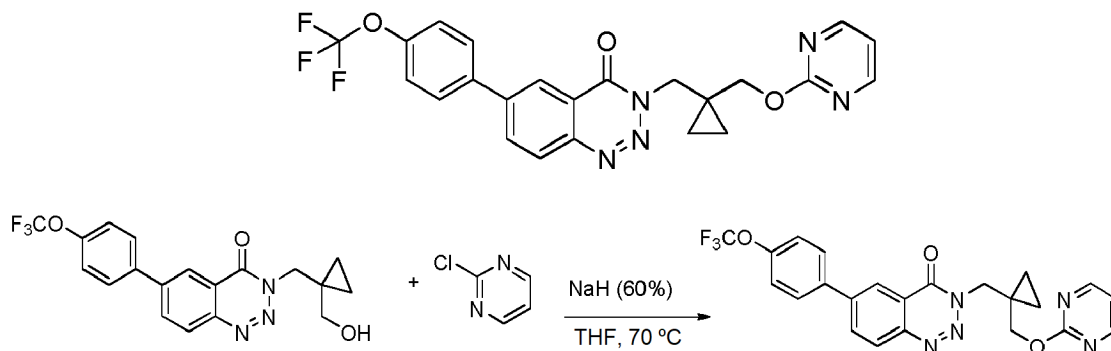
30 Se acopló **43-B** con ácido 4-trifluorometoxifenilborónico bajo condiciones de Suzuki previamente descritas para dar el **Compuesto II-40**.

Ejemplo 10*

3-((1-((pirimidin-2-iloxi)metil)ciclopropil)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona

(Compuesto II-80)

5



Se disolvió el **Compuesto II-75** (0,367 mmoles) en THF anhidro bajo nitrógeno seguido por la adición de NaH (0,551 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min después de que se añadiera 2-cloropirimidina (0,735 mmoles). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua. Se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por CCF prep proporcionando el **Compuesto II-80**.

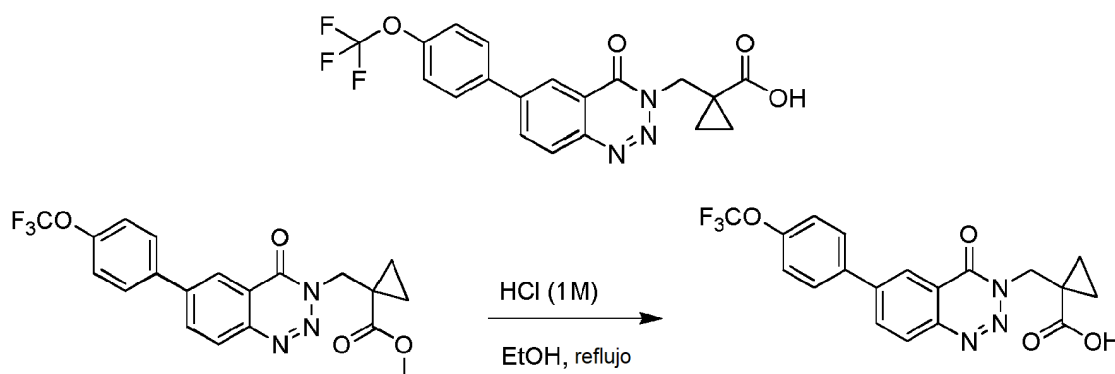
10

Ejemplo 11*

ácido 1-((4-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)metil)ciclopropanocarboxílico

(Compuesto II-62)

15



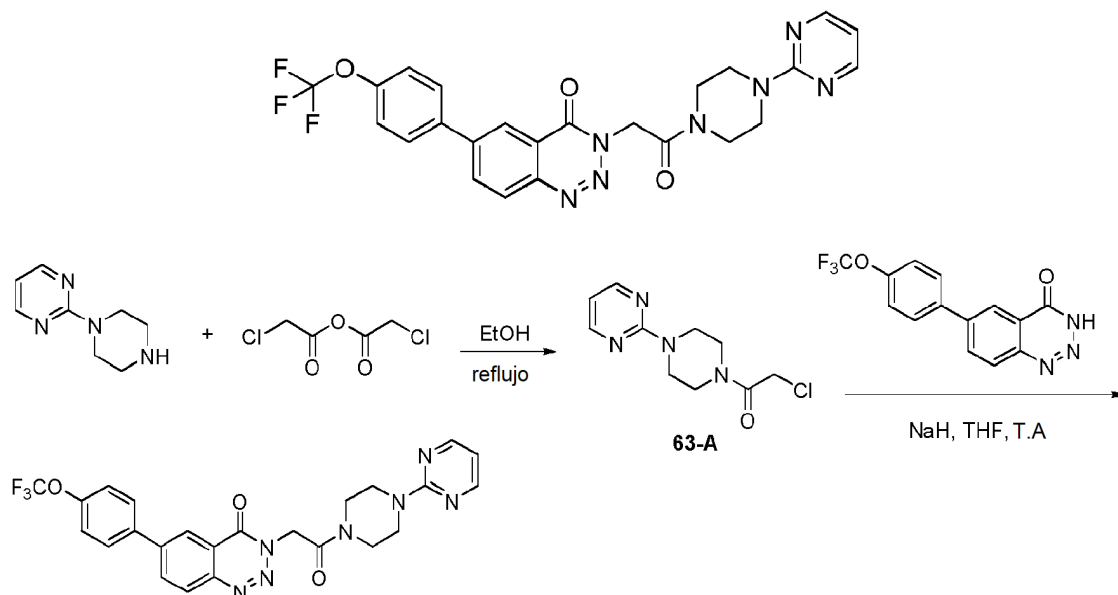
Se sometió a reflujo el **Compuesto II-55** (0,09 mmoles) en HCl 1 M (4 ml) y EtOH (4 ml) durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por CCF prep proporcionando el **Compuesto II-62**.

20

Ejemplo 12*

3-(2-oxo-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-41)

5



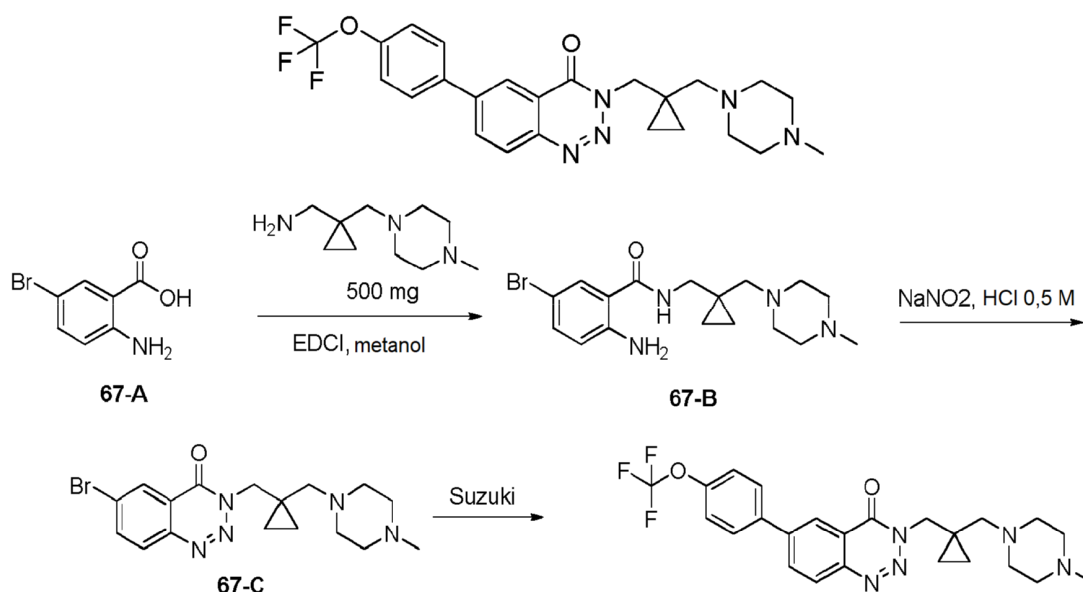
Se combinaron 2-(piperazin-1-il)pirimidina (3,96 mmoles) anhídrido y 2-cloroacético (4,36 mmoles) y se sometieron a reflujo en EtOH (30 ml) durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó proporcionando **63-A** que se usó en la siguiente etapa sin más purificaciones.

Se disolvió la 6-(4-trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (0,326 mmoles) previamente preparada en THF bajo nitrógeno. A ésta se añadió NaH (0,977 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 min a TA seguido por la adición de **63-A** (0,489 mmoles). Después de 18 horas la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano y se purificó por HPLC preparativa dando el **Compuesto II-41**.

Ejemplo 13*

3-((1-((4-metilpiperazin-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-31)

20



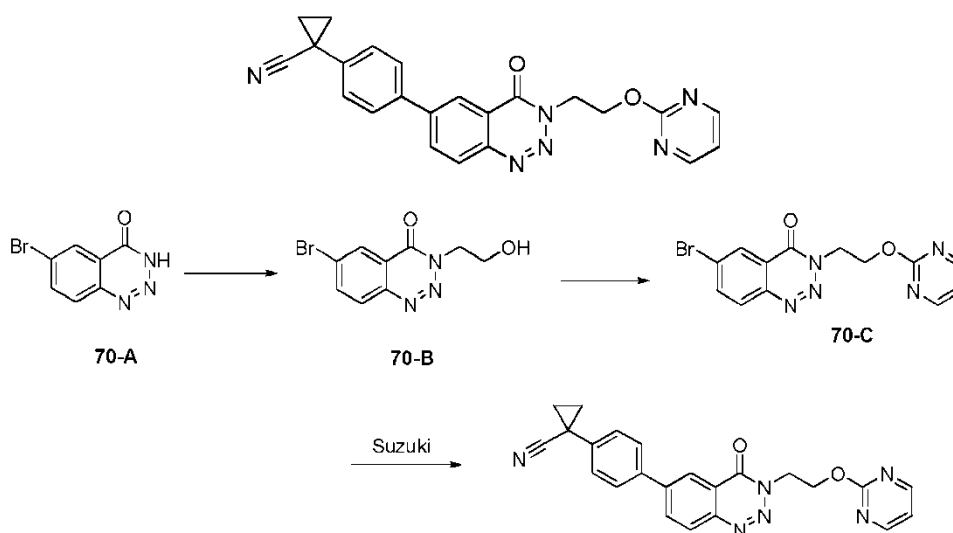
A un matraz redondo se añadió ácido 2-amino-5-bromobenzoico (1,39 mmoles), y CDI o EDCI-HC1 (1,5 equiv) en CH₂Cl₂ (20 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min antes de la adición de amina (1,3 equiv). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se lavó con H₂O y el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y entonces se concentró a presión reducida antes de la purificación por CCF preparativa eluyendo con mezcla de 5 % de metanol-cloruro de metileno proporcionando **67-B**.

A HCl 0,5 M enfriado (10 ml), se añadió lentamente nitrito de sodio (320 mg, 4,62 mmoles) en 5 ml de agua a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 15 min. A esta mezcla se añadió lentamente la amida (880 mg, 2,3 mmoles) disuelta en DMF (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó y el producto obtenido se usó como tal para la siguiente etapa.

Al bromuro **67-C** (1 eq), se añadieron ácido borónico (1,2 eq) y tetraquistrifenilfosfina-paladio (10 % en moles) en un vial de microondas, DMF (2,5 ml) y Na₂CO₃ 2 N (0,3 ml) y se calentó a 140 °C durante 12 min. Después de enfriarse se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por CCF preparativa/ HPLC prep. EM m/z (M⁺) = 474,2.

Ejemplo 14*

1-(4-(4-oxo-3-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-3,4-dihidrobenzo[d][1,2,3]triazin-6-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto II-50)



A una solución de triazenona **70-A** (2,0 g, 10 mmoles) en DMF (20 ml), se añadieron carbonato de potasio (4,1 g, 30 mmoles) y bromoetanol (3,12 g, 25 mmoles) y se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriarse, se separó carbonato de potasio por filtración, se lavó con DMF y el filtrado se concentró. El residuo se trató con agua, se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó y la triazenona alquilada **70-B** se usó como tal para la siguiente etapa.

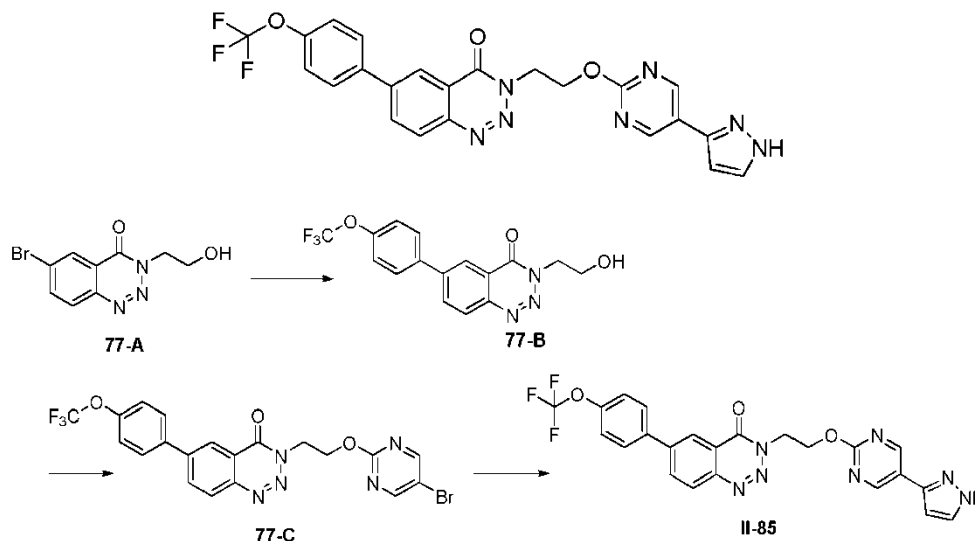
A una solución de alcohol de triazenona **70-B** (1,5 g, 5,5 mmoles) y 2-cloropirimidina (766 mg, 6,67 mmoles) en THF (20 ml), se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 333 mg, 8,32 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, seguido de calentamiento a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proveyó el producto **70-C**.

Para la reacción de acoplamiento de Suzuki se aplicaron las siguientes condiciones: A una suspensión de bromuro **70-C** (1 eq), ácido borónico o éster de boronato (1,2 eq) y la base carbonato de potasio (3 eq) en disolvente (tolueno:isopropanol:agua en la relación de 4:1:1) se añadió catalizador de paladio Pd(dppf)Cl₂ (10 % en moles) y se calentó a 80 °C durante 2-4 h. El progreso de la reacción fue seguido de CL y después de completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo, se concentró el filtrado y se purificó por CCF preparativa/ HPLC prep. EM m/z(M⁺) = 410,8.

Ejemplo 15*

3-(2-(5-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona
(Compuesto II-85)

5



Al bromuro **77-A** (1 eq), ácido borónico (1,2 eq) y tetraquitrifenilfosfina-paladio (10 % en moles) en un vial de microondas, se añadieron DMF (2,5 ml) y Na_2CO_3 2 N (0,3 ml) y se calentó a 140 °C durante 20 min. Después de enfriarse se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna.

10

A una solución de alcohol de triazenona **77-B** (250 mg, 0,71 mmoles) y 2-ido-5-bromo pirimidina (242 mg, 0,85 mmoles) en THF (20 ml), se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 50 mg, 2,13 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, seguido de calentamiento a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por CCF prep suministró el producto **77-C**.

15

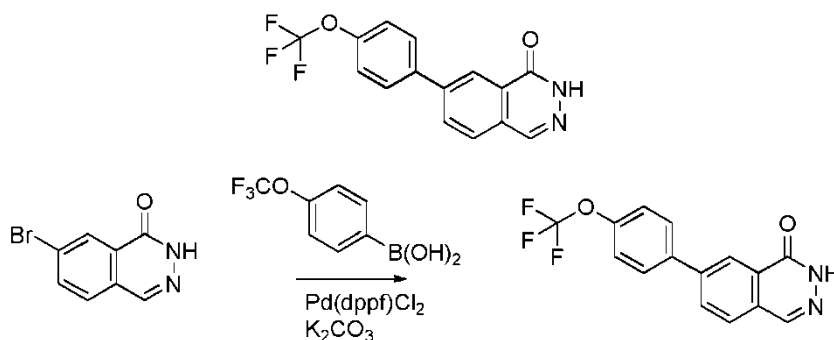
Al bromuro **77-C** (1 eq), ácido borónico (1,2 eq) y tetraquitrifenilfosfina-paladio (10 % en moles) en un vial de microondas, se añadieron DMF (2,5 ml) y Na_2CO_3 2 N (0,3 ml) y se calentaron a 140 °C durante 20 min. Después de enfriarse se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna.

20

Ejemplo 16*

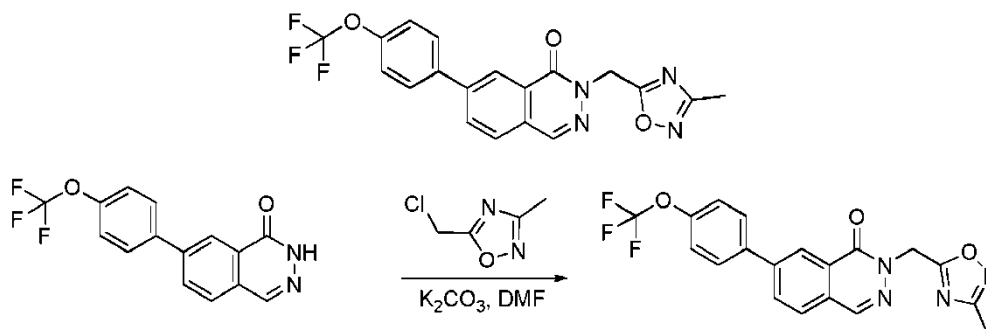
7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (Compuesto III-1)

25



Se calentó una mezcla de 7-bromofthalazinona (1,09 g, 4,84 mmoles), ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (1,20 g, 5,81 mmoles), dppf(Pd)Cl₂ (177 mg, 0,242 mmoles), carbonato de potasio (1,34 g, 9,68 mmoles) en tolueno desgasificado (4 ml), agua desgasificada (2 ml) e isopropanol desgasificado (2 ml) a 90 °C durante 12 horas. Las capas se separaron, la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por trituración con hexanos/acetato de etilo proporcionando 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona como un polvo blanco. C₁₅H₉F₃N₂O₂. 307,2 (M+1).

