

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 476**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2014 PCT/US2014/068359**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15094670**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2014 E 14819206 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 3092234**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos fusionados como moduladores de los canales iónicos**

30 Prioridad:

20.12.2013 US 201361919605 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GRAUPE, MICHAEL;
LU, YAFAN y
ZABLOCKI, JEFF A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 672 476 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 fusionados como moduladores de los canales iónicos

5 [ELIMINADO] Campo

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

10

Antecedentes

La corriente tardía de sodio (INaL) es un componente sostenido de la corriente rápida de Na⁺ de los miocitos cardíacos y las neuronas. Muchas afecciones neurológicas y cardíacas habituales se asocian con una potenciación anormal (INaL), que contribuye a la patogenia de la disfunción eléctrica y contráctil en mamíferos (particularmente en seres humanos). Véase, por ejemplo, Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current", Pharmacology and Therapeutics 119 (2008) 326-339. Por consiguiente, los compuestos que inhiben selectivamente (INaL) en mamíferos, particularmente seres humanos, son útiles en el tratamiento de tales estados patológicos. El documento WO2006/122799 desvela compuestos benzo(d)isoxazol-3-il-amina sustituida para tratar el dolor. El documento EP0665226 enseña un derivado de 2,1-benzoisoxazol para la protección frente a la hipoxia cerebral. El documento WO2013/064984 se refiere a sulfonamidas de éter de biarilo para el tratamiento y/o la prevención de afecciones o enfermedades mediadas por los canales de sodio.

15

20

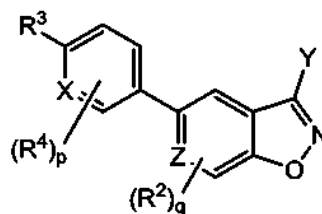
25

Sería deseable proporcionar nuevos compuestos que inhiben selectivamente (INaL) en mamíferos, particularmente seres humanos.

Sumario

Por consiguiente, en realizaciones de la presente invención se proporcionan nuevos compuestos que funcionan como bloqueantes de los canales de sodio tardíos. En una realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I:

30



I

35 en la que

Y es -L-R¹ o un anillo heterociclilo o heteroarilo unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, en el que cada heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, -COR⁷, -CO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -NHCO₂R⁷ y -CN; y en el que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alcoxi C₁-C₆, halo, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂ o -OCF₃;

40

X es CR⁸ o N;

45

Z es CR⁹ o N;

L es -O-, -NR⁵-, -NR⁵(CHR⁶)_n-, -O(CHR⁶)_n-, -O(CHR⁶)_nC(O)-, -O(CHR⁶)_nC(O)O-, -O(CHR⁶)_nNH-, -O(CHR⁶)_nC(O)NH-, -O(CHR⁶)_nNHC(O)O- o -O(CHR⁶)_mNHS(O)₂-;

50

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heterociclilo o heteroarilo; en el que cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, -OH, -NH₂, -COR⁷, -CO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -NHCO₂R⁷ y -CN; y en el que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alcoxi C₁-C₆, halo, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂ o -OCF₃;

55

cada R^2 es independientemente halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o $-OCF_3$;

R^3 es hidrógeno, halo, haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, en el que el cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, con la condición de que cuando R^3 es hidrógeno, p sea 1 o 2;

cada R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6 , halo, alcoxi C_1-C_6 o $-OCF_3$; o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C_4-C_8 que contiene, opcionalmente, de uno a tres dobles enlaces y que contiene, opcionalmente, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S, en el que cada anillo puede estar sustituido, opcionalmente con de uno a tres halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 o haloalcoxi C_1-C_3 ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 o $-COCH_3$;

cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , $-CN$, $-OH$ o $-NH_2$;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo o aralquilo;

R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halo, alcoxi C_1-C_6 o $-OCF_3$; o R^3 y R^8 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C_4-C_8 que contiene, opcionalmente, de uno a tres dobles enlaces y que contiene, opcionalmente, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S, en el que cada anillo puede estar sustituido, opcionalmente con de uno a tres halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 o haloalcoxi C_1-C_3 ;

R^9 es hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o $-OCF_3$;

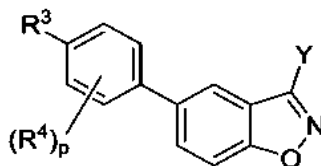
cada m es independientemente 2, 3, 4 o 5;

cada n es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5; y

p y q son, cada uno de forma independiente, 0, 1 o 2;

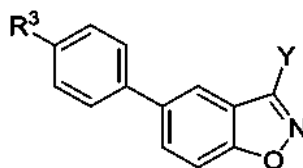
o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos.

En otra realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IA:



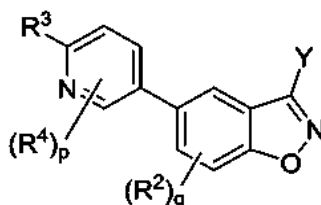
IA.

En otra realización más, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IB:



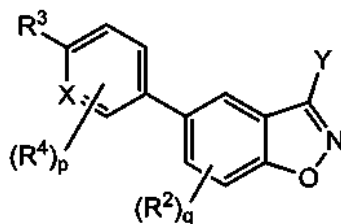
IB.

En otra realización más, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IC:



IC.

En otra realización más, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula ID:



ID.

- 5 Algunas realizaciones proporcionan compuestos de Fórmula I, IA, IB, IC o ID, o fórmula o fórmulas adicionales descritas a lo largo de la memoria, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero, en particular, un ser humano, que es susceptible de tratamiento con un bloqueante de canales de sodio tardíos. Dichas enfermedades incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca (incluyendo, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable e inestable, angina inducida por ejercicio, cardiopatía congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente. Tales enfermedades también pueden incluir diabetes, y afecciones relacionadas con la diabetes, por ejemplo, neuropatía periférica diabética. Tales enfermedades también pueden incluir afecciones que afectan al sistema neuromuscular, que da lugar a dolor, convulsiones o parálisis. Dichas enfermedades también pueden incluir el síndrome del QT largo (es decir, LQT1, LQT2, LQT3, LQT4 o LQT5), incluyendo, pero sin limitación, la reducción de una prolongación del intervalo QT causada por una mutación genética de SCN5A. Dichas enfermedades también pueden incluir miocardiopatía hipertrófica. Por lo tanto, se contempla que los compuestos de la divulgación y sus sales farmacéuticamente aceptables, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros y/o formas tautoméricas son potencialmente útiles como medicamentos para el tratamiento de las enfermedades citadas anteriormente.

En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o fórmulas adicionales descritas a lo largo de la memoria) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las invenciones de esta divulgación se describen a lo largo de la presente memoria. Además, en el presente documento se desvelan realizaciones específicas de la invención.