30

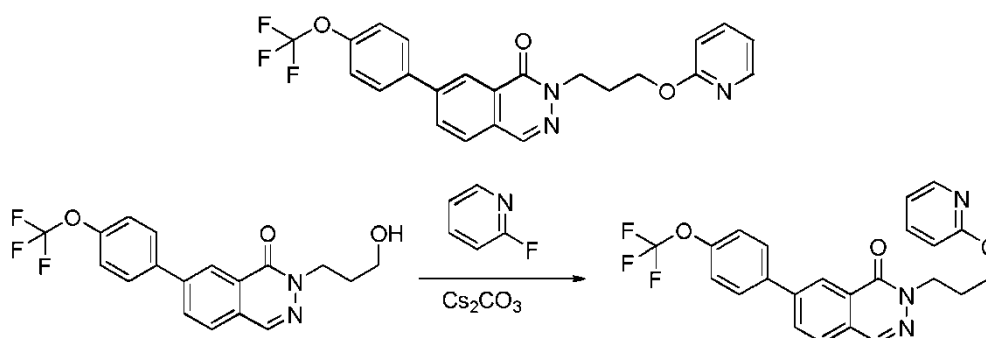
Ejemplo 17***2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (Compuesto III-2)**

5

A una mezcla de 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (50 mg, 0,163 mmoles), 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (47,5 mg, 0,359 mmoles) y carbonato de potasio (68 mg, 9,68 mmoles) se añadió DMF (1 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, las capas se separaron, y la fase orgánica se concentró a un aceite. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ($R_f = 0,32$, 1:1 de hexanos/acetato de etilo) proporcionando 2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona como un sólido blanco. $C_{19}H_{13}F_3N_4O_3$. 403,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,31 (s, 1H).

10

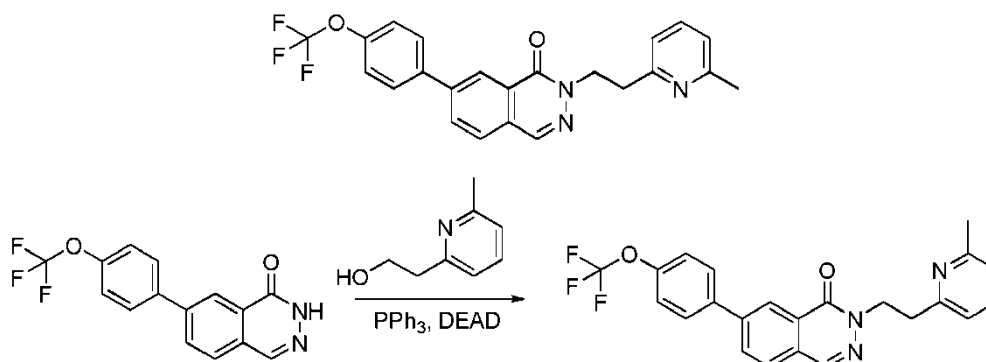
15

Ejemplo 18***2-(3-(piridin-2-iloxi)propil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (Compuesto III-16)**

20

Se calentó una mezcla de 2-(3-hidroxi)propil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (25 mg, 0,069 mmoles), Cs_2CO_3 (67 mg, 0,21 mmoles) y 2-fluoropiridina (100 μ l) a 155 °C durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando 2-(3-(piridin-2-iloxi)propil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona como un sólido blanco. $C_{23}H_{18}F_3N_3O_3$. 441,9 (M+1).

25

Ejemplo 19***2-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (Compuesto III-18)**

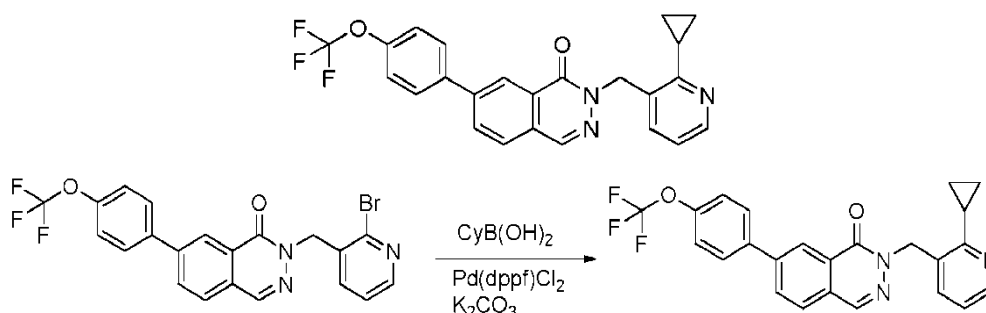
30

A una solución de 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (52 mg, 0,17 mmoles), 2-(6-metilpiridin-2-il)etanol (30 mg, 0,22 mmoles) y trifenilfosfina (62 mg, 0,24 mmoles) en THF (1 ml) se añadió DEAD (37 μ l, 0,24 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando 2-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona.

$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$. 426,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 8,45 (s, 2H), 8,26 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

10 Ejemplo 20*

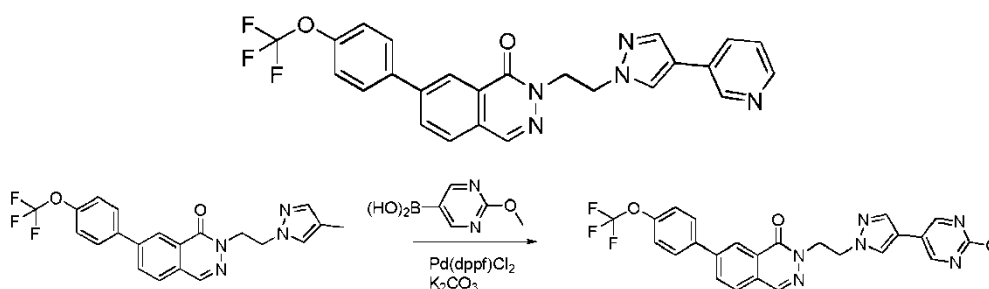
2-((2-ciclopropilpiridin-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (Compuesto III-20)



Se calentó una mezcla de 2-((2-bromopiridin-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (25 mg, 0,053 mmoles), ácido ciclopropilborónico (14 mg, 0,16 mmoles), dppf(Pd)Cl₂ (6 mg, 0,0079 mmoles), carbonato de potasio (29 mg, 0,021 mmoles) en dioxano desgasificado (1 ml) a 100 °C durante 3 horas. Las capas se separaron, la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando 2-((2-ciclopropilpiridin-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona como un polvo blanco. $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$. 438,1 (M+1).

25 Ejemplo 21*

2-(2-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (Compuesto III-34)

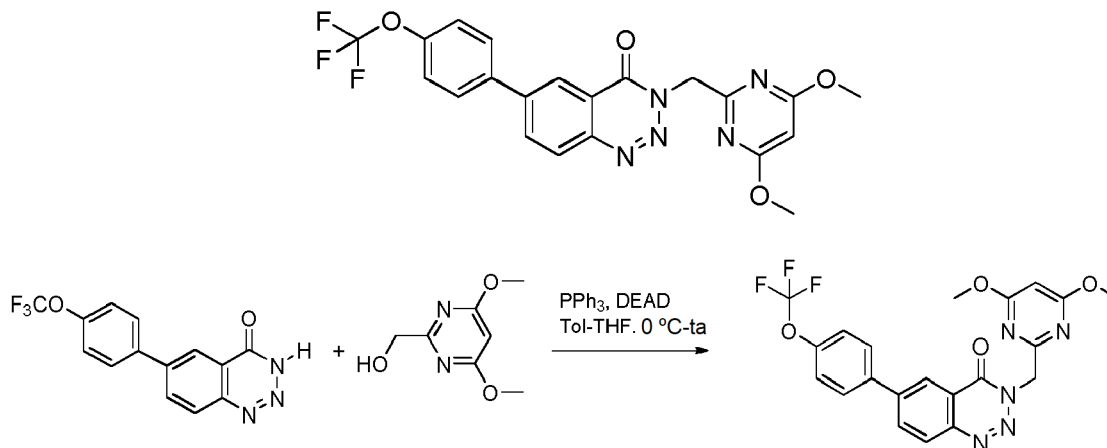


Se calentó una mezcla de 2-(2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (35 mg, 0,073 mmoles), ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (13 mg, 0,087 mmoles), dppf(Pd)Cl₂ (2,7 mg, 0,0037 mmoles), carbonato de potasio (20 mg, 0,015 mmoles) en tolueno desgasificado (1 ml), agua desgasificada (0,5 ml) e isopropanol desgasificado (0,5 ml) a 85 °C durante 3 horas. Las capas se separaron, la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando 2-(2-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)ftalazin-1(2H)-ona como un polvo blanco. $C_{25}H_{19}F_3N_6O_3$. 509,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,38-8,44 (m, 2H), 8,26 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,56 (s, 4H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 22*

3-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-44)

5



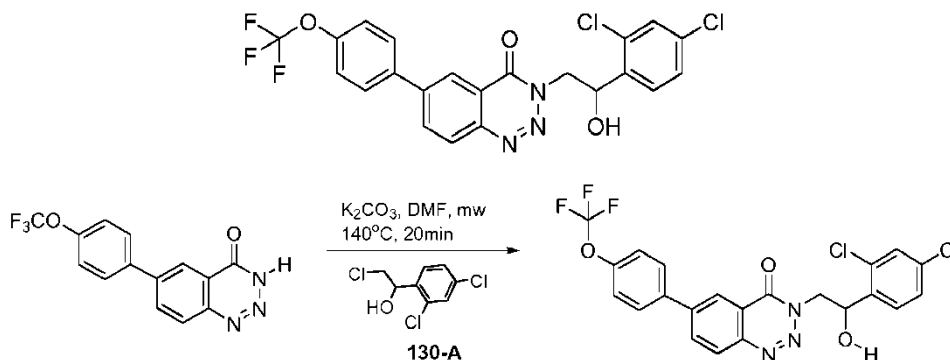
10 A una solución enfriada (0 °C) del **Compuesto II-1** (96 mg, 0,31 mmoles), se añadió gota a gota 2-pirimidinmetanol,4,6-dimetoxi (64 mg, 0,37 mmoles), trifetilfosfina (262 mg, 1,00 mmol) en THF seco (3,0 ml) al 40 % en peso de DEAD en tolueno (205 ul, 0,45 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse, la mezcla de reacción se agitó durante la noche, se extinguió por 30 % de NH₄Cl (1 ml), se concentró bajo una presión reducida.

15 La mezcla en bruto se sometió a HPLC preparativa en fase inversa de Gilson con un gradiente del 0,1 % de TFA que contenía ACN/H₂O (10 % al 90 %) proporcionando producto deseado adicional como el **Compuesto II-44**. CLEM m/z 459,88 (M+H), HPLC anal. > 97 %. RMN ¹H (400 MHz; acetona-d₆) δ 8,53 (d, J= 2,0 Hz, 1H); 8,44 (dd, J= 8,6 y 2,0 Hz, 1H); 8,22 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 8,04 (dd, J= 6,6 y 2,4 Hz, 2H); 7,54 (m, 2H); 6,00 (s, 1H); 5,69 (s, 2H); 3,76 (s, 6H). RMN ¹⁹F (400 MHz; acetona-d₆) δ □-59,03 (s, 3F).

20 Ejemplo 23*

3-(2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d][1,2,3]triazin-4(3H)-ona (Compuesto II-9)

25

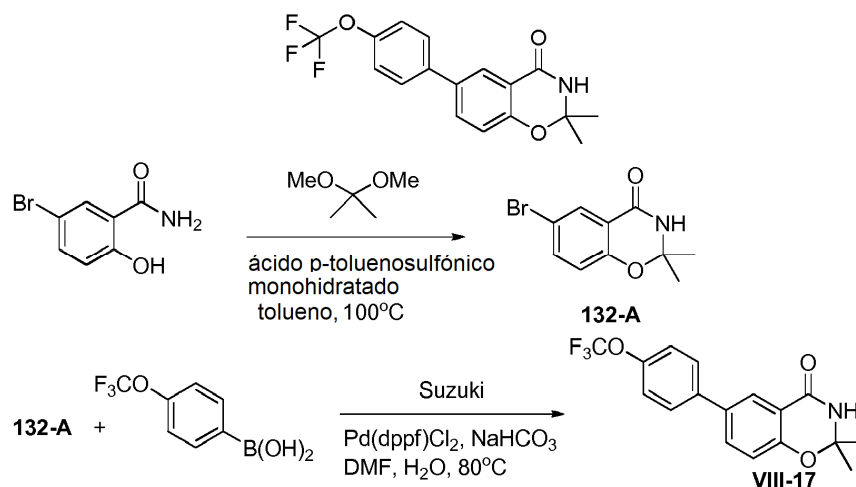


30 A una solución del **Compuesto II-1** (75 mg, 0,244 mmoles), **130-A** (100 mg, 0,44 mmoles) en DMF (3 ml) en un tubo de microondas Biotage (5 ml capacidad) se añadió K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmoles). La mezcla de reacción se selló y se sometió a calentamiento en microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió, se diluyó con 20 % de DMF en EtOAc (20 ml), se filtró, se lavó con 20 % de DMF en EtOAc (10 ml). El filtrado combinado se concentró a vacío, se disolvió principalmente en DMF (2 ml), se sometió a HPLC preparativa en fase inversa de Gilson con un gradiente del 0,1 % de TFA que contenía ACN/H₂O (5 % al 95 %) proporcionando producto deseado adicional como el **Compuesto II-9**. CLEM m/z 496,0 (M+H), HPLC anal. > 98 %. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₃) δ 8,48 (s, 1H); 8,41 (m, 1H); 8,28 (m, 1H); 8,02 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,53 (m, 4H); 5,99 (m, 1H); 5,46 (m, 1H); 4,51 (m, 2H). RMN ¹⁹F (400 MHz; DMSO-d₃) δ -57,19 (s,3F).

35

Ejemplo 24*

2,2-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-17)



5

Síntesis del **Compuesto 132-A**. A una solución con agitación de 5-bromo-2-hidroxibenzamida (1,0 g, 4,6 mmoles) en tolueno (25 ml) se añadió 2,2-dimetoxipropano (1,0 g, 9,5 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (1,7 g, 10,0 mmoles). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando cromatografía en columna.

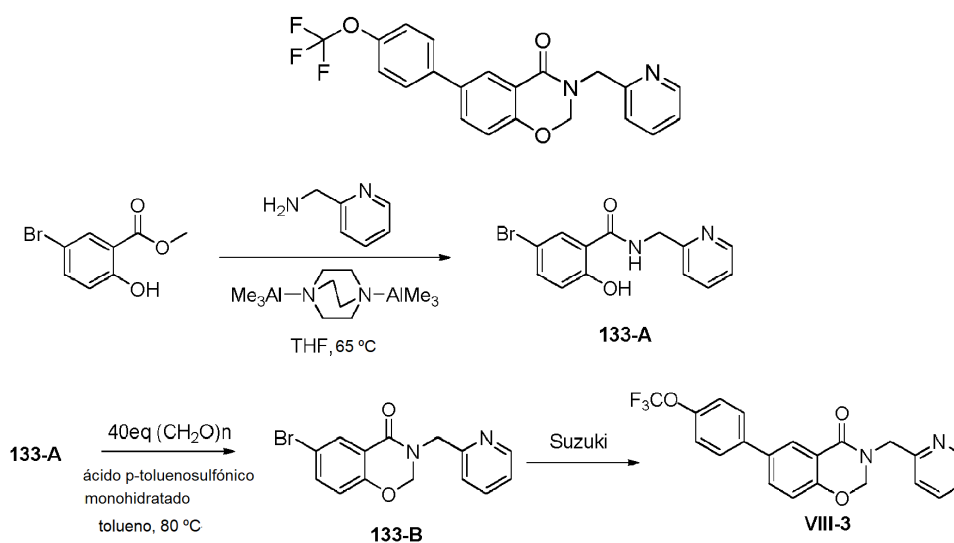
10

Se preparó el **Compuesto VIII-17** a partir del **Compuesto 132-A** y ácido 4-trifluorometoxiborónico bajo condiciones de Suzuki. Para la reacción de acoplamiento de Suzuki se aplicaron las siguientes condiciones: A una suspensión del **Compuesto 132-A** (1 eq), el ácido borónico sustituido o éster de boronato (1,2 eq) y la base bicarbonato sódico (3 eq) en disolvente (DMF:agua en la relación de 4:1) se añadió catalizador de paladio Pd(dppf)Cl₂ (10 % en moles) y se calentó a 80 °C durante 2-4 h. El progreso de la reacción fue seguido de CL y después de completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado y se purificó por CCF preparativa/ HPLC prep o cromatografía en columna.

15

20 Ejemplo 25

3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-3)



25

Síntesis de **133-A**. A una solución con agitación de DABAL-Me₃ (1,0 g, 4 mmoles) en 15 ml de THF se añadió 2-metilaminopiridina (0,40 g, 4 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. A la mezcla se añadió 5-bromosalicilato y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se extinguió con HCl ac. gota a gota, entonces se extrajo con 2X 25 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con 10 X 2 ml de agua y se secó sobre MgO₄. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó usando cromatografía en columna.

30

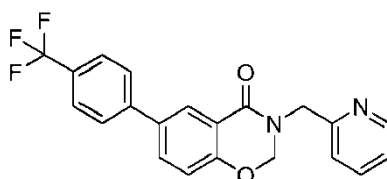
Síntesis de **133-B**. Misma que la síntesis de **132-A** usando para-formaldehído en lugar de dimetoxipropano.

Se preparó el **Compuesto VIII-3** a partir de **133-B** y ácido 4-trifluorometoxiborónico bajo condiciones de Suzuki según el Ejemplo 132.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,57 (d, 1H, J= 5,6 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,59 (dd, 2H, J= 6,4, 2,0 Hz), 7,44 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 7,28 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,23 (t, 1H, J= 4,8 Hz), 7,06 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 5,40 (s, 2H), 4,89 (s, 2H). EM m/z 401,0(M+H).

10 Ejemplo 26

3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-1)

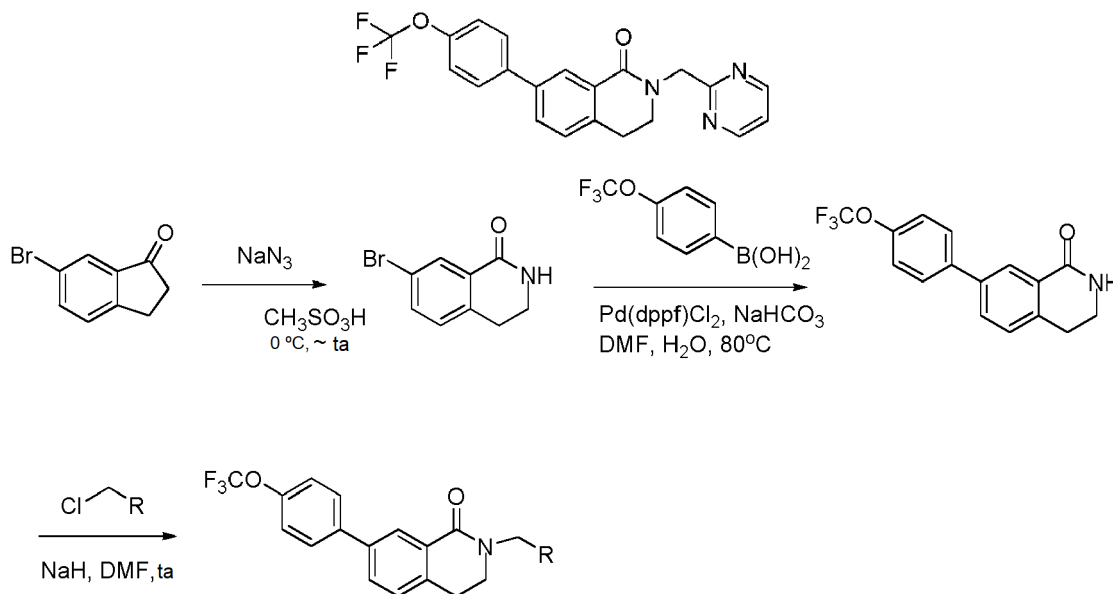


15 Se preparó el **Compuesto VIII-1** usando un procedimiento similar al descrito para el **Compuesto VIII-3** con los materiales de partida apropiados. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,51 (d, 1H, J= 4,4 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,80-7,88 (m, 4H), 7,74 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J= 3,8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J= 7,6, 5,2 Hz), 7,17 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 5,45 (s, 2H), 4,90 (s, 2H); EM m/z 385,1 (M+H).

20

Ejemplo 27*

2-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (Compuesto IX-1)

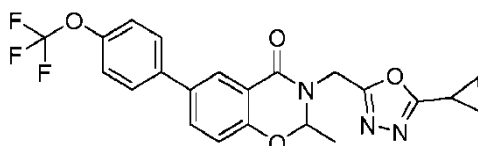


25

30 Se preparó el **Compuesto IX-1** usando los procedimientos desvelados en el esquema anterior usando los materiales de partida apropiados. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,75 (d, 2H, J= 5,2 Hz), 8,17 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,78 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 4H), 4,93 (s, 1H), 3,74-3,78 (t, 2H), 3,07-3,10 (t, 2H). EM m/z 400,1 (M+H).

Ejemplo 28

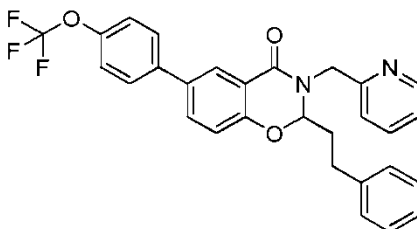
35 **3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-2)**



Se preparó el **Compuesto VIII-2** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 29

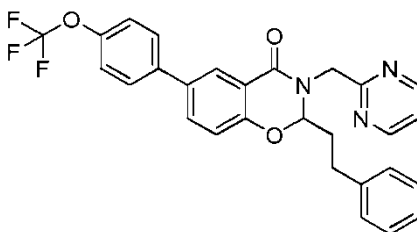
5 **2-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-4)**



10 Se preparó el **Compuesto VIII-4** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 30

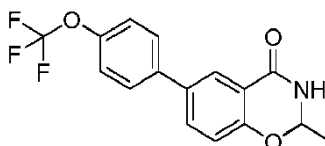
15 **2-fenil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-5)**



20 Se preparó el **Compuesto VIII-5** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 31*

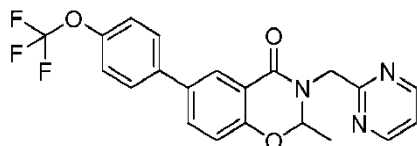
25 **2-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-6)**



30 Se preparó el **Compuesto VIII-6** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

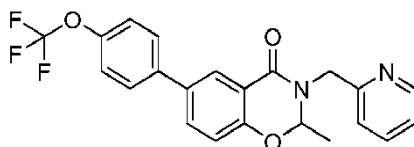
Ejemplo 32

2-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-7)



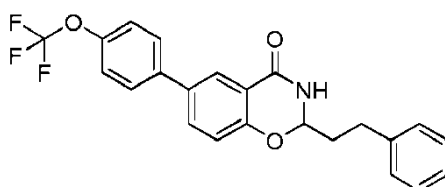
35 Se preparó el **Compuesto VIII-7** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados. EM m/z 416,0 (M+H).

40

Ejemplo 33**2-metil-3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-8)**

5

Se preparó el **Compuesto VIII-8** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

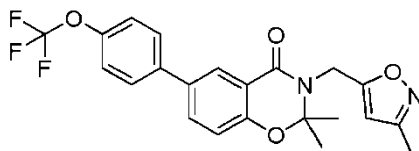
Ejemplo 34***2-fenil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-9)**

15

Se preparó el **Compuesto VIII-9** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 35

20

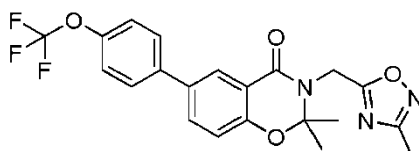
2,2-dimetil-3-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-10)

25

Se preparó el **Compuesto VIII-10** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados. EM m/z 429,1 (M+H).

Ejemplo 36

30

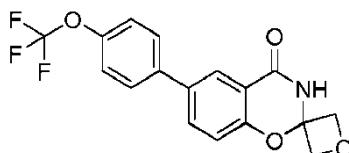
2,2-dimetil-3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-11)

35

Se preparó el **Compuesto VIII-11** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 37*

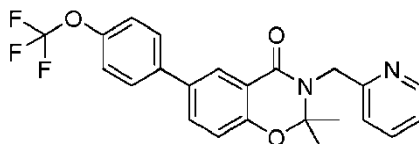
40

6-(4-(trifluorometoxi)fenil)espiro[benzo[e][1,3]oxazina-2,3'-oxetan]-4(3H)-ona (Compuesto VIII-12)

Se preparó el **Compuesto VIII-12** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 38

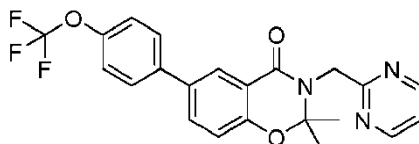
5 **2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-13)**



10 Se preparó el **Compuesto VIII-13** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 39

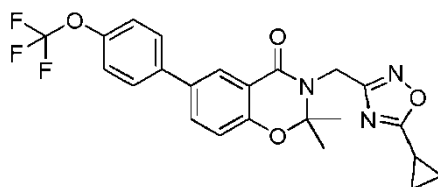
15 **2,2-dimetil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-14)**



20 Se preparó el **Compuesto VIII-14** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 40

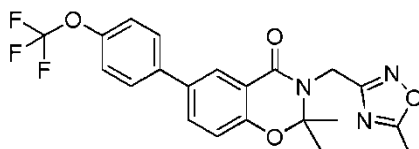
25 **3-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2,2-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-15)**



30 Se preparó el **Compuesto VIII-15** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 41

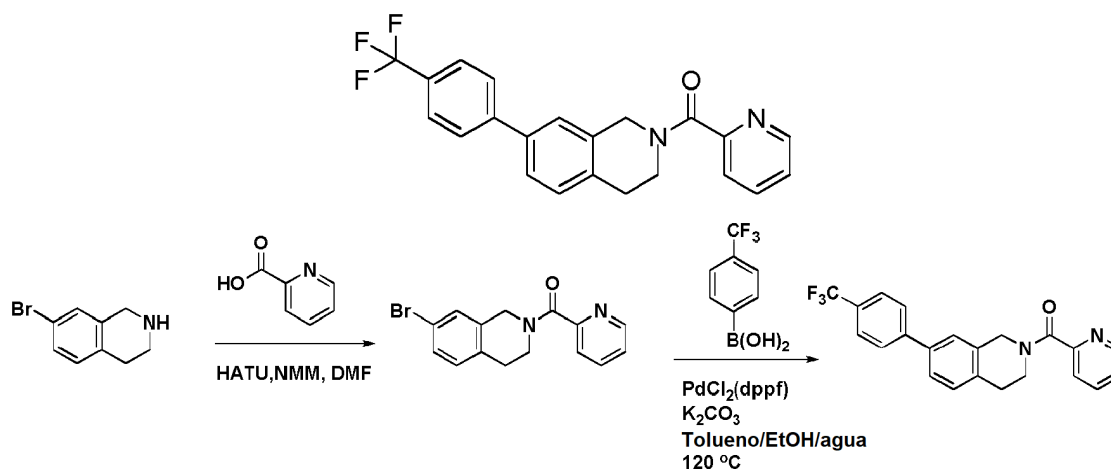
35 **2,2-dimetil-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-16)**



40 Se preparó el **Compuesto VIII-16** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 42*

piridin-2-il(7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona (Compuesto IX-6)



5

A una suspensión de clorhidrato de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (500 mg, 2,0 mmoles), ácido piridin-2-carboxílico (322 mg, 2,61 mmoles), HATU (992 mg, 2,61 mmoles), en DMF (2,5 ml), se añadió NMM (0,7 ml, 6,0 mmoles) y la solución resultante se agitó a 23 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua/acetonitrilo (15:1) y el aceite resultante se recogió entonces en EtOAc y se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃, salmuera y se secó (MgO₄). La mezcla se filtró y se concentró proporcionando (7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)(piridin-2-il)metanona.

10

Se calentó una mezcla ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (90 mg, 0,48 mmoles), (7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)(piridin-2-il)metanona (100 mg, 0,32 mmoles), carbonato de potasio (87 mg, 0,63 mmoles), PdCl₂(dppf) (23 mg, 0,03 mmoles) en tolueno/etanol/agua (2 ml/1 ml/1 ml) en el microondas durante 30 min a 120 °C. La mezcla se concentró entonces y se sometió a cromatografía (12 gramos de SiO₂, 50 % de EtOAc/DCM) proporcionando el compuesto del título.

15

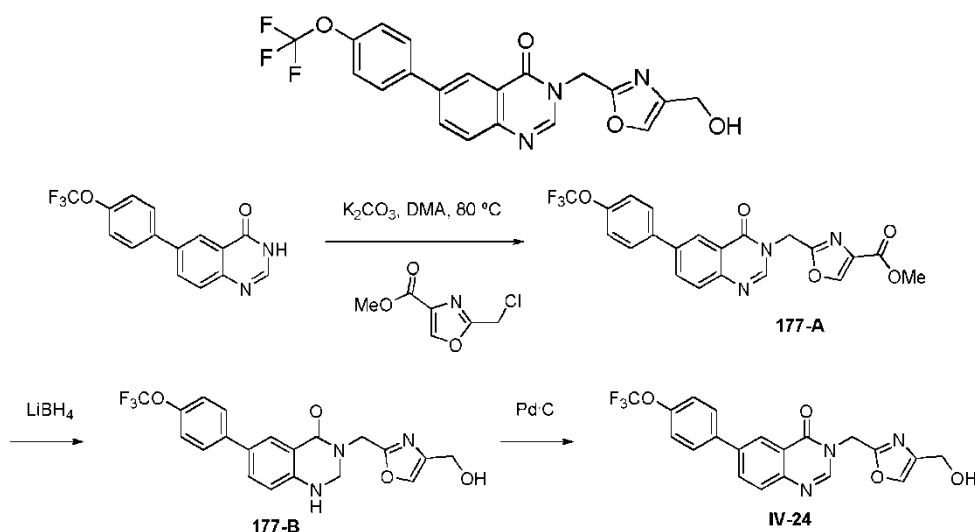
EM hallada para C₂₂H₁₇F₃N₂O como (M+H)⁺ 383,1 RMN ¹H (400MHz, *dms**o*-*d*₆): mezcla de rotómeros (~1,5:1): rotómero principal: δ 8,62 (d, *J*= 4,8 Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 3H); 7,89-7,42 (m, 6H); 7,31 (m, 1H); 4,89 (s, 2H); 3,65-3,62 (m, 2H); 2,91-2,88 (m, 2H).

20

Ejemplo 43*

25

3-((4-(hidroximetil)oxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto IV-24)



Se calentó una solución de 500 mg de 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona, 340 mg de 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo y 220 mg de carbonato de potasio en 5 ml de DMA a 80 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua y diclorometano, se lavó la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas

30

combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se recristalizó en acetonitrilo produciendo el **Compuesto 177-A** 2-((4-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-3(4H)-il)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo como un sólido blanco (420 mg). EM m/z (ESI) = 446,0 (pico base, M+H⁺); 891,1 (2M+H⁺); 913,1 (2M+Na⁺).

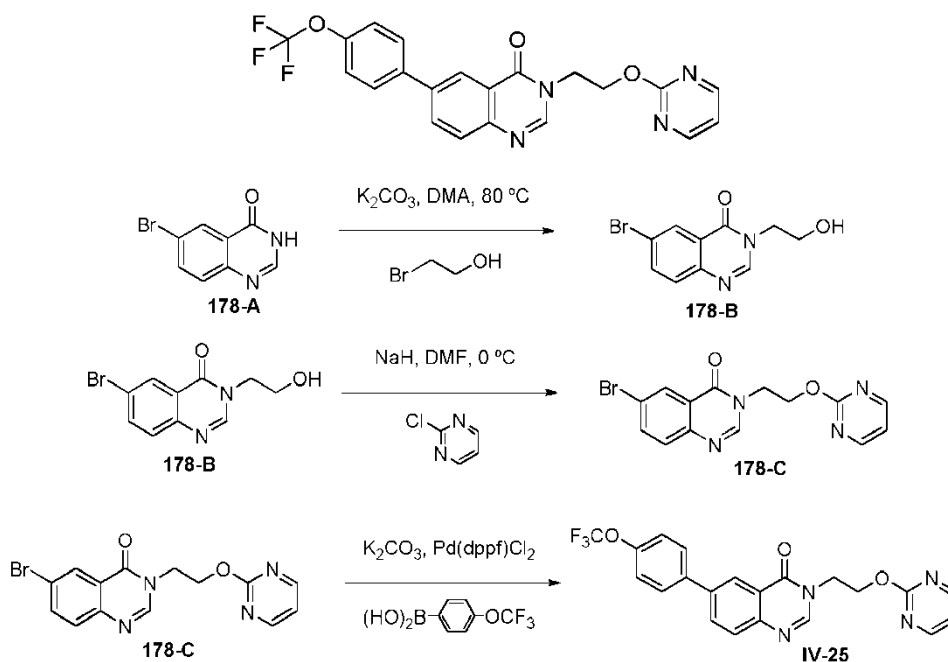
A una solución del **Compuesto 177-A** 2-((4-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-3(4H)-il)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo (200 mg) en THF (5 ml) se añadió borohidruro de litio (10 mg) y se agitó durante 1 hora. Se extinguió con cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano. Se purificó por cromatografía en gradiente del 0 al 5 % de MeOH en diclorometano y el **Compuesto 177-B** 3-((4-(hidroximetil)oxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (130 mg) resultante se envió a la siguiente etapa. RMN ¹H (δ, dmsó-d₆, 400 MHz): 7,92 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,71 (d, 2H); 7,65 (dd, 1H); 7,38 (d, 2H); 7,03 (s.a., 1H); 6,85 (d, 1H); 5,14 (t, 1H); 4,74 (s, 4H); 4,32 (d, 2H). RMN ¹⁹F (δ, dmsó-d₆, 376 MHz): -57,29 (s). EM m/z (ESI) = 420,1 (pico base, M+H⁺); 861,2 (2M+Na⁺).

Se agitó el **Compuesto 177-B** 3-((4-(Hidroximetil)oxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (120 mg) en acetato de etilo (20 ml) en presencia de paladio sobre carbono (10 %, 120 mg) durante 16 horas, luego se filtró a través de Celite® y se purificó por fase inversa (ACN/H₂O con 0,1 % de TFA), seguido de neutralización sobre columna de resina para producir 44 mg del **Compuesto IV-24** 3-((4-(hidroximetil)oxazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona como un sólido blanco.

RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): 8,51 (d, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,00 (dd, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 5,33 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 1,90 (s.a., 1H). RMN ¹⁹F (δ, CDCl₃, 376 MHz): -58,31. EM m/z (ESI) = 418,0 (pico base, M+H⁺); 857,2 (2M+Na⁺).