Descripción detallada

1. Definiciones y parámetros generales

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, con las siguientes palabras y frases se pretende generalmente tener los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo monoradical saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. o de 1 a 15 átomos de carbono o de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Este término se ilustra mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo y tetradecilo.

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

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilenos, en el que 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 están ejemplificados por bencilo, feniletilo y 3-(4-metoxifenil)propilo.

El término "aralquilo" se refiere al grupo -O-aralquilo. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquilenos opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo se ilustran mediante bencilo y feniletilo.

El término "alqueno" se refiere a un monoradical de un grupo hidrocarbonado 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 de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquenoilo incluyen etenilo (o vinilo, es decir $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propileno (o alilo, es decir $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) e isopropileno ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$).

5 El término "alquenileno" se refiere a un diradical de un grupo hidrocarbonado 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 de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono.

10 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 enlaces triples carbono-carbono, por ejemplo 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo incluyen etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propargilo (o propinilo, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$).

15 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 enlaces triples carbono-carbono, por ejemplo 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono.

20 El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo $-\text{OH}$.

El término "alcoxi" se refiere al grupo R-O- , en el que R es alquilo o $-\text{Y}^1-\text{Z}^1$, en el que Y^1 es alquenoilo y Z^1 es alquenilo o alquinilo, en el que alquilo, alquenilo y alquinilo son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi típicos son alquil-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi y 1,2-dimetilbutoxi.

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

35 El término "hidroxialquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de carbono unido covalentemente a un hidroxi, en el que el alquilo y el hidroxi se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, hidroxialquilo C_{1-3} incluye, a modo de ejemplo, 2-hidroxietilo.

40 El término "cianoalquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de carbono unido covalentemente a un ciano, en el que el alquilo y el ciano se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, cianoalquilo C_{1-3} incluye, a modo de ejemplo, 2-cianoetilo.

45 El término "haloalcoxi C_{1-3} " se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono unidos covalentemente a de 1 a 7 o de 1 a 6 o de 1 a 3, halógenos, en el que el alquilo y el halógeno se define en el presente documento. En algunas realizaciones, haloalcoxi C_{1-3} incluye, a modo de ejemplo, trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi, 3-fluoropropoxi.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono o de 3 a 10 átomos de carbono, que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclooctilo, o múltiples estructuras de anillo, tales como adamantanilo y biciclo [2.2.1]heptanilo o grupos alquilo cíclicos a los que se condensa un grupo arilo, por ejemplo indanilo, siempre que el punto de unión sea a través del grupo alquilo cíclico.

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

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

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

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

El término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente.

65 El término "heterociclilo", "heterociclo", o "heterocíclico" se refiere a un grupo monoradical saturado que tiene un solo

anillo o múltiples anillos condensados, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos y de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de nitrógeno, azufre, fósforo y/u oxígeno dentro del anillo. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclilo," "heterociclo", o "heterocíclico" está unido al resto de la molécula a través de uno de los heteroátomos dentro del anillo.

5

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

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende uno o múltiples anillos que comprenden de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo. Ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina.

10

Tales grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensado (por ejemplo, indoliznilo, benzotiazol o benzotienilo). Ejemplos de heterociclicos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero sin limitación, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina e imidazolina, así como compuestos de heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

15

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

20

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

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR, en el que cada R se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo siempre que ambos grupos R no sean hidrógeno o un grupo -Y²-Z², en el que Y² es alquileo opcionalmente sustituido y Z² es alqueno, cicloalqueno o alquino. A no ser que esté restringido por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

25

30

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

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

35

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

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

40

El término "azido" se refiere a un grupo $\text{—N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}$.

40

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

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

El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo -C(O)OR, en el que R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido además 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.

El término "acilo" representa el grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. A no ser que esté restringido por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

50

El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo o -C(O)O-cicloalquilo, en los que alquilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento y pueden estar opcionalmente sustituidos además 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.

55

60

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo o donde ambos grupos R están unidos para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A no ser que esté restringido por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino

65

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 "aciloxi" se refiere al grupo $-OC(O)-R$, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. A no ser que esté restringido por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

10 El término "acilamino" se refiere al grupo $-NRC(O)R$ en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A no ser que esté restringido por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

20 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 no ser que esté restringido por la definición, cada alquilo puede estar además opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

25 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 no ser que esté restringido por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

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

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

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

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

40 Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monoradical está unido a un átomo único del grupo sustituido (por ejemplo, la formación de una ramificación) e incluye también realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo puente dirradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando de este modo un anillo fusionado en el grupo sustituido.

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

55 Un compuesto de una fórmula dada (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, que también incluye la Fórmula I, IA, IB, IC o ID) pretende incluir los compuestos de la divulgación y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, tautómeros, solvatos, isótopos, hidratos y polimorfos 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 presentes en cualquier compuesto dado de una fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (hay 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa adecuada de la síntesis o mediante resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros individuales y diaestereoisómeros) así como mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación, todas los cuales están destinadas para representarse mediante las estructuras de la presente memoria descriptiva a menos que se indique específicamente lo contrario.

65 "Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen

estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

Los "estereoisómeros" son isómeros que se diferencian únicamente en la manera en la que los átomos están dispuestos en el espacio.

5 "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica donde sea adecuado.

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

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

20 Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio los unos con los otros. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestra e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, se entiende por alguien con una habilidad habitual en la técnica que los compuestos comprenden tautómeros de amida y de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. De forma análoga, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

25 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define posteriormente, cuando se administra a un mamífero, en particular, un ser humano, que necesitan el tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y de la enfermedad que se esté tratando, del peso y de la edad del sujeto, la gravedad de la dolencia y la forma de administración, que se puede determinar fácilmente por el experto en la materia.

30 El término "polimorfo" se refiere a estructuras cristalinas diferentes de un compuesto cristalino. Los diferentes polimorfos pueden resultar de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre conformeros diferentes de la misma molécula (polimorfismo conformacional).

35 El término "profármaco" se refiere a compuestos de Fórmula I, IA, IB, IC o ID que incluyen compuestos químicos que, *in vivo*, se pueden convertir y/o separarse del resto de la molécula, para proporcionar el fármaco activo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito biológicamente activo del mismo.

40 Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de Fórmula I, IA, IB, IC o ID, también está destinada a representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación ²H (deuterio, D), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl y ¹²⁵I. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ³H, ¹³C y ¹⁴C. Tales compuestos marcados isotópicamente pueden usarse en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de un solo fotón (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato o en tratamiento radioactivo de pacientes.

55 La divulgación también incluyó compuestos de Fórmula I, IA, IB, IC o ID, en el que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono está/están reemplazados por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos muestran resistencia aumentada a metabolismo y por tanto son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de la Fórmula I cuando se administran a un mamífero, en particular, un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en el que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

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

estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de esta divulgación pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. Se entiende que deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de Fórmula I.