Ejemplo 44*

3-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto IV-25)



Se calentaron el **Compuesto 178-A** 6-bromoquinazolin-4(3H)-ona (1,0 g), 2-bromoetanol (1,1 g) y carbonato de potasio (610 mg) en DMA (10 ml) a 80 °C durante 16 h. La reacción se extrajo con agua y diclorometano (3 veces), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se trituró con acetonitrilo dando el **Compuesto 178-B** 6-bromo-3-(2-hidroxi)etil)quinazolin-4(3H)-ona (810 mg) como un sólido blanco. EM m/z (ESI) = 268,9 (pico base, ⁷⁹Br-M+H⁺); 270,9 (⁸¹Br-M+H⁺); 290,9 (⁷⁹Br-M+Na⁺); 292,9 (⁸¹Br-M+Na⁺). **Compuesto**

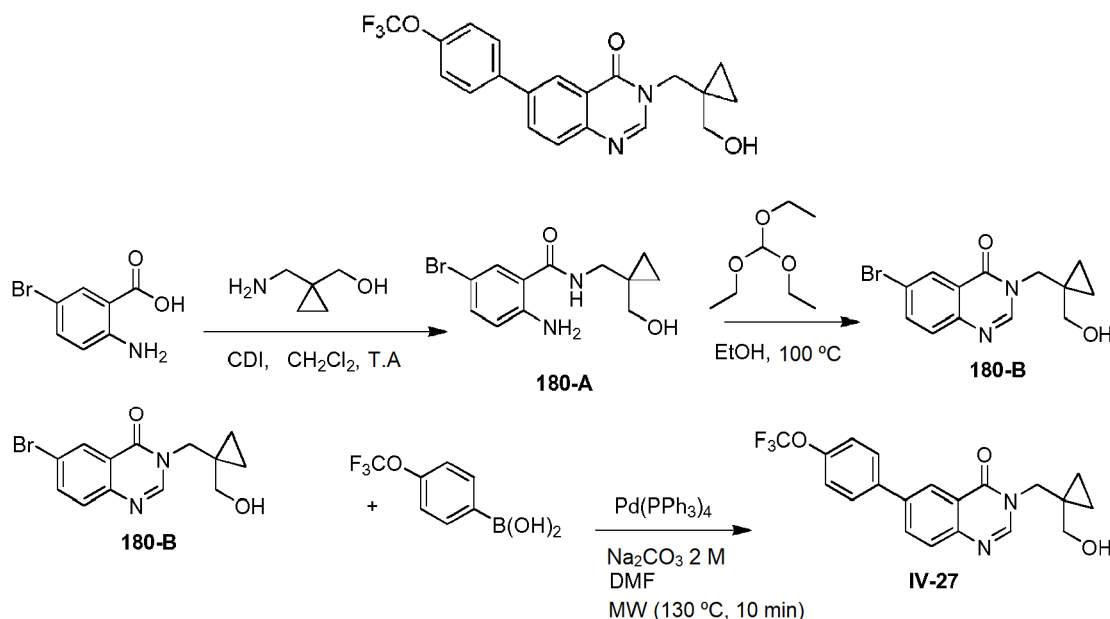
En un baño de hielo, se disolvió el **Compuesto 178-B** 6-bromo-3-(2-hidroxi)etil)quinazolin-4(3H)-ona (400 mg) en DMF (10 ml) y se añadió NaH (suspensión al 60 % en aceite, 120 mg) como una porción. Después de 20 min, se añadió 2-cloropiridina (250 mg). Después de 1 h, la reacción se inactivó mediante la adición de agua y se filtró el precipitado, dando 450 mg del **Compuesto 178-C** 6-bromo-3-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)quinazolin-4(3H)-ona como un sólido blanquecino. EM m/z (ESI) = 346,6 (pico base, ⁷⁹Br-M+H⁺); 348,6 (⁸¹Br-M+H⁺); 368,5 (⁷⁹Br-M+Na⁺); 370,5 (⁸¹Br-M+Na⁺); 714,2 (⁷⁹Br₂-2M+Na⁺); 716,2 (pico base, ⁷⁹Br⁸¹Br-2M+Na⁺); 718,3 (⁸¹Br₂-M+Na⁺).

Se calentó una mezcla de 60 mg del Compuesto **178-C** 6-bromo-3-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)quinazolin-4(3H)-ona (0,25 mmoles), 53 mg de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,38 mmoles), 18 mg de carbonato de potasio (0,15 mmoles) y 3 mg de Pd(dppf)Cl₂ en 5 ml de 9:1 de solución desgasificada de DMF:agua a 90 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró y se purificó por fase inversa (ACN/H₂O con 0,1 % de TFA), seguido de neutralización sobre columna de resina produciendo 56 mg del Compuesto **IV-25** 3-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona.

RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): 8,51 (d, 1H); 8,47 (d, 2H); 8,20 (s, 1H); 7,98 (dd, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,69 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 6,93 (t, 1H); 4,75 (t, 2H); 4,47 (t, 2H). RMN ¹⁹F (δ, CDCl₃, 376 MHz): -58,31 (s). EM m/z (ESI) = 429,1 [M + H]⁺, 879,2 [2M + Na]⁺

Ejemplo 45*

3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto IV-27)



A un matraz redondo se añadió ácido 2-amino-5-bromobenzoico (6,94 mmoles), y CDI o EDCI-HCl (1,5 equiv) en CH₂Cl₂ (100 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min antes de la adición de amina (1,4 equiv). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se lavó con H₂O y el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y entonces se concentró a presión reducida antes de la purificación por cromatografía en columna Biotage eluyendo con mezcla de 5 % de metanol-cloruro de metileno proporcionando 1,35 gramos de **Compuesto 180-A**.

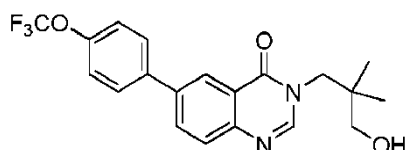
Se disolvió el **Compuesto 180-A** (0,107 mmoles) en 5 ml de EtOH, seguido de ortoformiato de trietilo (0,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche dando el **Compuesto 180-B**. Entonces, la mezcla se concentró y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

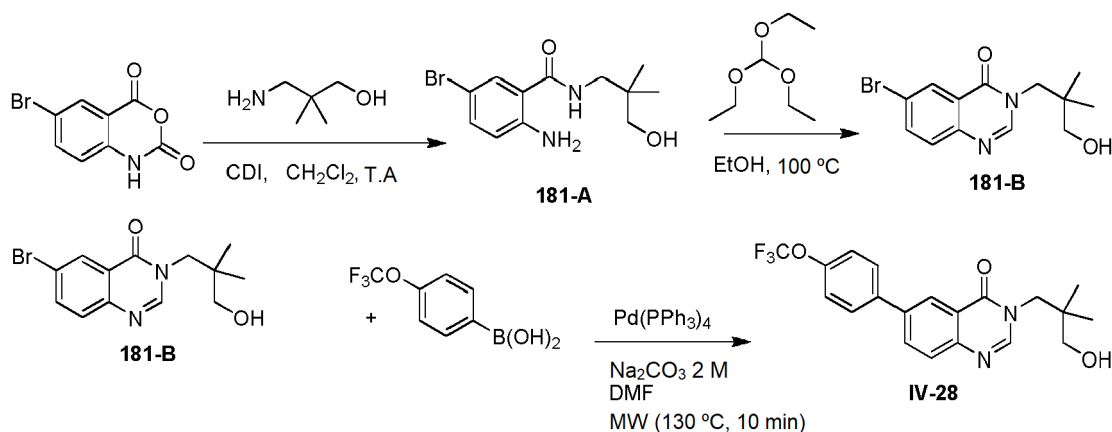
Se acopló el **Compuesto 180-B** con ácido 4-trifluorometoxifenilborónico bajo las condiciones de Suzuki previamente descritas dando el **Compuesto IV-27**.

RMN ¹H (DMSO) 0,432-0,458 (m, 2H), 0,677-0,702 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 7,47-7,49 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,76-7,78 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,138,16 (m, 1H), 8,37-8,37 (s, 2H), EM m/z 391,1 (M⁺).

Ejemplo 46*

3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto IV-28)





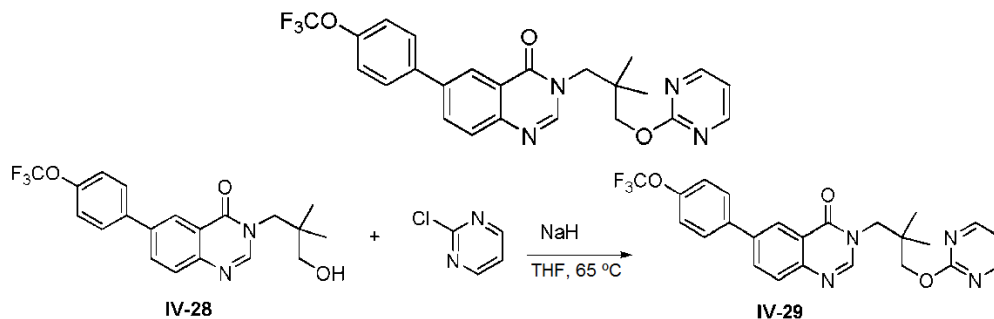
5 A un matraz redondo se añadió anhídrido 5-bromoisatoico (6,20 mmoles) y 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (12,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante la noche. El procesamiento y la purificación son similares a los descritos anteriormente para la síntesis del **Compuesto IV-27**.

Se disolvió el **Compuesto 181-A** en 5 ml de EtOH, seguido de ortoformiato de trietilo. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche dando el **Compuesto 181-B** como se describe para el **Compuesto IV-27**.

10 Se acopló el **Compuesto 181-B** con ácido 4-trifluorometoxifenilborónico bajo las condiciones de Suzuki previamente descritas dando el **Compuesto IV-28**. EM m/z 393,1 (M^+).

Ejemplo 47*

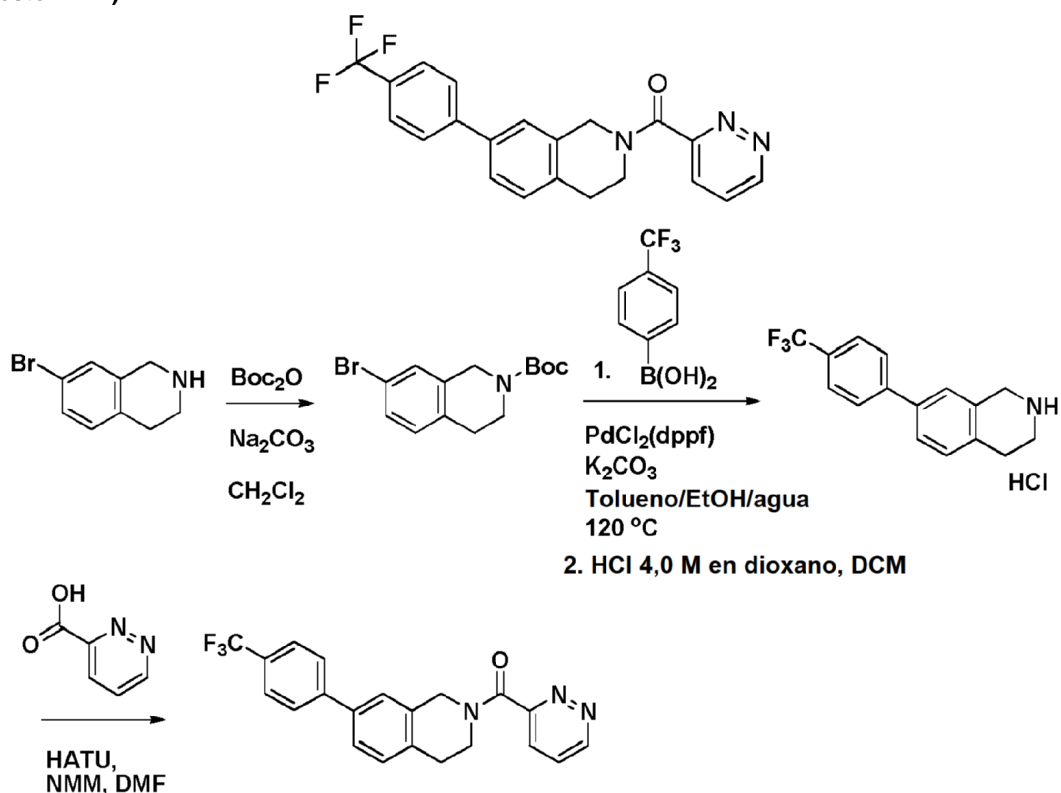
15 **3-(2,2-dimetil-3-(pirimidin-2-iloxi)propil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto IV-29)**



20 Se disolvió el **Compuesto IV-28** (0,367 mmoles) en THF (10 ml). A éste se añadió NaH (0,551 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral). A esta suspensión se añadió 2-cloropirimidina (0,735 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. Se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano. Se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por CCF preparativa eluyendo con 2:1 de hexano:acetato de etilo dando el **Compuesto IV-29**. EM m/z 471,1 (M^+).

Ejemplo 48*

(Compuesto IX-17)



5

Éster terc-butílico del ácido 7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico: A una solución de clorhidrato de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (1,0 g, 4,0 mmoles) en DCM (18 ml) y solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (5,0 ml, 10,0 mmoles) se añadió una solución de anhídrido de BOC (1,0 g, 4,6 mmoles) en DCM (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y luego se diluyó con agua y DCM (1:1,100 ml). Entonces se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó (MgO_4) y se filtró. El disolvente se evaporó y entonces se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

10

7-(4-(Trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: Se calentó una mezcla de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (987 mg, 5,2 mmoles), éster terc-butílico del ácido 7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,2 g, 4,0 mmoles), carbonato de potasio (1,1 g, 8,0 mmoles), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (146 mg, 0,2 mmoles) en tolueno/etanol/agua (3 ml/1,5 ml/1,5 ml) en recipiente a presión a 120 °C durante 2 h. Entonces se concentró la mezcla y se sometió a cromatografía (40 gramos de SiO_2 , 30 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 92 % durante dos etapas).

15

20

Clorhidrato de 7-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: A una solución de 7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 3,7 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (4,6 ml, 18,56 mmoles) y se agitó a ta durante 3 h. Entonces se añadió dietil éter (200 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min y luego se filtró y se lavó con dietil éter y se secó dando el compuesto del título (1,3 gramos).

25

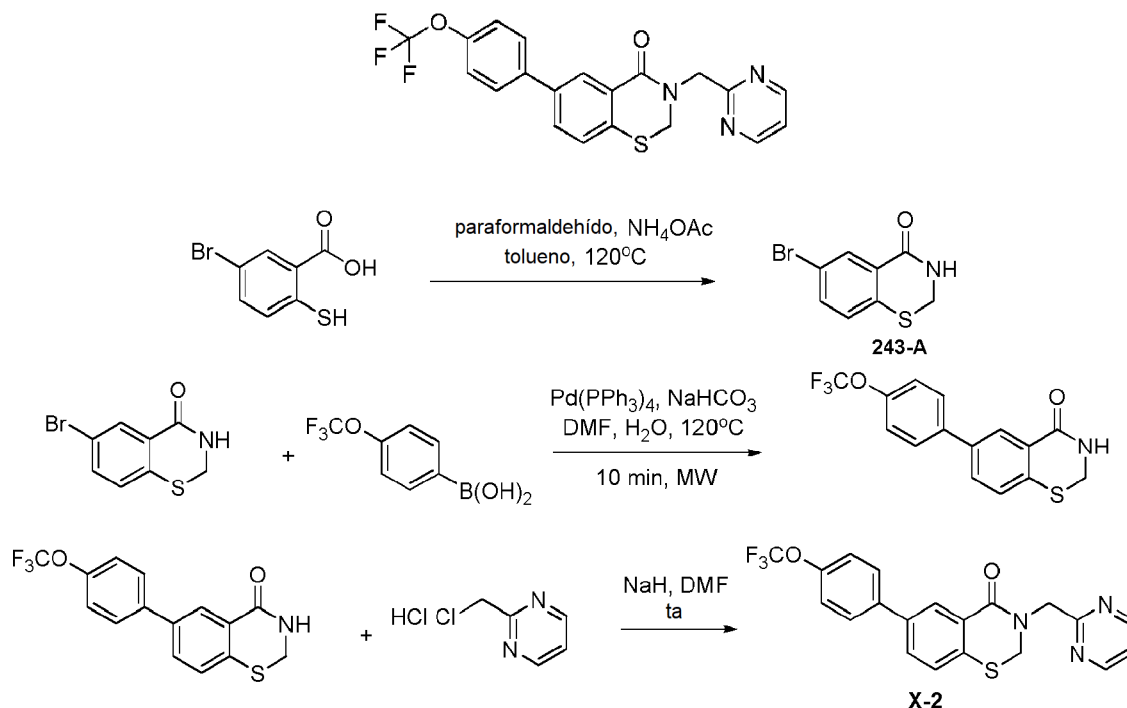
30

Piridazin-3-il(7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona: A una suspensión de clorhidrato de 7-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (50 mg, 0,16 mmoles), ácido piridazin-3-carboxílico (30 mg, 0,24 mmoles), HATU (91 mg, 0,24 mmoles), en DMF (1,0 ml), se añadió NMM (0,05 ml, 0,48 mmoles) y la solución resultante se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua/acetronitrilo (10:1) y el sólido formado se lavó entonces con agua, dietil éter y se secó dando el compuesto del título. La EM hallada para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 384,1 RMN ^1H (400 MHz, *dms*-*d*₆): mezcla de rotómeros (~1,5:1): rotómero principal: δ 8,93 (m, 2H), 7,96-7,91 (m, 3H); 7,91-7,55 (m, 6H); 7,32 (m, 1H); 4,90 (s, 2H); 3,44-3,41 (m, 2H); 2,86-2,848 (m, 2H).

Ejemplo 49*

3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]tiazin-4(3H)-ona (Compuesto X-2)

5



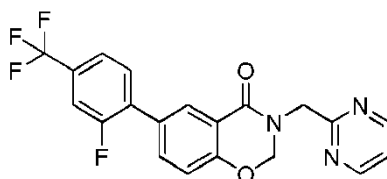
Se agitaron ácido 5-bromo-2-mercaptobenzoico (466 mg, 2,0 mmoles), paraformaldehído (90 mg, 3,0 mmoles) y acetato de amonio (308 mg, 4,0 mmoles) en tolueno (12 ml) a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC proporcionando **243-A** (181 mg).

Se preparó el **Compuesto X-2** usando los procedimientos desvelados anteriormente. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,76 (d, 2H, J= 5,2 Hz), 8,27 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 3H), 7,49 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,35-7,39 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 5,00 (s, 2H); MS m/z. 418,1 (M+H).

Ejemplo 50

6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-18)

20

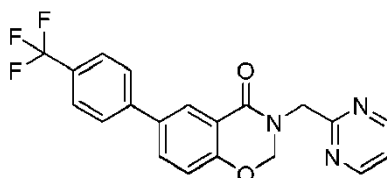


Se preparó el **Compuesto VIII-18** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,76 (d, 2H, J= 4,8 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,73 (t, 1H, J= 7,6 Hz), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 5,61 (s, 2H), 5,04 (s, 2H); EM m/z 404,0 (M+H).

Ejemplo 51

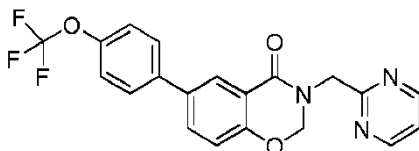
3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-19)

30



Se preparó el **Compuesto VIII-19** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,76 (d, 2H, $J=4,4$ Hz), 8,18 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 7,89 (dd, 1H, $J=8,6, 2,2$ Hz), 7,83 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,74 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,38 (t, 1H, $J=4,8$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 5,60 (s, 2H), 5,04 (s, 2H); EM m/z 386,0 (M+H).

5

Ejemplo 52**3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-20)**

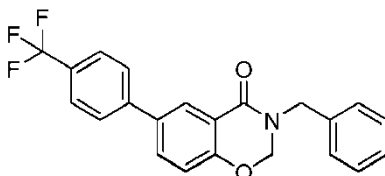
10

Se preparó el **Compuesto VIII-20** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,76 (d, 2H, $J=4,8$ Hz), 8,12 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J=8,6, 2,2$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,35-7,39 (m, 3H), 7,17 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 5,58 (s, 2H), 5,04 (s, 2H); EM m/z 402,0 (M+H).

15

Ejemplo 53**3-bencil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-21)**

20

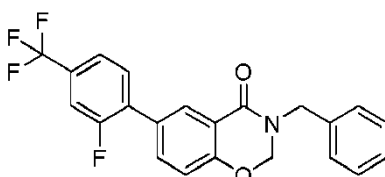


Se preparó el **Compuesto VIII-21** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,23 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 7,87 (dd, 1H, $J=8,6, 2,2$ Hz), 7,83 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,75 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,29-7,39 (m, 5H), 7,15 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 5,29 (s, 2H), 4,80 (s, 2H); EM m/z 384,0 (M+H).

25

Ejemplo 54**3-bencil-6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-22)**

30

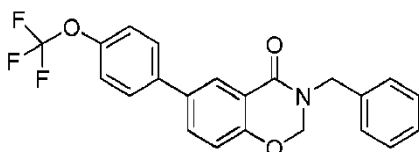


Se preparó el **Compuesto VIII-22** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,15 (s 1H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 5H), 7,136 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 5,30 (s, 2H), 4,80 (s, 2H); EM m/z 402,0 (M+H).

35

Ejemplo 55**3-bencil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona (Compuesto VIII-23)**

40



Se preparó el **Compuesto VIII-23** usando los procedimientos desvelados en el presente documento anteriormente con los materiales de partida apropiados. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,17 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J=8,4, 2,4$ Hz), 7,73 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,30-7,38 (m, 7H), 7,13 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 5,28 (s, 2H), 4,80 (s, 2H); EM m/z 400,0 (M+H).

45

Ejemplo 56

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

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

5

Los componentes anteriores se mezclan y se envasan en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 57

10 Se prepara una formulación de comprimido usando los componentes a continuación:

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

Los componentes se combinan y se comprimen formando comprimidos.

15 **Ejemplo 58**

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

| Componente | % en peso |
|------------------|-----------|
| Principio activo | 5 |
| Lactosa | 95 |

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

Ejemplo 59

Se preparan comprimidos, cada uno que contiene 30 mg de principio activo, del siguiente modo:

25

| Componente | Cantidad (mg/comprimido) |
|--|--------------------------|
| Principio activo | 30,0 mg |
| Almidón | 45,0 mg |
| Celulosa microcristalina | 35,0 mg |
| Polivinilpirrolidona (como solución al 10 % en agua estéril) | 4,0 mg |
| Carboximetilalmidón de sodio | 4,5 mg |
| Estearato de magnesio | 0,5 mg |
| Talco | 1,0 mg |
| Total | 120 mg |

Se pasan el principio activo, almidón y celulosa a través de un tamiz de EE.UU. N.º 20 de malla y se mezclan minuciosamente. Se mezcla la solución de polivinilpirrolidona con los polvos resultantes, que entonces se pasan a través de un tamiz de EE.UU. de 16 de malla. Los gránulos así producidos se secan a 50 °C a 60 °C y se pasan a través de un tamiz de EE.UU. de 16 de malla. Se añaden entonces el carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio, y talco, previamente pasados a través de un tamiz de EE.UU. N.º 30 de malla a los gránulos que, después de la mezcla, se comprimen en una máquina de comprimidos dando comprimidos que pesaban cada uno 120 mg.

30

35 **Ejemplo 60**

Se preparan supositorios, que contiene cada uno 25 mg de principio activo, del siguiente modo:

| Componente | Cantidad |
|---|----------|
| Principio activo | 25 mg |
| Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta | 2.000 mg |

40 El principio activo se pasa a través de un tamiz de EE.UU. N.º 60 de malla y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. La mezcla se vierte entonces en un molde para supositorios de capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

Ejemplo 61

Se preparan suspensiones, que contiene cada una 50 mg de principio activo por 5,0 ml de dosis, del siguiente modo:

| Componente | Cantidad |
|--------------------------------------|----------|
| Principio activo | 50,0 mg |
| Goma xantana | 4,0 mg |
| Carboximetilcelulosa de sodio (11 %) | |
| Celulosa microcristalina (89 %) | 50,0 mg |
| Sacarosa | 1,75 g |
| Benzoato de sodio | 10,0 mg |
| Aroma y color | q.v. |
| Agua purificada hasta | 5,0 ml |

5 Se combinan el principio activo, sacarosa y goma xantana, se pasan a través de un tamiz de EE.UU. N.º 10 de malla y entonces se mezclan con una solución previamente preparada de la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, aroma y color se diluyen con algo del agua y se añaden con agitación. Entonces se añade agua suficiente para producir el volumen requerido.

Ejemplo 62

Puede prepararse una formulación subcutánea del siguiente modo:

| Componente | Cantidad |
|------------------|----------|
| Principio activo | 5,0 mg |
| Aceite de maíz | 1,0 ml |

Ejemplo 63

Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

| Componentes | Cantidad |
|---------------------------|---------------------|
| Principio activo | 2,0 mg/ml |
| Manitol, USP | 50 mg/ml |
| Ácido glucónico, USP | c.s.p. (pH 5-6) |
| Agua (destilada, estéril) | c.s.p. hasta 1,0 ml |
| Gas nitrógeno, NF | c.s.p. |

Ejemplo 64

Se prepara una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

| Componentes | gramos |
|------------------------------|------------------|
| Principio activo | 0,2-10 |
| Span 60 | 2,0 |
| Tween 60 | 2,0 |
| Aceite mineral | 5,0 |
| Petrolato | 0,10 |
| Metilparabeno | 0,15 |
| Propilparabeno | 0,05 |
| BHA (hidroxianisol butilado) | 0,01 |
| Agua | c.s.p. hasta 100 |

25 Todos los componentes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan a 60 °C con agitación. Entonces se añade una cantidad suficiente de agua a 60 °C con agitación vigorosa para emulsionar los componentes, y entonces se añade agua c.s.p. 100 g.

Ejemplo 65

Composición de liberación sostenida

| Componente | Intervalo de % en peso |
|----------------------------------|------------------------|
| Principio activo | 50-95 |
| Celulosa microcristalina (carga) | 1-35 |
| Copolímero de ácido metacrílico | 1-35 |
| Hidróxido sódico | 0,1-1,0 |

| | |
|----------------------------|---------|
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 0,5-5,0 |
| Estearato de magnesio | 0,5-5,0 |

Las formulaciones de liberación sostenida de la presente divulgación se preparan del siguiente modo: se mezclan íntimamente el compuesto y el aglutinante dependiente del pH y cualquier excipiente opcional (se combinan en seco). La mezcla combinada en seco se granula entonces en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se pulveriza en el polvo combinado. Se seca el gránulo, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio), y se comprime en comprimidos. 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 opcionalmente contiene hasta el 25 % de disolventes miscibles con agua tales como alcoholes inferiores). Los comprimidos resultantes pueden recubrirse con un agente formador de película opcional, para identificación, fines de enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad para ser tragados. El agente formador de película normalmente estará presente en una cantidad que oscila de aproximadamente el 1 % al 10 %, o de aproximadamente el 2 % y el 4 % del peso de comprimido. Agentes formadores de película adecuados son muy conocidos para la materia e incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de metacrilato catiónico (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 componentes complementarios.

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

Con el fin de influir en la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el que el compuesto que contiene polvo se mezcla en húmedo. Preferentemente, el tiempo de mezcla en polvo total, es decir, el tiempo durante el que el polvo se expone a la solución de hidróxido sódico, oscilará de 1 a 10 minutos y preferentemente de 2 a 5 minutos. Tras la granulación, las partículas se sacan del granulador y se disponen en una secadora de lecho fluidizado para secar a aproximadamente 60 °C.

Ejemplo 66

La prueba de la actividad se realiza en los ejemplos a continuación usando los métodos descritos en el presente documento y aquellos muy conocidos en la técnica.

Ensayos de cribado de corrientes de sodio:

Se realizan los ensayos de corriente tardía de sodio (INa tardía) y corriente pico de sodio (INa pico) en una plataforma de electrofisiología automatizada, QPatch 16X (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca), que usa la técnica de pinzamiento zonal de membrana de célula completa para medir corrientes a través de la membrana celular de hasta 16 células de una vez. El ensayo usa una línea de células HEK293 (riñón embrionario humano) que expresa heterológicamente el canal de sodio cardíaco humano no mutado, hNa_v 1.5, comprado de Millipore (Billerica, MA). No se co-expresaron subunidades beta con la subunidad alfa del canal de Na. Las células se mantienen con procedimientos de cultivo de tejido estándar y la expresión de canales estable se mantiene con 400 µ/ml de geneticina en el medio de cultivo. Las células aisladas para su uso en QPatch se incuban durante 5 minutos en Detachin 1X (Genlantis, San Diego, EE.UU.) a 37 °C para garantizar que el 80-90 % de las células están sueltas y no son parte de un conjunto de células. Los experimentos se llevan a cabo a 23-25 °C.

Para tanto los ensayos de INa tardía como INa pico, la compensación de resistencias en serie se establece al 100 % y la compensación de resistencias en serie y de células completas se realizan automáticamente. Las corrientes son digitalizadas a 25 kHz y se filtraron a paso bajo a 12 kHz y 10 kHz para los ensayos de INa tardía y pico, respectivamente. Las corrientes a través de canales de sodio abiertos se registran automáticamente y se guardan en la base de datos Sophion Bioscience Oracle (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza usando QPatch Assay y el software de base de datos y los datos se compilan en Excel.

Se preparan rutinariamente reservas de compuesto por el banco de muestras Gilead en viales de plástico a 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se preparan en 100 % de etanol. Las reservas se sonicán según sea necesario. La solución extracelular para cribar INa tardía está compuesta por: NaCl 140 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 0,75 mM y HEPES 5 mM con pH ajustado a 7,4 usando NaOH. La solución intracelular usada para perfundir el interior de las células para tanto ensayos de INa tardía como de INa pico contiene: CsF 120 mM, CsCl 20 mM, EGTA 5 mM, HEPES 5 mM y pH ajustado a 7,4 con CsOH. Los compuestos se diluyen en solución extracelular a 1 µM en viales de vidrio y entonces se transfieren a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células. La solución extracelular 0Na usada al final de cada experimento para los ensayos de INa tardía e INa pico para medir la corriente inicial contiene: N-metil-D-glucamina 140 mM; KCl 4 mM; CaCl₂ 1,8 mM; MgCl₂ 0,75 mM; HEPES 5 mM y el pH se ajustó a 7,4 con HCl.

Ensayo de cribado de INa tardía:

Para el ensayo de INa tardía, se activan los canales de sodio cada 10 segundos (0,1 Hz) despolarizando la membrana celular a -20 mV durante 250 milisegundos (ms) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV. En respuesta a una etapa de voltaje de -20 mV, corrientes de sodio de I_{Na} 1.5 típicas se activan rápidamente a una corriente negativa pico y entonces se inactivan casi completamente en el plazo de 3-4 ms.

Todos los compuestos se probaron para determinar su actividad en bloquear la corriente tardía de sodio. Se generó INa tardía añadiendo teflutrina 10 μ M (piretroide) a la solución extracelular mientras que se registraban las corrientes de Na. Para confirmar el bloqueo de la INa tardía observada usando el método de cribado automatizado, se usaron un segundo potenciador de I_{Na} tardía (ATX-II) y el método de pinzamiento zonal de membrana manual. ATX-II y teflutrina ocupan distintos sitios de unión no solapantes y modifican la función de los canales de Na^+ de forma diferente para aumentar I_{Na} tardía. Se ha encontrado que todos los compuestos probados hasta la fecha inhiben la INa tardía potenciada producida por cualquier potenciador de I_{Na} tardío. Para los fines de cribado, INa tardía se define como la corriente media entre 225 ms y 250 ms después de escalonar a -20 mV para activar los canales de Na. Después de establecer la configuración de registro de células completas, se añade el activador de INa tardía a cada pocillo 4 veces durante un periodo de 16-17 minutos de manera que el componente tardío de la corriente de Na alcance un valor estable. Entonces se añadieron compuestos (normalmente a 1 μ M), en presencia de activador de INa tardía, con 3 adiciones durante el transcurso de 7 u 8 minutos. Las mediciones se hicieron al final de la exposición a la tercera adición de compuesto y los valores se normalizaron al nivel de corriente cuando todo el Na^+ se sacó de la solución extracelular después de dos adiciones de 0Na-ECF. Los resultados se informan como el porcentaje de bloqueo de INa tardía. Cuando se probó en el ensayo desvelado anteriormente con teflutrina 10 μ M que activa INa tardía, el Compuesto II-3 del Ejemplo de referencia 3 inhibió (o redujo) la corriente tardía de sodio el 53 % (véase la Tabla 1 para datos de compuestos adicionales).

Ensayo de cribado de INa pico:

También se evaluaron los compuestos para su efecto en varios otros ensayos, que incluyen su efecto sobre INa pico. Es beneficiosa la buena separación entre las concentraciones de compuesto de prueba para reducir I_{Na} tardía y pico para permitir la separación del efecto deseado para reducir la disfunción eléctrica y mecánica inducida por INa tardía del efecto no deseado para reducir I_{Na} pico, que puede conducir al ralentizamiento o bloqueo de la conducción de excitación eléctrica en el corazón. Se contempla que los compuestos de fórmula I evitan el significativo bloqueo de INa pico. Como INa pico en las células usadas en el presente documento puede ser muy grande, introduciendo artefactos en el registro, la concentración de Na^+ en el baño puede reducirse a 20 mM y puede añadirse un catión no permanente para compensar el Na^+ que se eliminó para mantener la osmolaridad y fuerza iónica de la solución (véanse los detalles de solución a continuación). El análisis de INa pico generalmente requiere la corrección de parada antes de determinar el % de bloqueo de la corriente pico por el compuesto probado.

Se desarrolló un ensayo de cribado de INa pico separado para permitir la evaluación del efecto de compuestos sobre INa pico a tanto frecuencias de estimulación bajas como altas con el fin de identificar compuestos que son altamente selectivos para bloquear la INa tardía pero no bloquean INa pico. Se usó una baja frecuencia de estimulación de 0,1 Hz para determinar el efecto del compuesto de prueba cuando el canal pasó la mayoría del tiempo en el estado en reposo (cerrado) y proporciona información sobre el bloqueo tónico (TB). Se usó una frecuencia de estimulación más alta (3 Hz) para medir el bloqueo del canal cuando pasó más tiempo en los estados activados e inactivados y proporcionó una medida del bloqueo dependiente de uso (UDB). Bloqueo dependiente de uso se refiere a la acumulación de bloqueo con elevada frecuencia de la activación del canal. El bloqueo de INa pico cardíaca por compuestos de la presente invención aumenta con un aumento en la frecuencia de estimulación de 0,1 a 1-5 Hz (frecuencias encontradas o bien en el corazón normal o durante la taquicardia). Se espera, por tanto, que la reducción de INa pico por compuestos de la presente invención sea mayor a frecuencias cardíacas más altas, tales como aquellas durante taquiarritmias, que a frecuencias cardíacas normales. Como consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden reducir la sobrecarga de Na^+ y Ca^{2+} debido a INa tardía y actividad eléctrica anormal y conducción eléctrica en miocardio que es arrítmico, especialmente durante la isquemia.

Se eligieron el potencial de mantenimiento de -100 mV y la frecuencia de estimulación de 3 Hz de manera que el compuesto de referencia tuviera un efecto pequeño pero detectable en condiciones experimentales, permitiendo la comparación directa de nuevos compuestos con la referencia. La solución extracelular para cribar INa pico está compuesta por: NaCl 20 mM, N-metil-D glucamina 120 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 0,75 mM y HEPES 5 mM con pH ajustado a 7,4 usando HCl. La solución intracelular usada para el ensayo de INa pico es la misma que la brevemente expuesta para el ensayo de INa tardía (véase anteriormente).

Para el ensayo de INa pico, se activaron canales de Na^+ despolarizando la membrana celular a 0 mV durante 20 ms desde un potencial de mantenimiento de -100 mV. Después de establecer la configuración de registro de célula completa, los canales se estimularon para abrir con estimulación de baja frecuencia (0,1 Hz) durante 7 minutos de manera que el registro pudiera ser monitorizado y pudiera evaluarse el grado al que el registro se había estabilizado. Después de este periodo de estabilización, la frecuencia de estimulación aumentó a 3 Hz durante 2 minutos y luego volvió a 0,1 Hz. Como la estimulación de 3 Hz produce una pequeña disminución en la corriente pico incluso en

ausencia de compuesto, se usó este control interno para cada célula, cuando no está presente compuesto, para corregir los resultados de la estimulación de 3 Hz cuando el compuesto está presente. Tras la estimulación de 3 Hz bajo condiciones de control, se dejó que la celda se recuperara durante 200 segundos antes de añadir el compuesto. El compuesto de prueba probado a 1 o 3 μM (dependiendo del % de bloqueo de INa tardía a 1 μM) se añadió 3 veces a intervalos de 60 segundos, mientras que se estimulaban los canales para abrirse a 0,1 Hz para monitorizar la progresión de TB. Después de la tercera adición de compuesto, se impuso un periodo de espera de 320 segundos para permitir el equilibrio antes de que empezara el segundo periodo de estimulación de 3 Hz. TB se midió antes del segundo periodo de estimulación de 3 Hz. Se analizaron tanto TB como UDB incorporando corrección de parada para el INa pico y se calculó UDB compensando el pequeño efecto dependiente de uso del protocolo de estimulación sobre la INa pico en ausencia de compuesto. El Compuesto II-3 del Ejemplo de referencia 3 presentó TB de INa pico del 19 % y UDB del 10 %, ambos medidos a 1 μM . Esto demuestra la selectividad del Compuesto II-3 para bloquear INa tardía en comparación con INa pico y sugiere que el Compuesto II-3 debe mostrar efectos de mínimos a ninguno sobre la conducción a través del corazón (que es accionada por INa pico) a concentraciones que bloquean eficazmente INa tardía (véase la Tabla 1 para datos de compuestos adicionales).