La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. Salvo que se indique de otra forma, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", la posición se entiende que tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta divulgación cualquier átomo designado específicamente como un deuterio (D) pretende representar deuterio.

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier administración de uno o más compuestos de la divulgación a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tenga una enfermedad que se pueda aliviar mediante la inhibición de I_{Na} tardío con el objetivo de:

(i) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;

(ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o

(iii) aliviar la enfermedad, es decir, producir la regresión de síntomas clínicos.

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

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de un compuesto dado y que no son deseables biológicamente ni de otro modo. Sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de base inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquilaminas) sustituidas, tri(alquilaminas) sustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenilaminas) sustituidas, tri(alquenilaminas) sustituidas, EPA de mono, di o tri cicloalquilaminas, EPA de mono, diarilaminas o triarilaminas o aminas mixtas. Entre los ejemplos específicos de aminas adecuadas se incluyen, a modo de ejemplo únicamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina y N-etilpiperidina.

Sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las 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 y ácido salicílico.

Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" pretende incluir cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional es incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también principios activos complementarios en las composiciones.

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

"Claudicación intermitente" significa el dolor asociado con la enfermedad arterial periférica. La "enfermedad arterial periférica" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). La PAD afecta a las arterias fuera del corazón y del cerebro. El síntoma más frecuente de PAD es un calambre doloroso en las caderas, muslos o pantorrillas al caminar, subir escaleras o hacer ejercicio. El dolor se denomina claudicación intermitente. Al enumerar el síntoma de claudicación intermitente, se pretende incluir tanto PAD como PVD.

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

El "síndrome del QT largo" o "LQTS" está producido por la disfunción de estructuras proteicas en las células cardíacas denominadas canales iónicos o estructuras proteicas que modulan la actividad de los canales iónicos. Estos canales controlan el flujo de iones, como moléculas de potasio, sodio y calcio. El flujo de estos iones hacia dentro y hacia fuera de las células produce la actividad eléctrica del corazón. Las anomalías de estos canales pueden ser adquiridas o hereditarias. La forma adquirida normalmente está producida por medicamentos de dispensación con receta, sin embargo, la forma hereditaria se produce cuando se desarrolla una mutación en uno de varios genes que producen o "codifican" uno de los canales iónicos que controlan la repolarización eléctrica. El gen mutante hace que se formen canales anormales y estos canales anormales son disfuncionales y la repolarización eléctrica del corazón requiere más tiempo. Esto se manifiesta en el electrocardiograma (ECG, EKG) mediante un intervalo QT largo.

La "prolongación del QT" o un intervalo QT largo, hace que el corazón sea vulnerable a las taquicardias ventriculares polimórficas, un tipo de las cuales es un ritmo cardíaco anormal conocido como Torsade de Pointes. El intervalo QT corregido (o "QTc") representa el intervalo QT normalizado para una frecuencia cardíaca de 60 latidos/min. Hay varios métodos para calcular el QTc, tal como la fórmula de Bazett ($QT_B = QT/\sqrt{RR}$), la fórmula de Fridericia ($QT_F = QT/\sqrt[3]{RR}$), o un enfoque basado en regresión ($QT_{LC} = QT + 0,154(1 - RR)$), en el que RR es el intervalo desde el inicio de un complejo QRS al inicio del siguiente complejo QRS.

El LQTS congénito está producido por mutaciones en al menos uno de quince genes, con mutaciones en tres genes que representan aproximadamente el 70 % de los casos de genotipo positivo (LQT1-LQT3):

Enfermedad	Gen	Cromosoma	Canal iónico o proteína
LQT1	KCNQ1 (KVLQT 1)	11p15.5	subunidad I_{Ks} *
LQT2	HERG	7q35-46	I_{Kr}
LQT3	SCN5A	3q21-24	I_{Na}
LQT4	ANKB	4q25-27	Anquirina B
LQT5	KCNE1 (MinK)	21q22.1	subunidad I_{Ks}

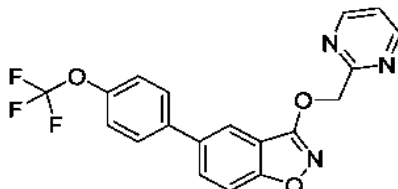
* Vehículos homocigotos de mutaciones nuevas de KVLQT1 tienen el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen. KVLQT1 y MinK se ensamblan para formar el canal I_{Ks} .

Las enfermedades del LQT y los canales iónicos enumerados en la tabla anterior son las mismas para el LQTS adquirido que para el LQTS hereditario. la forma hereditaria del LQTS se produce cuando se desarrolla una mutación en uno de varios genes que producen o "codifican" uno de los canales iónicos o moduladores de los canales iónicos que controlan la repolarización eléctrica. Hay al menos quince formas diferentes de LQTS hereditario, caracterizados como LQT1 - LQT15. Inicialmente se caracterizaron por la forma diferente del trazado del ECG y, posteriormente, se han asociado con mutaciones génicas específicas. La forma LQT1 es el más frecuente, que representa aproximadamente el 30-35 % de los pacientes genotipados. El LQT2 es el siguiente, a aproximadamente 25-30 %, y el LQT3, de las mutaciones SCN5A representa aproximadamente el 5-10 %. Los pacientes con dos mutaciones parecen representar menos del 1 % de todos los pacientes, pero esto puede cambiar a medida que más pacientes son estudiados con las técnicas genéticas más recientes.

"La miocardiopatía hipertrófica" es una enfermedad en la que el músculo del corazón (miocardio) se vuelve anormalmente grueso o se hipertrofia. Este engrosamiento del músculo cardíaco puede hacer que sea más difícil que el corazón bombee sangre. La miocardiopatía hipertrófica también puede afectar el sistema eléctrico del corazón. La MCH es la enfermedad cardíaca genética más frecuente, que afecta aproximadamente a 1 de cada 500 personas. Está causada por mutaciones autosómicas dominantes en los genes que codifican componentes críticos del sarcómero cardíaco. La MCH se reconoce clínicamente como hipertrofia ventricular izquierda (VI) no explicada (normalmente un grosor ≥ 15 mm de la pared del ventrículo) en ausencia de otras afecciones cardíacas o sistémicas capaces de producir la magnitud de la hipertrofia observada. Los síntomas típicos incluyen falta de aliento, angina, palpitaciones, fatiga y síncope. En un pequeño porcentaje de pacientes, la muerte cardíaca súbita puede ser la primera presentación. la MCH es la principal causa de muerte súbita en adultos jóvenes.

2. Nomenclatura

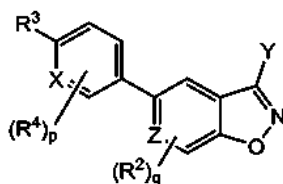
Los nombres de compuestos de la presente divulgación se proporcionan usando el software ACD/Name para nombrar compuestos químicos (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá). Otros compuestos o radicales pueden nombrarse con nombres comunes o nombres sistemáticos o no sistemáticos. La designación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



10 que se denomina 3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d] isoxazol.