Ensayo de cribado de hERG:

También se probaron compuestos para su efecto para bloquear el canal de K^+ de hERG. Al menos una separación de 3-5 veces, preferentemente separación de 10 veces, de valores de CI_{50} para los compuestos para inhibir INa tardía (más potente) y hERG (menos potente) indica que un compuesto es poco probable que produzca prolongación de QT y/o efectos proarrítmicos a las concentraciones necesarias para reducir INa tardía.

Se cribaron compuestos para probar su actividad en bloquear el canal de potasio de hERG en AVIVA Biosciences (San Diego, CA, EE.UU.). El canal de hERG se expresa heterológicamente en una línea de células CHO (ovario de hámster chino). Las células se mantuvieron con procedimientos de cultivo de tejido estándar y se mantuvo expresión de canales estable con 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de G418 en el medio de cultivo. Las células se recogieron para la prueba de pinzamiento zonal de membrana automatizado en PatchXpress 7000A con Accumax (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) para aislar células individuales.

Se usaron las siguientes soluciones para registros electrofisiológicos. La solución externa contuvo: CaCl_2 2 mM; MgCl_2 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 contuvo: KCl 140 mM, MgCl_2 10 mM, EGTA 6 mM, HEPES 5 mM, ATP 5 mM (pH ajustado a 7,25 con KOH; osmolaridad, -295 mOsm).

Se activaron canales de hERG cuando el voltaje se escalonó primero a -50 mV durante 300 ms desde el potencial de mantenimiento de -80 mV y luego se escalonó a +20 mV durante 5 segundos. A +20 mV, los canales se abren y entonces se inactivan en gran medida, de manera que las corrientes son relativamente pequeñas. Tras volver a -50 mV desde +20 mV, las corrientes de hERG llegan a ser transitoriamente mucho más grandes a medida que la inactivación se elimina rápidamente y entonces se cierra el canal. La primera etapa a -50 mV durante 300 ms se usó como nivel inicial para medir la amplitud pico durante la etapa a -50 mV después de la activación de canales. Se midió la corriente de cola pico a -50 mV tanto bajo condiciones de control como después de la adición de compuesto, sirviendo cada célula como su propio control.

Todos los compuestos se prepararon como reservas de DMSO 10 mM en viales de vidrio. Se mezclaron soluciones madre por agitación vigorosa con vórtex y sonicación durante aproximadamente 2 minutos a temperatura ambiente. Para la prueba, los compuestos se diluyeron en viales de vidrio usando una etapa de dilución intermedia en DMSO puro y luego se diluyeron adicionalmente a las concentraciones de trabajo en solución externa. Las soluciones se prepararon no más de 20 minutos antes de uso.

Para los registros electrofisiológicos, después de alcanzar la configuración de célula completa, las células se monitorizaron durante 90 segundos para evaluar la estabilidad y se lavaron con solución externa durante 66 segundos. Entonces se aplicó el protocolo de voltaje descrito anteriormente a las células cada 12 segundos y durante todo el procedimiento. Solo se dejaron entrar en el procedimiento de adición de compuesto células con parámetros de registro estable y que cumplieron los criterios de salud especificados.

Se aplicó solución externa que contenía 0,1 % de DMSO (vehículo) a las células primero para establecer la amplitud de corriente pico de control. Después de permitir que la corriente se estabilizara durante 3 a 5 minutos, se aplicaron compuestos de prueba 1 μM y luego 10 μM . Cada concentración de compuesto se añadió 4 veces y las células se mantuvieron en 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 μM) y debe bloquear >95 % de la corriente para que el experimento se considere válido. El lavado en el compartimento de solución externa se realizó hasta que la recuperación de la corriente alcanzó el estado estacionario. Los datos se analizaron usando el software DataXpress y su base de datos de SQL Server asociada, Clampfit (Molecular Devices, Inc., Sunnyvale) y Origin 7 (Originlab Corp.) Cuando se probó en el ensayo desvelado anteriormente, el Compuesto II-3 del Ejemplo de referencia 3 inhibió (o redujo) la actividad del canal de potasio de hERG el 15,5 % a 1 μM y el 24,5 % a 10 μM (véase la Tabla 2 para datos de compuesto adicionales).

Los compuestos se probaron usando los métodos de ensayo anteriormente descritos. Se obtienen datos probando los compuestos enumerados a concentración 1 μM en los ensayos de INa tardía y pico (y otras concentraciones según se necesite) y a 1 μM y 10 μM para el ensayo de canales de hERG.

5 **Ensayo de estabilidad microsómica**

El ensayo de estabilidad microsómica se realiza generalmente del siguiente modo.

Formato: 15 compuestos (y 1 control - verapamilo) en 3 especies diferentes en conjuntos duplicados

10

Condiciones generales:

Sustrato: 3 μM

Concentración de proteína: 0,5 mg/ml (para microsomas de hígado de perro, rata y humano)

15

Cofactor: 1X NADPH-sistema de regeneración

Momentos de tiempo: 2, 12, 25, 45 y 65 minutos

Composición de reacción (en cada pocillo de incubación):

| | |
|--------|---|
| 5 | ul de compuesto (solución madre 150 μM , 25:75 de DMSO:H ₂ O) |
| 25 | ul de solución de NRS |
| 6,25 | ul de 20 mg/ml de microsomas de hígado |
| 213,75 | ul de KPO ₄ 100 mM, pH 7,4 |
| 250 | ul de volumen total |

20

Programa de TECAN: Estabilidad microsómica; Microsome_S9_Standard

Preparación de muestras: Se añaden 25 ul en cada momento de tiempo a la placa con 225 ul de solución de extinción (50 % de MeOH, 25 % de ACN, 25 % de H₂O y compuesto de prueba 50 nM). Después de agitarse las placas con vórtex, se centrifugan durante 30 minutos.

25

Números "ideales" para usar para la configuración:

Placa de compuesto: tomar 6 ul de reserva 10 mM en DMSO y diluir con 394 ul de 25:75 de DMSO:H₂O para preparar una solución madre 150 μM . Usar placa alta y añadir 300 ul adicionales de 25:75 de DMSO:H₂O a la tercera columna para el programa de preparación estándar. Agitar bien antes de uso. Colocar esta placa en "Cool Stack 1".

30

Llenar el jarro de agua en la parte posterior de TECAN y entonces encender TECAN y los sistemas de refrigeración asociados. Ejecutar mediante el programa de mantenimiento "Flush" y dejar que se inicialice el sistema.

35

Placa estándar: Llenar 1 foso con tampón y ponerlo en el foso 3, 1 foso con 70 % de MeOH y ponerlo en el foso 2, 1 foso con Extinción y ponerlo en el foso 1. Marcar una placa alta como "Patrones" y poner en la posición 1. Colocar la "placa de compuesto" en la posición 2. Ejecutar el programa "Microsome_S9_Standards".

40

Después de completarse el programa estándar, marcar 5 placas altas para cada uno de los 5 momentos de tiempo y ponerlas en las posiciones correctas en la superficie de TECAN. Llenar los 3 fosos de "Extinción" llenos al 90 % con la solución de extinción (localizada en el refrigerador enfrente de TECAN) y ponerla en las posiciones 1, 2 y 3. Ejecutar el programa "Microsomal_Stability" mediante la porción de extinción (etapas 1-52).

45

Mientras que la porción de llenado de extinción del programa está ejecutándose, preparar microsomas y cofactor.

Soluciones microsomales: tomar 400 ul de 20 mg/ml de microsomas y añadir a 13.680 ul de tampón KPO₄ 100 mM. Usar 8 canales, añadir 650 ul de esta solución a las dos columnas diseñadas sobre una placa corta. El orden debe ser microsomas de perro en las columnas 1 y 2, microsomas de rata en las columnas 3 y 4, y microsomas humanos en las columnas 5 y 6. Mantener sobre hielo antes de uso. Poner esta placa en la estufa de incubación 1 sobre la superficie de TECAN.

50

Solución de cofactor: mezclar 3000 ul de solución A, 600 ul de solución B y 2400 ul de tampón KPO₄ 100 mM en 15 ml de tubo/10 ml de vial de vidrio y verter la solución en el foso de "Cofactor" y poner en la posición 3.

55

Retirar los fosos de extinción y poner el foso de cofactor en la "posición 3". También llenar otro foso con la mezcla de lavado de 70:30 de MeOH:H₂O y poner en la "posición 2". Poner la placa de compuesto original en "Cool Stack 1". Poner un bloque de ensayo de Costar de 96 pocillos sobre TeShake. Una vez todo está configurado correctamente, enviar las porciones restantes de la secuencia de comandos de Microsomal_Stability (etapas 53-312).

60

Los resultados del ensayo sugieren que los compuestos probados mostraron actividad como moduladores de la corriente tardía de sodio, por ejemplo, inhibiendo (o reduciendo) la corriente tardía de sodio. Los datos se muestran en la Tabla 1 a continuación para aquellos compuestos que inhiben I_{Na} tardía al menos el 15 % a la concentración 1 μ M.

5

Tabla 1: Resultados del ensayo de I_{Na} tardío

| N.º | I_{Na} tardía 1 μ M | TB pico 1 μ M | UDB pico 1 μ M | Semivida en rata de EM | Semivida en perro de EM | Semivida humana de EM |
|---------|------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| II-3* | 53 | 19 | 10 | 249 | 303 | 336 |
| II-14* | 68 | 7 | 1 | 375 | 284 | 236 |
| II-33* | 26 | | | | | |
| II-40* | 48 | 15 | 29 | 2 | 2 | 2 |
| II-41* | 25 | | | 16 | 80 | 28 |
| II-44* | 47 | 10 | 4 | 97 | 283 | 167 |
| II-50* | 30 | | | 49 | 159 | 165 |
| II-56* | 22 | | | | | |
| II-59* | 22 | | | | | |
| II-60* | 32 | | | >395 | 356 | 362 |
| II-80* | 42 | 8 | 7 | 34 | 85 | 49 |
| III-2* | 40 | | | 222 | 68 | 333 |
| III-18* | 37 | | | 20 | 23 | 25 |
| III-20* | 28 | | | 54 | 61 | 41 |
| III-34* | 32 | | | 41 | 46 | 50 |
| VIII-1 | 52 | 35 | 26 | 211 | 210 | 125 |
| VIII-3 | 58 | 21 | 12 | 227 | 164 | 285 |
| VIII-7 | 22 | | | 152 | 392 | 221 |
| VIII-13 | 20 | | | | | |
| VIII-18 | 54 | | | | | |
| VIII-19 | 61 | | | | | |
| VIII-20 | 62 | | | | | |
| VIII-21 | 58 | | | | | |
| VIII-22 | 45 | | | | | |
| VIII-23 | 48 | | | | | |
| IX-1* | 32 | | | 150 | 157 | >395 |
| IX-6* | 62 | 28 | 37 | 272 | 313 | 54 |
| IX-17* | 39 | | | 302 | >395 | 257 |
| X-2* | 55 | 14 | 17 | 137 | 164 | 142 |

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

10

En algunas realizaciones, los efectos de un compuesto de fórmula IA son específicos para la corriente tardía de sodio y muestran poca o ninguna actividad con respecto a uno o varios de los otros canales de iones. Así, en algunas realizaciones, un compuesto que tiene una actividad de reducir la corriente tardía de sodio también presentará poca o ninguna actividad con respecto a la corriente de sodio pico. En realizaciones particulares, un compuesto que tiene una actividad de reducir la corriente tardía de sodio también presentará poca o ninguna actividad con respecto al canal de potasio de hERG.

15

Ensayo de canales de Ca^{2+} de tipo L - Prueba de Chan:

20

Se cribaron compuestos seleccionados para el bloqueo del canal de Ca^{2+} de tipo L cardíaco (hCav1.2, codificado por el gen CACNA1C humano y coexpresado con la subunidad beta 2, codificado por el gen CACNB2 humano y alfa2delta1, codificado por el gen CACNA2D1). El canal de Ca^{2+} se expresa heterológicamente en una línea de células CHO (ovario de hámster chino). Las células se mantienen siguiendo los procedimientos de cultivo de tejido estándar y la expresión de canales estable se mantiene con antibióticos de selección apropiados en el medio de cultivo. Se recogen células para probar el pinzamiento zonal de membrana automatizado en PatchXpress (modelo 7000A, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) lavando dos veces con solución salina equilibrada de Hank, tratando las células con tripsina y resuspendiendo las células en medio de cultivo (4-6 $\times 10^6$ células en 20 ml). Las células en suspensión se dejan recuperar durante 10 minutos en una estufa de incubación de cultivo de tejido establecida a 37 °C en una atmósfera humidificada de 95 % de aire, 5 % de CO_2 .

25

30

Se usan las siguientes soluciones para los registros electrofisiológicos. La solución externa contiene (mM): NaCl 137, KCl 4, $CaCl_2$ 1,8, $MgCl_2$ 1, glucosa 10, HEPES 10 (pH 7,4 con NaOH). La solución interna contiene (mM):

aspartato de Cs 130, 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 células intactas ($n \geq 2$, donde n = el número células), para un intervalo de exposición de 5-10 minutos. Cada intercambio de solución se realiza por cuadruplicado. Al final de cada experimento, se añade una concentración saturante de nifedipina (10 μ M) para bloquear la corriente de hCav1.2. La corriente de fuga se resta digitalmente del registro de corriente de membrana total.

Se preparan soluciones madre del compuesto de prueba mediante adición de sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se guardan congeladas. Se sonicó cada reserva de DMSO de compuesto de prueba (modelo 2510/5510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT), a temperatura ambiente durante al menos 20 minutos para facilitar la disolución. Se preparan frescas concentraciones del compuesto de prueba diariamente diluyendo las soluciones madre en la solución salina fisiológica extracelular patrón (véase anteriormente). El máximo porcentaje de DMSO añadido con el compuesto es del 0,1 %. Todas las soluciones de compuesto de prueba y de control se ponen en una placa de compuestos de 96 pocillos revestida con vidrio antes de cargar sobre PatchXpress.

Se aplican dos concentraciones (1, 10 μ M) de cada compuesto de prueba a intervalos de cinco (5) minutos mediante puntas de micropipeta de polietileno desechables a células intactas ($n \geq 2$, donde n = el número células/concentración). Cada concentración de compuesto de prueba se añade a la célula por cuadruplicado. La duración total de la exposición a cada concentración de compuesto de prueba es 5 minutos.

Se mide la aparición y bloqueo en estado estacionario de hCav1.2 (canales $\alpha 1C/\beta 2/\alpha 2\delta$) usando 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 una etapa a 10 mV.

Ejemplo 67

Compuestos de la presente invención que bloquean INa tardía cardíaca pueden también mediar en UDB de otras isoformas del canal de Na⁺ que incluyen las principales isoformas del canal de Na⁺ en las fibras de dolor del sistema nervioso periférico, Na_v1.7 y 1.8. Compuestos de la presente invención que bloquean estos canales también pueden ser útiles para reducir el dolor neuropático.

En realizaciones particulares, un compuesto presentará una alta selectividad por la actividad moduladora de la corriente tardía de sodio en comparación con la actividad en uno o varios de otros canales de iones. La selectividad de un compuesto puede determinarse determinando el porcentaje de reducción en la corriente tardía de sodio debido al compuesto, como se mide por el ensayo descrito anteriormente. El porcentaje de reducción en otra actividad de canales de iones, tal como el canal de potasio de hERG, debido al compuesto se determina como se ha descrito anteriormente. La selectividad se determina tomando la relación de (porcentaje de reducción en la corriente tardía de sodio) con respecto al (porcentaje de reducción en otra actividad de canales de iones). Los ensayos realizados para medir actividades a este respecto deben realizarse como se ha descrito anteriormente, con el compuesto a una concentración de 10 μ M (o en el límite superior de solubilidad, si es menos). En realizaciones particulares, la selectividad de un compuesto de la divulgación será al menos 5:1, por ejemplo, al menos 6:1, al menos 7:1, al menos 8:1, al menos 9:1, al menos 10:1, al menos 12:1, al menos 15:1, al menos 20:1, o al menos 25:1, cuando se compara el porcentaje de reducción en la corriente tardía de sodio frente al porcentaje de reducción de una de la corriente de sodio pico, la corriente de canales de potasio de hERG. Los datos de selectividad pueden calcularse basándose en los valores proporcionados en los ejemplos anteriormente.

La evidencia soporta una función para Na_v1.7 sensible a tetrodotoxina en la patogénesis del dolor. En este ensayo, usando la técnica de pinzamiento zonal de membrana de célula completa, se prueban los efectos de los compuestos de la invención sobre la corriente de Na⁺ pico (I_{Na}) de hNa_v1.7 (subunidades hNa_v1.7+ β 1) como se ha descrito previamente (Rajamani et al, 2009). Las células se mantienen continuamente usando MEM (Gibco-Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor, 1 % de penicilina-estreptomina, 600 μ g/ml de geneticina (Gibco-Invitrogen), 2 μ g/ml de blastocidina (Calbiochem, NJ, EE.UU.), y se incuban a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO₂ en aire. Para registrar hNav1.7 I_{Na} , se superfunden células HEK293 con una solución extracelular que contiene (en mM): NaCl 140, KCl 3, HEPES 10, glucosa 10, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1, pH 7,4 (con NaOH). Las pipetas de pinzamiento se llenan con una solución interna que contiene (en mM): CsF 140, NaCl 10, EGTA 1, HEPES 10, pH 7,3 (con CsOH).

Se registran I_{Na} de célula completa como se ha descrito previamente (Rajamani et al, 2009) usando un amplificador Axopatch 200B (Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.). Las señales se filtran a 5 kHz y se muestrean a 20 kHz. Se forman pipetas de pinzamiento usando vidrio de borosilicato (World Precision Instruments, Sarasota, EE.UU.) usando un estirador de micropipetas (Dagan Corporation, Mineápolis, EE.UU.). 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 líquida. En todos los registros, se logrará el 75-80 % de la compensación de resistencias en serie, dando así un error de voltaje máximo de ~5 mV y las corrientes de fuga se cancelan por resta de P/-4. Se usará el software pCLAMP 10.0 (Molecular Devices) para generar protocolos de pinzamiento de voltaje y adquirir datos. Mantener las células a un

potencial de membrana de -100 o -120 mV y dializar con solución de pipeta durante 5-7 minutos antes de que se registre la corriente, para evitar desplazamientos dependientes del tiempo en el control de los canales de Na⁺ dentro de los varios primeros minutos después de la rotura del parche. En todos los experimentos, la temperatura de las soluciones experimentales se mantendrá a 20 ± 1 °C usando un controlador de temperatura bipolar CL-100 (Warner Instruments, Hamden, EE.UU.).

Analizar los datos usando el software Clampfit y Microcal Origin (MicroCal, Northampton, EE.UU.).

Ejemplo 68

Material y métodos

Expresión de ADNc de Na_v1.1 humano

Todos los experimentos se realizan con Na_v1.1 humano como se describe (Kahlig, 2008). Brevemente, se logra la expresión de hNav1.1 por transfección transitoria usando el reactivo Qiagen Superfect (se transfectan 5,5 µg de ADN a una relación másica de plásmido de 10:1:1 para α₁:β₁:β₂). Se clonan los ADNc de β₁ y β₂ humano en plásmidos que contienen los genes marcadores DsRed (DsRed-IRES2-hβ₁) o eGFP (eGFP-IRES2-hβ₂) que flanquean un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

Electrofisiología

Se usan registros de pinzamiento zonal de membrana de célula completa para medir las propiedades biofísicas de los canales Na_v1.1 WT y mutantes, como se describe previamente (Kahlig, 2008). Para registrar I_{Na} de hNav1.1, se superfunden células HEK293 con 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 pipeta contiene (en mM): CsF 110, NaF 10, CsCl 20, EGTA 2, HEPES 10, con un pH de 7,35 con una osmolaridad de 300 mOsmol/kg. Las células se dejan estabilizar durante 10 min después del establecimiento de la configuración de célula completa antes de que la corriente se mida. La resistencia en serie se compensa el 90 % para asegurar que el potencial de comando se alcance en el plazo de microsegundos con un error de voltaje <2 mV. Se restan las corrientes de fuga usando un procedimiento P/4 en línea y todas las corrientes se filtran a paso bajo con Bessel a 5 kHz y se digitalizan a 50 kHz.

Para estudios dependientes del uso, se estimulan células con trenes de pulsos despolarizantes (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 y 25 Hz) de un potencial de mantenimiento de -120 mV. Entonces, las corrientes se normalizaron a la corriente pico registrada en respuesta al primer pulso de cada tren de frecuencia. Para estudios de bloqueo tónico, se evalúan corrientes pico y persistentes en respuesta a una despolarización de 200 ms a -10 mV (0,2 Hz) tras la resta digital de corrientes registradas en presencia y ausencia de tetrodotoxina 0,5 µM (TTX). La corriente persistente se calcula durante los 10 ms finales de la etapa de 200 ms. El análisis de datos se realiza usando el software Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, EE.UU.), Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.) y OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, EE.UU.). Los resultados se presentan como media ± EEM.

Farmacología in vitro

Se prepara una solución madre de compuesto 10 mM de fórmula IA en HCl 0,1 M o DMSO. Se prepara una dilución nueva del compuesto de fórmula IA en la solución de baño cada día experimental y el pH se reajusta a 7,35 según sea necesario. La concentración de DMSO final se mantuvo al 0,1 % en todas las soluciones. La aplicación directa de la solución de perfusión a la célula pinzada se logra usando el sistema Perfusion Pencil (Automate, Berkeley, CA). La perfusión directa de células es conducida por la gravedad a un caudal de 350 µl/min usando una punta de 250 micrómetros. Este sistema secuestra la célula pinzada dentro de una corriente de perfusión y permite el completo intercambio de solución en el plazo de 1 segundo. La célula pinzada se perfunde continuamente empezando inmediatamente después de establecer la configuración de célula completa. Se miden corrientes de control durante la perfusión de solución de control. Cuando corresponda, se ajustan curvas de inhibición de la concentración con la ecuación de Hill: $I/I_{\text{máx}} = 1/[1+10^{(\log C_{50}-I)*k}]$, donde C₅₀ es la concentración que produce la mitad de la inhibición y k es el factor de pendiente de Hill.

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

Farmacología in vivo

Se usan ratas Sprague Dawley macho canuladas en la vena yugular (250 - 350 g, Charles River Laboratories, Hollister, CA) para estudiar la penetración en el cerebro de los compuestos de la divulgación *in vivo*. El uso de

animales está autorizado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales, Gilead Sciences. Se infunden tres ratas por grupo por vía intravenosa con el compuesto de la divulgación en solución salina a 85,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Después de 1, 2,5 o 5 h, los animales se sacrifican para la recogida de plasma y cerebro, y se miden las concentraciones del compuesto de la divulgación por cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM). Se homogeneiza tejido cerebral en 5 % de fluoruro de sodio acidificado con 1 % de HCl 2 N (el homogeneizado final se diluye 3 veces). Se precipitan muestras de homogeneizado de plasma y cerebro (50 μl) junto con D3-fórmula I deuterado como patrón interno, se agitan con vórtex y se centrifugan. El sobrenadante (50 μl) se transfiere y se diluye con agua (450 μl) antes de la inyección (10 μl). Se realizó cromatografía líquida de alta resolución usando un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AD y una columna Luna C18(2), 3 μm , 20 x 2,0 mm con una fase móvil que consiste en agua que contiene 0,1 % de ácido fórmico (solución A) y acetonitrilo (solución B) llevada a cabo en condiciones isocráticas (75 % de solución A, 25 % de solución B; caudal 0,300 ml/min). Se realizan análisis de espectrometría de masas usando un espectrómetro de masas API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) que operan en modo iónico positivo con transición de MRM 428,1 > 98. Se calculan las relaciones de cerebro con respecto a plasma para cada muestra como ng de compuesto/g de cerebro dividido entre ng de compuesto/ml de plasma.

Resultados

Usando los métodos anteriores puede demostrarse que el compuesto de la divulgación tiene la capacidad de inhibir WT- $\text{Na}_v1.1$ y un panel de canales mutantes de $\text{Na}_v1.1$ asociado a los síndromes de epilepsia y migraña GEFS+, SMEI y FHM3 que sugieren la capacidad de que los compuestos de la divulgación bloqueen preferencialmente la elevada corriente persistente anormal llevada por estos canales mutantes. La capacidad de los compuestos de la divulgación para cruzar la barrera hematoencefálica también puede establecerse usando los métodos anteriores.

Ejemplo 69

Material y métodos

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

Se usa ADNc no mutado (WT) transfectado establemente en células de ovario de hámster chino (CHO) para registrar I_{Na} . A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos se compran de Sigma-Aldrich (St Louis, MO, U.S.A.).

Electrofisiología

Se usan registros de pinzamiento zonal de membrana de célula completa para medir las propiedades biofísicas de WT. Brevemente, la solución de 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 (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 deja que las células se estabilicen durante 10 min después del establecimiento de la configuración de célula completa antes de medir la corriente. Se compensa la resistencia en serie el 90 % para asegurar que el potencial de comando se alcanzó en el plazo de microsegundos con un error de voltaje <2 mV. Se restan las corrientes de fuga usando un procedimiento P/4 en línea y todas las corrientes se filtran a paso bajo con Bessel a 5 kHz y se digitalizan a 50 kHz.

Por claridad, se separan a paso bajo corrientes de rampa representativas por línea de filtración a 50 Hz. Se usan protocolos de pinzamiento de voltaje específicos que evalúan la activación de canal, inactivación rápida y disponibilidad durante la estimulación repetitiva. Los resultados se presentan como media \pm EEM.

Se mide el bloqueo tónico de corriente pico usando una etapa a -10mV (20 ms) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV (0,2 Hz). Se mide el bloqueo dependiente de uso de la corriente de pico durante el número de pulsos 300 de un tren 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 de trenes de pulsos secuenciales para obtener trazos de corriente medias para cada condición de registro, que entonces se usan para la resta fuera de línea y análisis.

Para estudios dependientes de uso, se estimulan células con trenes de pulsos despolarizantes (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 y 25 Hz) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV. Entonces las corrientes se normalizaron a la corriente pico registrada en respuesta al primer pulso en cada tren de frecuencia. Para estudios de bloqueo tónico, se evalúa la corriente pico en respuesta a una despolarización de 20 ms a -10 mV (0,2 Hz). El análisis de datos se realiza usando el software Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, EE.UU.), Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.), y OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, EE.UU.A). Los resultados se presentan como media \pm EEM.

Farmacología in vitro

5 Se prepara una solución madre de compuesto 10 mM de fórmula IA en HCl 0,1 M o DMSO. Se prepara una dilución nueva del compuesto de fórmula IA en la solución de baño cada día experimental y el pH se reajusta a 7,35 según sea necesario. La concentración de DMSO final se mantuvo al 0,1 % en todas las soluciones. La aplicación directa de la solución de perfusión a la célula pinzada se logra usando el sistema Perfusion Pencil (Automate, Berkeley, CA). Se acciona la perfusión directa de células por gravedad a un caudal de 350 µl/min usando una punta de 250 micrómetros. Este sistema secuestra la célula pinzada dentro de una corriente de perfusión y permite el completo intercambio de solución en el plazo de 1 segundo. La célula pinzada se perfunde continuamente empezando
10 inmediatamente después de establecer la configuración de célula completa. Se miden corrientes de control durante la perfusión de solución de control.

15 Se perfunden soluciones durante tres minutos antes de los registros de corriente para permitir el bloqueo del fármaco en equilibrio (tónico). Se mide el bloqueo tónico de corrientes de pico a partir de esta condición en estado estacionario. Se promedian tres trazos de corriente secuenciales para obtener una corriente media para cada registro. Se utilizan los trazos de corriente medios para el análisis fuera de línea. Se mide el bloqueo dependiente de uso de la corriente pico durante el número de pulso 300 del tren de pulsos (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10Hz) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV. Se promedian dos estimulaciones de trenes de pulsos secuenciales para obtener trazos de corriente medias para cada condición de registro, que entonces se usan para la resta fuera
20 de línea y análisis. Cuando corresponda, se ajustan curvas de inhibición de la concentración con la ecuación de Hill: $I/I_{\text{máx}} = 1/[1+10^{(\log C_{I_{50}} - I) * k}]$, donde $C_{I_{50}}$ es la concentración que produce la mitad de la inhibición y k es el factor de pendiente de Hill.

Resultados

25 Usando el ensayo anterior, puede mostrarse que los compuestos de la divulgación tienen la capacidad de inhibir WT-Na_v1.2 demostrando la capacidad de los compuestos de la divulgación para bloquear preferencialmente una corriente persistente elevada anormal llevada por este canal.

30

Tabla 2

| N.º | NAV1.5* - TARDÍA- | NAV1.5* - PICO-TB- | NAV1.5* -PICO- UDB-3HZ- | NAV1.1* -PRUEBA DE CHAN-UDB-10HZ- | NAV1.2* -PRUEBA DE CHAN-UDB-10HZ- | MAP ₉₀ DE CORAZÓN DE CONEJO ATX* | HERG* |
|---------|----------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|-------|
| II-3* | 53 | 19 | 10 | -6 | -3,2 | -36 | 16 |
| II-14* | 68 | 7 | 1 | 19,5 | -0,7 | -56 | <10 |
| II-40* | 48 | 15 | 29 | | | | 81 |
| II-60* | 32 | | | | | -28 | 31 |
| III-2* | 40 | | | 27,6 | 5 | 6 | |
| VIII-1 | 52 | 35 | 26 | 4,4 | 16 | -84 | |
| VIII-3 | 58 | 21 | 12 | 3,1 | 11,7 | -57 | <10 |
| VIII-7 | 22 | | | 12,1 | 18,2 | | <10 |
| VIII-20 | 62 | 27 | 23 | 11 | 17,6 | -62 | <10 |
| IX-17* | 39 | | | 1,5 | 10,4 | -35 | 76 |

* % de inhibición a 1 µM

Ejemplo 70***Elevación del segmento ST inducida por isquemia en conejos anestesiados***

Este estudio se realizó para determinar los efectos anti-isquémicos de compuestos de la presente invención en un modelo de conejo *in vivo*.

Métodos

Se compraron conejos hembra de Nueva Zelanda (3,0-4,0 kg) de Western Oregon Rabbitry. Los animales se alojaron en un ciclo de 12 h de luz y oscuridad y recibieron pienso de laboratorio estándar y agua. Todos los experimentos se realizaron según la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals publicada por The National Research Council y con el protocolo experimental autorizado por el Comité Institucional para el Cuidado de Animales de Gilead Sciences, Inc.

Los conejos se anestesiaron con inyección intramuscular (im) de ketamina (35 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg). Se realizó una traqueotomía y la tráquea se intubó con un tubo endotraqueal. El animal se ventiló con aire de la habitación complementado con oxígeno usando un respirador para animales de control de la presión (Kent Scientific Corp., Torrington, CT) a una frecuencia respiratoria de 40 emboladas/min y presión de inspiración pico de 10 mm de H₂O, que 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 arterial (TA). 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 de 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 (se cortaron la 4^a y/o 5^a costillas para una visión quirúrgica clara). Se abrió el pecho y se formó una cuna pericárdica usando 4 separadores. Se colocó suelto un ocluser de la arteria coronaria, que comprende una trampa hecha de tubo de PE-10 de 5 cm con una sutura de propileno 6-0 Prolene en ella, alrededor de la arteria descendente anterior izquierda (LAD) en su origen. Se unieron dos electrodos unipolares, hechos con hilo de plata recubierto de teflón unido a un pequeño parche de papel de filtro, 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 del cuello. Se monitorizó la temperatura corporal del animal mediante un termómetro rectal y se mantuvo a 37-40 °C ajustando la temperatura superficial de la mesa quirúrgica. Se indujo isquemia regional (15 min) ligando la LAD seguido de 15 min de reperfusión producida por liberación de la ligadura. Se extirpó el corazón al final del experimento y se re-ligó la LAD. Se visualizó el área isquémica perfundiendo el corazón con 1 % de azul de Evans en solución salina y se calculó como un porcentaje de peso ventricular total. Se excluyeron conejos con área isquémica inferior al 10 % o superior al 25 % del análisis. Los animales se asignaron aleatoriamente a grupos de vehículo y de compuesto de prueba. Se disolvieron compuestos de prueba en 5 % de NMP, 30 % de PG, 45 % de PEG 400 y 20 % de agua desionizada (dH₂O). El compuesto de prueba se administró como un bolo iv a 0,1, 0,2 y 0,4 mg/kg. Después de 30 min de dosificación, el corazón se sometió a 15 min de isquemia seguido de 15 min de reperfusión.

Resultados

El compuesto del Ejemplo de referencia II-14 previno de forma dependiente de la dosis la elevación de ST inducida por la isquemia. El área bajo curva (ABC) para la altura del segmento ST se redujo (frente al control) el 19 % y el 75 % a concentración plasmática 0,3 y 0,7 μM de compuesto del Ejemplo de referencia II-14. A los niveles de concentración plasmática estudiados, el compuesto del Ejemplo de referencia II-14 no tuvo efecto significativo sobre la tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC) e intervalos de ECG antes de la isquemia. Los datos sugieren que el compuesto del Ejemplo de referencia II-14 previene la disfunción eléctrica miocárdica inducida por la isquemia de un modo dependiente de la dosis.

Ejemplo 71**Corazón de conejo (RCORAZÓN) MAPD₉₀ ATX*****Materiales y métodos***

Se usaron conejos hembra blancos de Nueva Zelanda que pesaban 2,5-3,5 kg en este estudio. El uso de animales fue autorizado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Gilead Sciences, Palo Alto. Cada conejo se sedó usando una administración intramuscular de una mezcla de 6 mg/kg de xilazina y 40 mg/kg de ketamina, y luego se anestesió por administración i.v. de 15 mg/kg de ketamina + 4 mg/kg de xilazina en 1,5 ml de solución salina mediante la vena marginal de la oreja. Después de completarse la anestesia, el tórax se abrió rápidamente. Se extirpó el corazón y se puso en una solución modificada de Krebs-Henseleit (K-H) a temperatura ambiente. La solución de K-H contuvo (en mmol/l): NaCl 118, KCl 2,8, KH₂PO₄ 1,2, CaCl₂ 2,5, MgO₄ 0,5, piruvato 2,0, glucosa 5,5, Na₂EDTA 0,57 y NaHCO₃ 25. La solución se gasificó continuamente con 95 % de O₂ y 5 % de CO₂,

se calentó a 36-36,5 °C, y se ajustó a pH 7,4. La aorta se cateterizó rápidamente y el corazón se perfundió por el método de Langendorff con solución de K-H a una tasa de 20 ml/min, usando una bomba peristáltica (Gilson Minipuls3).

- 5 Se midió la presión de perfusión coronaria con un transductor de presión Biopac MP 150 desde un puerto lateral del catéter aórtico y se registró continuamente. Para facilitar la salida del fluido de la cámara del ventrículo izquierdo (LV), las valvas de la válvula mitral se cortaron con tijeras finas manipuladas con muelle. Se eliminó parcialmente la pared auricular derecha para permitir el acceso al tabique ventricular derecho.
- 10 Se indujo el bloqueo AV completo por termoablación del área nodal AV. La tasa ventricular espontánea (es decir, el ritmo de escape ventricular) fue algunos latidos por minuto después de la ablación nodal AV satisfactoria. Se colocó un electrodo bipolar recubierto de teflón en el tabique ventricular derecho para marcar el ritmo del corazón. Se administraron estímulos eléctricos de 3 ms de anchura y amplitud umbral de 3 veces al electrodo de marcado del ritmo a una frecuencia de 1 Hz durante todo un experimento usando un estimulador Grass S48. Después del inicio
- 15 de marcado del ritmo ventricular, se dejó un retraso de 30-40 min para el ritmo del corazón y presión de perfusión para lograr un estado estacionario, una condición experimental esencial para el registro de un potencial de acción monofásica (MAP) de buena calidad.

Ensayo

- 20 La duración total del protocolo experimental se inició a las 2,5 h, momento durante el cual la preparación presentó buena estabilidad. En experimentos en los que se obtuvieron datos de concentración de compuesto-respuesta, el compuesto se administró en concentraciones crecientes secuencialmente sin periodo de lavado entre concentraciones.