3. Compuestos

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



I

20 en la que

Y es $-L-R^1$ o un anillo heterociclilo o heteroarilo unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, en el que cada heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, alcoxi C_1-C_6 , $-OH$, $-NH_2$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-NHSO_2R^7$, $-NHCO_2R^7$ y $-CN$; y en el que cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterociclilo, heteroarilo y alcoxi C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alcoxi C_1-C_6 , halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$ o $-OCF_3$;

X es CR^8 o N;

Z es CR^9 o N;

L es $-O-$, $-NR^5$, $-NR^5(CHR^6)_n$, $-O(CHR^6)_n$, $-O(CHR^6)_nC(O)-$, $-O(CHR^6)_nC(O)O-$, $-O(CHR^6)_nNH-$, $-O(CHR^6)_nC(O)NH-$, $-O(CHR^6)_nNHC(O)O-$ o $-O(CHR^6)_mNHS(O)_2-$;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo, heterociclilo o heteroarilo; en el que cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-NHSO_2R^7$, $-NHCO_2R^7$ y $-CN$; y en el que cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alcoxi C_1-C_6 , halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$ o $-OCF_3$;

cada R^2 es independientemente halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o $-OCF_3$;

R^3 es hidrógeno, halo, haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, en el que el cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, con la condición de que cuando R^3 es hidrógeno, p sea 1 o 2;

cada R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6 , halo, alcoxi C_1-C_6 o $-OCF_3$; o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C_4-C_8 que contiene, opcionalmente, de uno a tres dobles enlaces y que contiene, opcionalmente, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo

que consiste en O, N y S, en el que cada anillo puede estar sustituido, opcionalmente con de uno a tres halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃ o -COCH₃;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, -CN, -OH o -NH₂;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo o aralquilo;

R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo, alcoxi C₁-C₆ o -OCF₃; o R³ y R⁸ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C₄-C₈ que contiene, opcionalmente, de uno a tres dobles enlaces y que contiene, opcionalmente, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S, en el que cada anillo puede estar sustituido, opcionalmente con de uno a tres halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃;

R⁹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o -OCF₃;

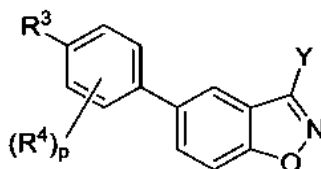
cada m es independientemente 2, 3, 4 o 5;

cada n es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5; y

p y q son, cada uno de forma independiente, 0, 1 o 2;

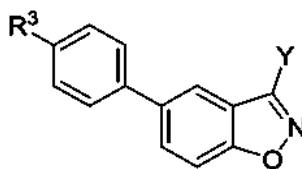
o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos.

En otra realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IA:



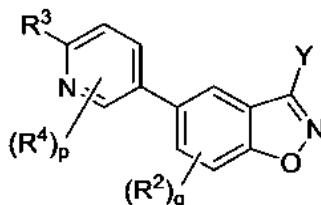
IA.

En otra realización más, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IB:



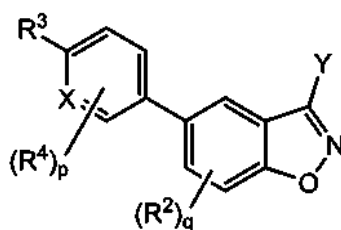
IB.

En otra realización más, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IC:



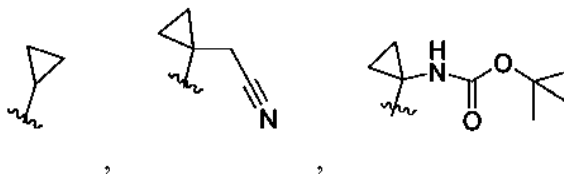
IC.

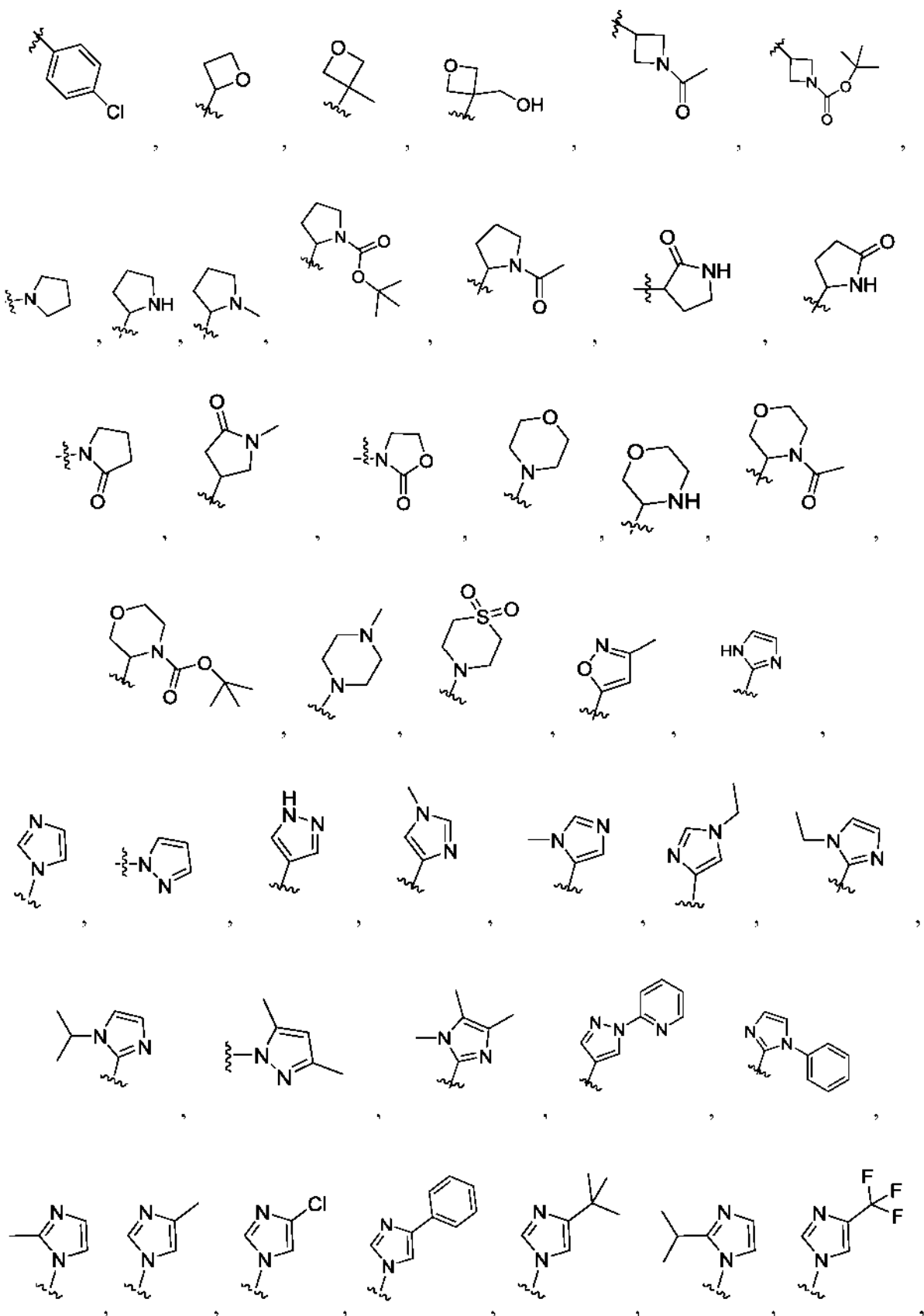
En otra realización más, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula ID:

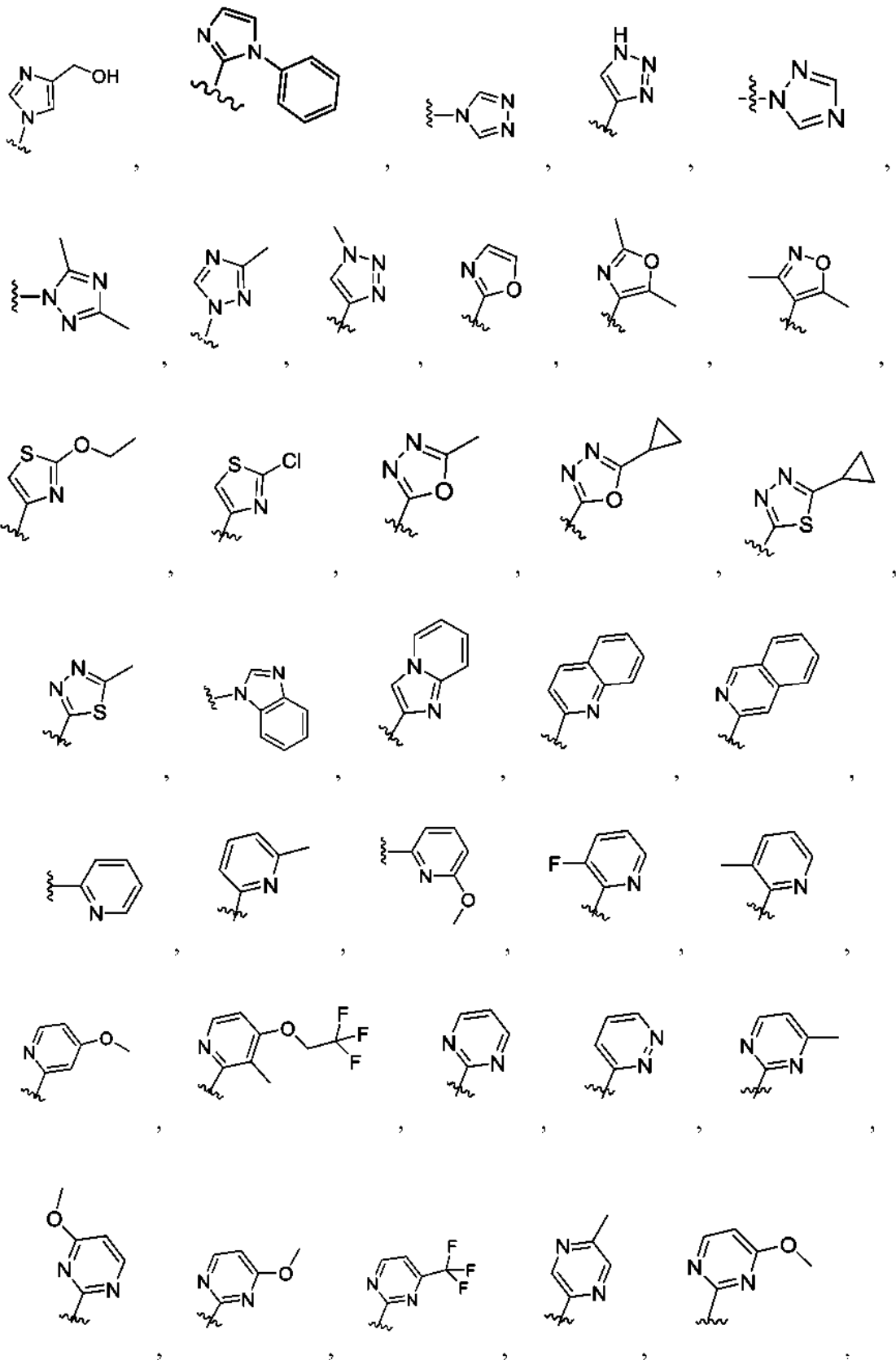


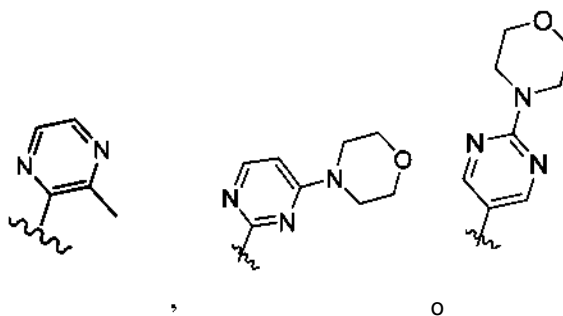
ID.

- En algunas realizaciones, Y es un anillo heterociclilo o heteroarilo unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, en el que cada heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, -COR⁷, -CO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -NHCO₂R⁷ y -CN; y en el que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alcoxi C₁-C₆, halo, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂ o -OCF₃.
- 5
- 10 En algunas realizaciones, Y es un anillo heterociclilo o heteroarilo unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, en el que cada heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, arilo y oxo, en el que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 halo u -OH.
- 15 En algunas realizaciones, Y es -L-R¹.
- En algunas realizaciones, L es -O(CHR⁶)_n.
- En algunas realizaciones, cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆.
- 20 En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno.
- En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆.
- 25 En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heterociclilo o heteroarilo; en el que cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, -OH, -NH₂, -COR⁷, -CO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -NHCO₂R⁷ y -CN; y en el que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alcoxi C₁-C₆, halo, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂ o -OCF₃.
- 30 En algunas realizaciones, R¹ es









En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, cuando R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, L no es -O- o -NR⁵-.

5 En algunas realizaciones, R² es flúor, metilo o metoxi.

En algunas realizaciones, R³ es halógeno, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, en el que el cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno.

10 En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno, flúor, -CF₃, -OCF₃, -O-CH₂-CF₃ o ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R⁴ es flúor, cloro, metilo, metoxi o -OCF₃.

15 En algunas realizaciones, X es N.

En algunas realizaciones, X es CR⁶.

En algunas realizaciones, R⁸ es hidrógeno.

20 En algunas realizaciones, Z es N.

En algunas realizaciones, Z es CR⁹.

25 En algunas realizaciones, R⁹ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, q es 0 o 1. En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1.

En algunas realizaciones, p es 0 o 1. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1.

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

3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

35 5-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;

5-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;

40 5-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;

3-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo [d]isoxazol;

5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;

45 5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;

5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;

3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]isoxazol;

50 3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

6-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

55 5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;

- 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
6-metoxi-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
5 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
7-fluoro-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
10 7-metil-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
15 5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)benzo[d]isoxazol;
7-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
20 7-metoxi-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
25 7-metoxi-5-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
6-metil-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
30 6-metil-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
6-metil-5-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
35 5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
6-fluoro-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
6-fluoro-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
40 6-fluoro-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
6-fluoro-5-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
45 5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-fluoro-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol;
3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]isoxazol;
50 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]isoxazol;
3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
55 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
3-(oxetan-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
60 3-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
3-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
65 3-((1H-pirazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

4-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona;
 3-((1-etil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 5 3-((1-isopropil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 3-((1-etil-1H-imidazol-5-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 10 3-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 3-((2,5-dimetiloxazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 15 3-(oxazol-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 2-(1-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)ciclopropil)acetoniitrilo;
 3-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 20 1-metil-4-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona;
 3-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 25 3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 1-(2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona;
 3-(2-metoxietoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 30 (R) -5-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona;
 (S) -5-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona;
 35 3-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 3-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 40 3-((1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 3-(2-(1H-imidazol-2-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 3-((4-metoxipirimidin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 45 3-(2-(1H-pirazol-1-il)propoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 3-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 50 3-((4-morfolinopirimidin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 (S)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 (R)-3-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)pirrolidin-2-ona;
 55 3-((5-metilpirazin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 3-(piridazin-3-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 60 3-(2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)oxazolidin-2-ona;
 3-(2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
 65 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

- 3-(2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 1-(2-((7-fluoro-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona;
- 5 3-((4-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-(isoquinolin-3-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 10 3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-7-fluoro-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 1,1-dióxido de 4-(2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)tiomorfolina;
- 15 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol;
- 7-metil-3-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 1-(2-((7-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona;
- 20 3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-7-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-((4-metoxipirimidin-2-il)metoxi)-7-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 25 7-metil-3-(oxazol-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-((3-metilpiridin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 30 3-((3-fluoropiridin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 35 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- (3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)oxetan-3-il)metanol;
- 3-(1-(piridin-2-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 40 3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-((5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 45 3-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetonitrilo;
- 50 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-7-fluoro-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-7-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 55 7-metil-3-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- (S)-2-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- (S)-3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 60 (S)-1-(2-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona;
- 1-(3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)azetidín-1-il)etan-1-ona;
- 65 (S)-3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo;

- (R)-3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo;
- (S)-3-(morfolin-3-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 5 (R) -3-(morfolin-3-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- (S) -1-(3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)morfolino)etan-1-ona;
- (R)-1-(3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)morfolino)etan-1-ona;
- 10 (R) -1-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)propan-2-amina;
- (S) -3-metil-1-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)butan-2-amina;
- 15 (R) -1-(1-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)propan-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S) -1-(3-metil-1-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)butan-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 1-(pirrolidin-1-il)-2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etan-1-ona;
- 20 N-isopropil-2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetamida;
- N-(2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)pirimidin-2-amina;
- 25 3-(pirimidin-2-iloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-(piridin-2-iloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- N-(pirimidin-2-ilmetil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina;
- 30 3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- N-(ciclopropilmetil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina;
- 35 N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina;
- 3-morfolino-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- N-isopropil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina;
- 40 3-(1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- N,N-dimetil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina;
- 45 (R)-5-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona;
- 1-(2-((S-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)amino)etil)pirrolidin-2-ona;
- 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 50 N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina;
- 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 55 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 60 3-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 3-(4-(terc-butil)-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;
- 65 3-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzo[d]isoxazol;

(1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)metanol;

5 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina;

3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazolo[5,4-c]piridina;

10 N-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina;

N,N-dietil-2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetamida;

3-(pirazin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

15 3-((3-metilpirazin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

3-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

20 3-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

7-fluoro-3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol;

N-(oxazol-2-ilmetil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina; y

25 2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetato de terc-butilo;

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

4. Realizaciones adicionales

30 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados por la presente divulgación son eficaces en el tratamiento de afecciones o enfermedades que se sabe que responden a la administración de bloqueantes de canales de sodio tardíos, incluyendo, pero sin limitaciones, enfermedades cardiovasculares, tales como arritmias auriculares y ventriculares, incluyendo fibrilación auricular, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, isquemia y lesión por reperfusión en corazón, riñón, hígado y cerebro, angina inducida por ejercicio, hipertensión pulmonar, enfermedad cardíaca congestiva, incluyendo insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica, e infarto de miocardio. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados por la presente divulgación que funcionan como bloqueantes de canales de sodio tardíos pueden usarse en el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema neuromuscular que producen dolor, picor, convulsiones o parálisis, o en el tratamiento de la diabetes o la sensibilidad reducida a la insulina, y estados de enfermedad relacionados con la diabetes, tales como neuropatía periférica diabética.

45 Ciertos compuestos de la divulgación también pueden poseer una actividad suficiente en la modulación de los canales de sodio neuronales, es decir, Na_v 1,1., 1.2, 1.3, 1.7, y/o 1,8, y pueden tener propiedades farmacocinéticas apropiadas, de manera que pueden ser activos con respecto al sistema nervioso central y/o periférico. En consecuencia, algunos compuestos de la divulgación también pueden ser útiles en el tratamiento de la epilepsia o el dolor o el picor o la cefalea de origen neuropático.

50 En una realización, esta divulgación proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, en particular, un ser humano, que se puede aliviar con un agente capaz de reducir la corriente de sodio tardía, que comprende administrar a un mamífero, en particular, un ser humano, que lo necesite, una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, IA, IB, IC o ID u otras fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento. En otra realización, el estado patológico es una enfermedad cardiovascular seleccionada entre una o más arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca (incluyendo, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable e inestable, angina inducida por ejercicio, cardiopatía congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias periféricas, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente.

60 En otra realización, el estado de enfermedad es diabetes o neuropatía periférica diabética. En una realización adicional, el estado de enfermedad da lugar a uno o más de dolor neuropático, epilepsia, cefalea, convulsiones o parálisis.

65 En una realización, esta divulgación proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de diabetes en un mamífero, en particular, un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, IA, IB, IC o ID u otras fórmulas o compuestos divulgados en

el presente documento. La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia; metabolismo alterado de los lípidos, hidratos de carbono y proteínas; y un mayor riesgo de complicaciones de la enfermedad vascular. La diabetes es un problema de salud pública cada vez mayor, ya que se asocia tanto con el aumento de la edad como con la obesidad.