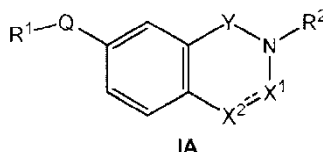
- 25 Se registraron las respuestas después de que el efecto de un fármaco de prueba dado (o concentración de fármaco) hubiera logrado un estadio estacionario. Se registraron señales de MAP ventricular izquierda continuas y de pseudo-electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones usando electrodos de Harvard Apparatus, Inc. Se colocó un electrodo de MAP en la pared libre ventricular izquierda epicárdica debajo del nivel de las válvulas auriculares-ventriculares
- 30 para registrar las señales de MAP de la base del ventrículo izquierdo del corazón. Se amplificaron las señales del electrodo y se presentaron en un osciloscopio para la monitorización visual durante todo un experimento. Se midió la duración de MAP (desde la aparición de la despolarización hasta el 100 % de repolarización) usando un compás calibrador en la pantalla durante cada periodo de infusión de fármaco, para garantizar que cada respuesta a fármaco hubiera alcanzado un estado estacionario antes de que se cambiara una concentración de fármaco. Se guardaron
- 35 las señales electrónicas en un disco duro de ordenador para el posterior análisis. El pseudo-ECG de 12 derivaciones se generó usando un aparato de ECG de corazón aislado (Harvard Apparatus) unido al sistema amplificador Biopac. Se amplificaron apropiadamente, se filtraron y se digitalizaron en tiempo real MAP, ECG y señales de presión de perfusión coronaria usando un procesador de señales Biopac MP 150 y se presentaron en una pantalla de ordenador. Todas las señales se guardaron en un disco duro de ordenador para el posterior análisis. Se transfirieron
- 40 perfiles de MAP originales al programa de software Spike-II (Cambridge Electronic Design) para medir la duración del MAP al nivel al que la repolarización se completa al 90 % (MAPD₉₀).

Análisis de datos

- 45 Los datos se representaron y se analizaron usando Prism versión 5 (Graph Pad Software, San Diego, CA) y se expresaron como media \pm EEM. Se determinó la significancia de las diferencias de mediciones antes y después de las intervenciones en el mismo corazón por análisis de la varianza unilateral de medidas repetidas (ANOVA), seguido de la prueba de Student-Newman-Kaul. Cuando se obtuvieron valores de tratamiento de diferentes grupos de corazones en los que el ritmo fue eléctricamente marcado a 1 Hz, se usó ANOVA bilateral con medidas repetidas.
- 50 Se usó una prueba de la t de Student con datos emparejados o independientes para determinar la diferencia estadística entre valores de dos medias obtenidas de los mismos experimentos o diferentes, respectivamente (véanse los resultados en la Tabla 2).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IA:



5

en la que:

10 Y es -C(O)-;
X¹ es C(R³)₂ y X² es -O-, y la línea de puntos es un enlace sencillo;

Q es un enlace covalente;

15 R¹ es cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆ o arilo;
en la que dichos cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆ o arilo están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -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)-S(O)₂-R²², -S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

20 en donde dichos alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

25 R² es -R⁶, -alquilen C₁₋₆-R⁶, -alquenilen C₂₋₆-R⁶, -alquinilen C₂₋₆-R⁶, -L-R⁶, -L-alquilen C₁₋₆-R⁶, -alquilen C₁₋₆-L-R⁶ o -alquilen C₁₋₆-L-alquilen C₁₋₆-R⁶;
L es -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)₂-, -NR²⁰S(O)₂-, -S(O)₂NR²⁰-, -C(O)NR²⁰- o -NR²⁰C(O)-; cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

30 en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

35 en donde dichos cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

40 en donde dichos alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

45 o dos R³ pueden unirse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterociclilo;

R⁶ es cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

50 en donde dichos cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₄, halógeno, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-R²², -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -S(O)₂-R²⁰, -CN y -O-R²⁰;

55 en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

60 en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, arilo, -NO₂, -CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, -S(O)₂-R²⁰ y -O-R²⁰;

R²⁰ y R²² son en cada caso independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y

5 en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, aralquilo, -N(R²⁶)(R²⁸), aminoacilo, -NO₂, -S(O)₂-R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, -C(O)-R²⁶, -C(O)-OR²⁶, arilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

10 en donde dichos aralquilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con alquilo, -CF₃, arilo o cicloalquilo C₃₋₆; o

15 cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno común, R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo que entonces está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroariloxi, amino sustituido, aminoacilo, -NO₂, -S(O)₂-R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, hidroximetilo, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₆; y

20 R²⁶ y R²⁸ están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heteroarilo; y

en donde el alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₆, el arilo o el heteroarilo pueden estar adicionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi, -CF₃, -OCF₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

25 o una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es -R⁶, -alquilen C₁₋₆-R⁶, -L-R⁶, -L-alquilen C₁₋₆-R⁶ o -alquilen C₁₋₆-L-R⁶;

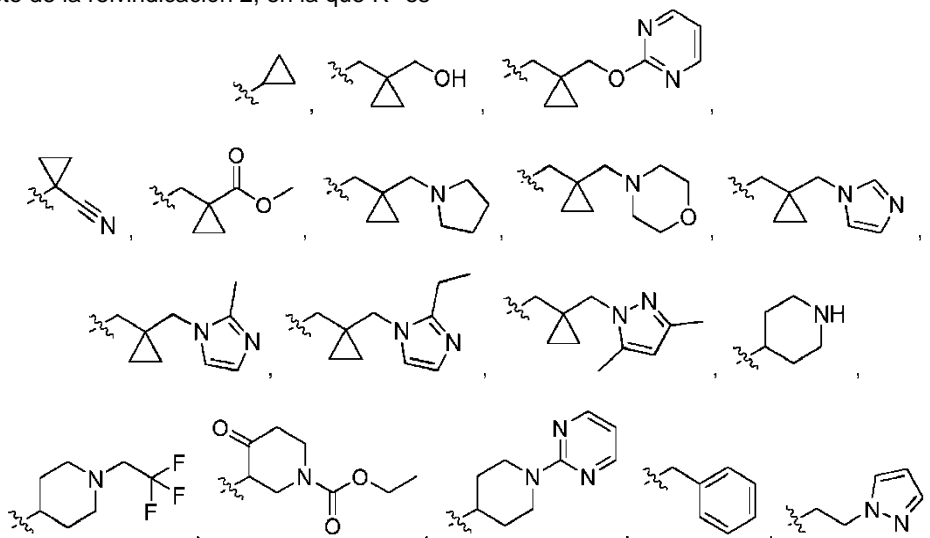
30 L es -O-, -C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR²⁰- o -C(O)NR²⁰-; y R⁶ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

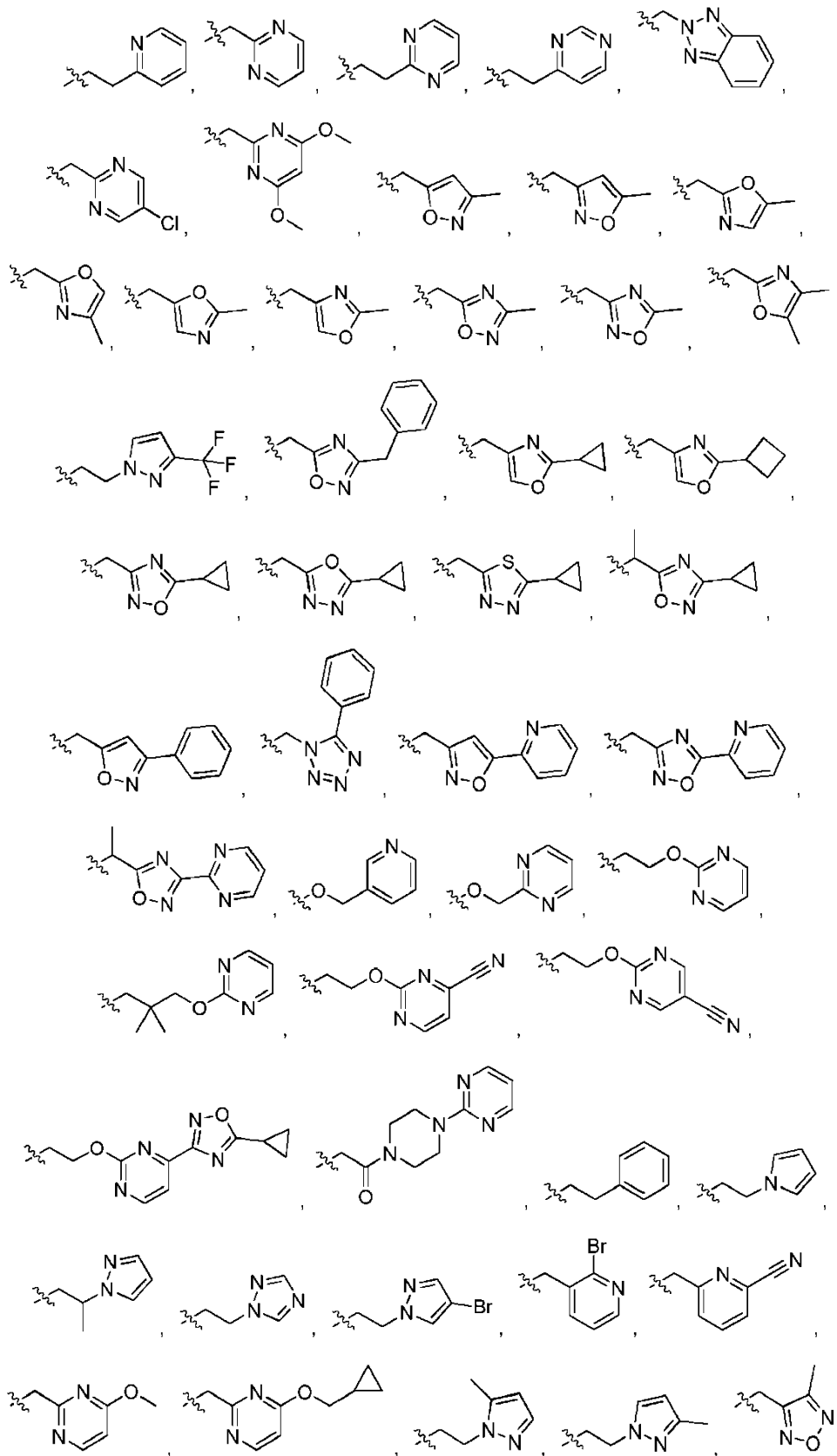
35 en donde dichos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-OR²⁰, -S(O)₂-R²⁰, -CN y -O-R²⁰;

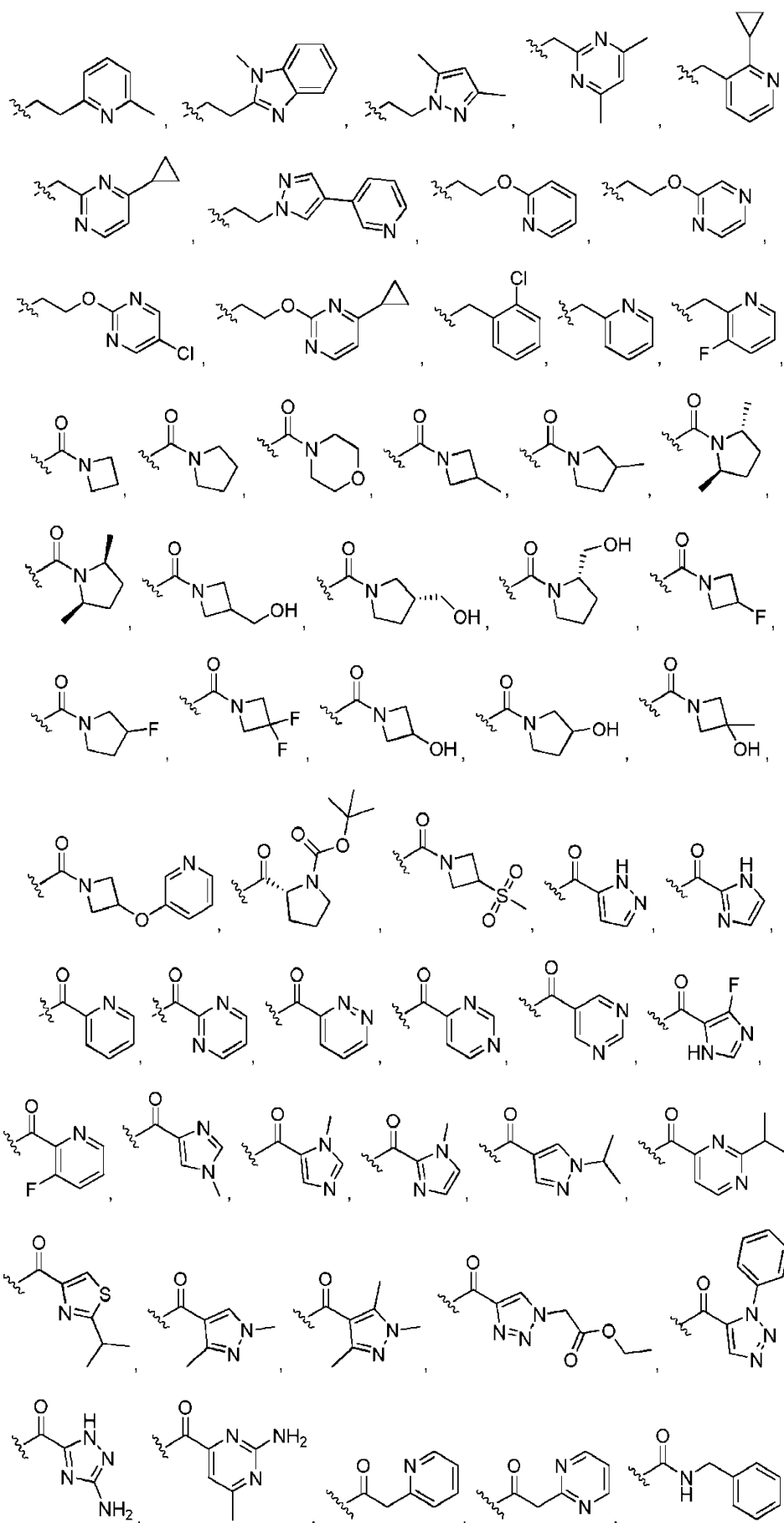
en donde dichos alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -C(O)-OR²⁰ y -O-R²⁰; y

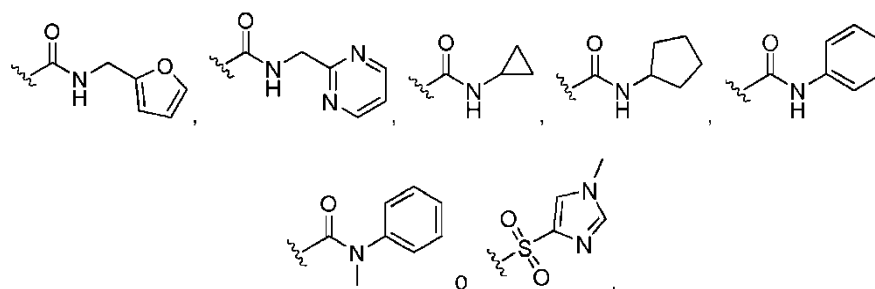
40 en donde dicho heteroarilo está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilos C₁₋₆.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en la que R² es









5 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es arilo;

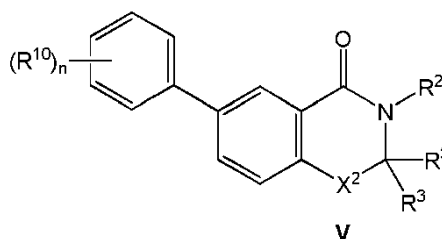
en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-R²⁰, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo y heterociclilo; y

10 en el que dichos alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -CN.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es arilo opcionalmente sustituido con trifluorometoxi o trifluorometilo.

15 6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionados del grupo que consiste en
 3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona
 3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona
 20 2-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona
 2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona
 6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona
 3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona
 3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona
 25 3-bencil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona
 3-bencil-6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona y
 3-bencil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4(3H)-ona o una sal, un estereoisómero o un
 tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I se representa por la fórmula V:



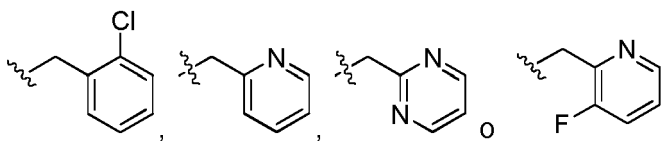
35 en la que X², R² y R³ son como se definen en la reivindicación 1;
 n es 1, 2 o 3; y
 R¹⁰ es halógeno, -NO₂, CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-
 N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²², -S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄,
 alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

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

45 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R² es -alquilen C₁₋₆-R⁶; y
 R⁶ es arilo o heteroarilo;

en el que dichos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógenos,
 preferentemente, en el que R² es

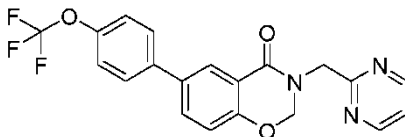
50



9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R³ es independientemente hidrógeno o metilo y/o en el que R¹⁰ es trifluorometilo o trifluorometoxi.

5

10. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:



10 o una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en terapia.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero que puede ser aliviado mediante tratamiento con un agente capaz de reducir la corriente tardía de sodio.

20

14. El compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el estado de enfermedad es una enfermedad cardiovascular.

15. El compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el estado de enfermedad está seleccionado de uno o más de arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina inducida por el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente.

30

16. El compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el estado de enfermedad es diabetes o neuropatía periférica diabética.

35 17. El compuesto para su uso según la reivindicación 13 o en el que el estado de enfermedad produce uno o más de dolor neuropático, epilepsia, convulsiones o parálisis.

18. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, un principio activo farmacéutico adicional y uno o más vehículos.

40 19. La composición según la reivindicación 18, en la que el principio activo adicional está seleccionado del grupo que consiste en antianginosos, agentes para insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensores, agentes hipolipemiantes, broncodilatador, corticosteroide, suplemento electrolítico, insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasas, miméticos de incretina, inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores de H₂, prostaglandinas, sucralfato, antiácidos, antibióticos β-lactámicos, tetraciclinas, antibióticos macrólidos, aminoglucósidos, quinolonas, péptidos cíclicos, lincosamidas, antibióticos sulfa, opiáceos, morfínomiméticos, AINE, inhibidores de la COX-2, benzodiazepinas, enzodiazepinas, barbitúricos, glutetimida, hidrato de cloral, meprobamato, sertralina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina, citalopram, paroxetina, trazodona, amitriptilina y bupropión.

45