Hay dos tipos principales de diabetes mellitus: 1) Tipo I, también conocida como diabetes dependiente de insulina (DMDI) y 2) Tipo II, también conocida como diabetes independiente de insulina o no dependiente de insulina (DMNDI). Ambos tipos de diabetes mellitus se deben a una cantidad insuficiente de insulina circulante y / o una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina.

La diabetes de tipo I es el resultado de la incapacidad del cuerpo para producir insulina, la hormona que "desbloquea" las células del cuerpo, lo que permite que la glucosa entre en ellas y las active. Las complicaciones de la diabetes de tipo I incluyen enfermedades del corazón y apoplejía; retinopatía (enfermedad ocular); enfermedad renal (nefropatía); neuropatía (daños nerviosos); así como mantenimiento de buena salud de la piel, los pies y la salud oral.

La diabetes de tipo II es el resultado de la incapacidad del cuerpo para producir suficiente insulina o la incapacidad de las células para utilizar la insulina que el cuerpo produce de forma natural. La afección en la que el cuerpo no es capaz de utilizar de manera óptima la insulina se denomina resistencia a la insulina. La diabetes de tipo II a menudo se acompaña de hipertensión arterial y esto puede contribuir a la enfermedad cardíaca. En pacientes con diabetes mellitus de tipo II, el estrés, las infecciones y los medicamentos (tales como corticosteroides) también pueden conducir a niveles muy elevados de azúcar en sangre. Acompañada de deshidratación, la elevación importante de los niveles de azúcar en la sangre de pacientes con diabetes de tipo II puede conducir a un aumento de la osmolaridad de la sangre (estado hiperosmolar). Esta afección puede llevar al coma.

Se ha sugerido que la ranolazina (RANEXA®, un inhibidor selectivo de INaL) puede ser un agente antidiabético que causa la preservación de células β y aumenta la secreción de insulina de una manera dependiente de la 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 I, IA, IB, IC o ID u otras fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento se pueden usar como agentes antidiabéticos para el tratamiento de la diabetes.

5. Composiciones farmacéuticas y administración

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

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalador o mediante un dispositivo impregnado o recubierto, tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

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

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de acuerdo con la presente divulgación en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos otros ingredientes como se ha enumerado anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los

otros ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y criodesecado, que proporcionan un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de los mismos previamente esterilizada por filtración. Preferentemente, para administración parenteral, se preparan soluciones inyectables estériles que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, de 0,1 a 700 mg de un compuesto descrito en el presente documento. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto administrado realmente normalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su la actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

La administración oral es otra vía para la administración de compuestos de acuerdo con la divulgación. La administración puede realizarse a través de cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento, el principio activo se diluye habitualmente mediante un excipiente y/o se ha incluido dentro de un vehículo tal que puede estar en forma de cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobrecitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 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 arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes de lubricación tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como benzoatos de metilo y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saporíferos.

Las composiciones de la divulgación pueden formularse para proporcionar una 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 oral incluyen sistemas de bombeo osmótico y sistemas de disolución que contienen recipientes revestidos con polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes de Estados Unidos números 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en la presente divulgación emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente divulgación en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N. 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

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

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se pretende que el principio activo se disperse de forma uniforme a través de la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente 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 proporcione la ventaja de una acción prolongada o para su protección frente a las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación exterior, estando esta última en forma de una envoltura sobre

la primera. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Pueden usarse diversos materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

Terapia de combinación

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

Terapia de combinación con agente cardiovascular

Las enfermedades o afecciones cardiovasculares que pueden beneficiarse de un tratamiento combinado de los bloqueantes de canales de sodio tardíos de la divulgación con otros agentes terapéuticos incluyen, sin limitación, angina, incluyendo angina estable, angina inestable (AI), angina inducida por ejercicio, angina variante, arritmias, claudicación intermitente, infarto de miocardio, incluyendo infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI), hipertensión pulmonar, incluyendo hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva (o crónica) e insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (disfunción diastólica), insuficiencia cardíaca aguda o isquemia recurrente.

Los agentes terapéuticos adecuados para tratar enfermedades o afecciones relacionadas con el sistema cardiovascular incluyen antianginosos, agentes para la insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensores y agentes hipolipemiantes.

La coadministración de los bloqueantes de canales de sodio tardíos de la divulgación con agentes terapéuticos adecuados para tratar afecciones relacionadas con el sistema cardiovascular permite mejorar la terapia de atención de referencia que el paciente está recibiendo actualmente. En algunas realizaciones, los bloqueantes de los canales de sodio tardíos de la divulgación se administran conjuntamente con ranolazina (RANEXA®).

Antianginosos

Los antianginosos incluyen beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio y nitratos. Los betabloqueantes reducen la necesidad de oxígeno del corazón al reducir su carga de trabajo, lo que da lugar a una disminución de la frecuencia cardíaca y una contracción cardíaca menos energética. Ejemplos de beta-bloqueantes incluyen acebutolol (Sectral®), atenolol (Tenormin®), betaxolol (Kerlone®), bisoprolol/hidroclorotiazida (Ziac®), bisoprolol (Zebeta®), carteolol (Cartrol®), esmolol (Brevibloc®), labetalol (Normodyne®, Trandate®), metoprolol (Lopressor®, Toprol® XL), nadolol (Corgard®), propranolol (Inderal®), sotalol (Betapace®) y timolol (Blocadren®).

Los nitratos dilatan las arterias y las venas aumentando de este modo el flujo sanguíneo coronario y disminuyendo la presión arterial. Ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, dinitrato de isosorbida e isosorbida-5-mononitrato.

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

Agentes para la insuficiencia cardíaca

5 Entre los agentes utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca se incluyen diuréticos, inhibidores de la ECA, vasodilatadores y glucósidos cardíacos. Los diuréticos eliminan el exceso de líquidos en los tejidos y la circulación, de modo que alivian muchos de los síntomas de la insuficiencia cardíaca. Entre los ejemplos de diuréticos se incluyen hidroclorotiazida, metolazona (Zaroxolyn®), furosemida (Lasix®), bumetanida (Bumex®), espironolactona (Aldactone®) y eplerenona (Inspra®).

10 Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) reducen la carga de trabajo en el corazón expandiendo los vasos sanguíneos y disminuyendo la resistencia al flujo sanguíneo. Entre los ejemplos de inhibidores de la ECA se incluyen benazeprilo (Lotensin®), captoprilo (Capoten®), enalaprilo (Vasotec®), fosinoprilo (Monopril®), lisinoprilo (Prinivil®, Zestril®), moexiprilo (Univasc®), perindoprilo (Aceon®), quinapril (Accupril®), ramiprilo (Altace®) y trandolapril (Mavik®).

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

20 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 del latido cardíaco irregular. Entre los ejemplos de glucósidos cardíacos se incluyen digitálicos, digoxina y digitoxina.

Agentes antitrombóticos

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

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

35 Los anticoagulantes evitan que los coágulos de sangre crezcan y evitan la formación de nuevos coágulos. Entre los ejemplos de anticoagulantes se incluyen bivalirudina (Angiomax®), warfarina (Coumadin®), heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, danaparoid, lepirudina y argatroban.

40 Los agentes trombolíticos actúan rompiendo un coágulo sanguíneo existente. Entre los ejemplos de agentes trombolíticos se incluyen estreptoquinasa, uroquinasa y tenecteplasa (TNK), y activador de plasminógeno tisular (t-PA).

Agentes antiarrítmicos

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

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

Agentes antihipertensores

55 Los agentes antihipertensores se utilizan para tratar la hipertensión, una afección en la que la presión arterial es consistentemente más alta de lo normal. La hipertensión se asocia con muchos aspectos de la enfermedad cardiovascular, incluidas insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis y formación de coágulos. Entre los ejemplos de agentes antihipertensores se incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tales como prazosina (Minipress®), doxazosina mesilato (Cardura®), clorhidrato de prazosina (Minipress®), prazosina, politiazida (Minizide®) y clorhidrato de terazosina (Hytrin®); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal®), nadolol (Corgard®), timolol (Blocadren®), metoprolol (Lopressor®) y pindolol (Visken®); agonistas de alfa-adrenoceptores centrales, tales como clorhidrato de clonidina (Catapres®), clorhidrato de clonidina y clortalidona (Clorpres®), acetato de guanabenz (Wytensin®), clorhidrato de guanfacina (Tenex®), metildopa (Aldomet®), metildopa y clorotiazida (Aldoclor®), metildopa e hidroclorotiazida (Aldoril®); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne®, Trandate®), carvedilol (Coreg®); agentes

5 bloqueantes neuronales adrenérgicos, tales como guanetidina (Ismelin®), reserpina (Serpasil®); antihipertensores que actúan sobre el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres®), metildopa (Aldomet®), guanabenz (Wytensin®); agentes anti-angiotensina II; inhibidores de la ECA, tales como perindopril (Aceon®), captopril (Capoten®), enalapril (Vasotec®), lisinopril (Prinivil®, Zestril®); antagonistas del receptor de la 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®), diazoxida (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

15 Los agentes hipolipemiantes se utilizan para reducir las cantidades de colesterol o azúcares grasos presentes en la sangre. Entre los ejemplos de agentes hipolipemiantes se 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®).

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

Terapia de combinación para trastornos pulmonares

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

35 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos pulmonares se incluyen broncodilatadores, incluidos agonistas beta2 y anticolinérgicos, corticosteroides y suplementos electrolíticos. Entre los ejemplos específicos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos pulmonares se incluyen epinefrina, terbutalina (Brethaire®, Bricanil®), albuterol (Proventil®), salmeterol (Serevent®, Serevent Diskus®), teofilina, bromuro de ipratropio (Atrovent®), tiotropio (Spiriva®), metilprednisolona (Solu-Medrol®, Medrol®), magnesio y potasio.

Terapia de combinación para trastornos metabólicos

40 Entre los ejemplos de trastornos metabólicos se incluyen, sin limitación, diabetes, incluyendo diabetes de tipo I y de tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, niveles séricos de colesterol y triglicéridos elevados.

45 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos metabólicos se incluyen agentes antihipertensores y agentes hipolipemiantes, como se describe en la sección "Terapia de combinación con agentes cardiovasculares" anterior. Otros agentes terapéuticos usados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, y miméticos de incretina.

Terapia de combinación para trastornos vasculares periféricos

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

Terapia de combinación para trastornos gastrointestinales

60 Los trastornos gastrointestinales se refieren a enfermedades y afecciones asociadas con el tracto gastrointestinal. Entre los ejemplos de trastornos gastrointestinales se incluyen enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), gastroenteritis, gastritis y enfermedad de úlcera péptica y pancreatitis.

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

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

Los pacientes que sufren un episodio de enfermedad coronaria aguda pueden presentar afecciones que se benefician de la administración de agentes terapéuticos o agentes que son antibióticos, analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos en combinación con un compuesto como se divulga en el presente documento (por ejemplo, Fórmula I, IA, IB, IC o ID).

Antibióticos

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

20 Analgésicos

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

Agentes antidepresivos y ansiolíticos

Los agentes antidepresivos y ansiolíticos incluyen los agentes utilizados para tratar trastornos de ansiedad, depresión y los utilizados como sedantes y tranquilizantes. Entre los ejemplos de agentes antidepresivos y ansiolíticos se 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®, Cipralext®); 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 bupropion (Wellbutrin®, Zyban®).

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

La terapia de combinación incluye la coadministración de una única formulación que contiene los bloqueantes de canales de sodio tardíos de la divulgación y agente o agentes terapéuticos, la administración esencialmente contemporánea de más de una formulación que comprende el bloqueante de los canales de sodio tardío de la divulgación y agente o agentes terapéuticos y la administración consecutiva de un bloqueante de los canales de sodio tardío de la divulgación y agente o agentes terapéuticos, en cualquier orden, en el que existe, preferentemente, un período de tiempo en el que el bloqueante de los canales de sodios tardíos de la divulgación y el agente o agentes terapéuticos ejercen su efecto terapéutico de forma simultánea.

55 6. Síntesis de compuestos de ejemplo

Los compuestos de la divulgación se pueden preparar usando métodos divulgados en el presente documento y modificaciones de rutina de los mismos que serán evidentes dada la divulgación del presente documento y métodos bien conocidos en la materia. Pueden usarse métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas del presente documento. La síntesis de compuestos típicos descritos en el presente documento, por ejemplo, los compuestos que tienen estructuras descritas por uno o más de la Fórmula I, IA, IB, IC o ID u otras fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento, puede realizarse como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos pueden adquirirse comercialmente, por ejemplo en Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

65

Síntesis general

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

Parámetros de la reacción de síntesis

Los compuestos de esta divulgación se pueden preparar a partir de materiales fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferentes (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de los reactantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero un experto en la técnica puede determinar dichas condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina.

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

Adicionalmente, los compuestos de esta divulgación pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de esta divulgación, a menos que se indique otra cosa. Los estereoisómeros puros (o mezcla enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas de dichos compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral y agentes de resolución quiral.

Los materiales de partida para las reacciones siguientes son, generalmente, compuestos conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles a partir de suministradores 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 por procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en los 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" hacen referencia a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se está describiendo junto con este (incluidos, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol y piridina. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados 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." significa la adición de una cantidad suficiente para lograr una función indicada, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100 %).

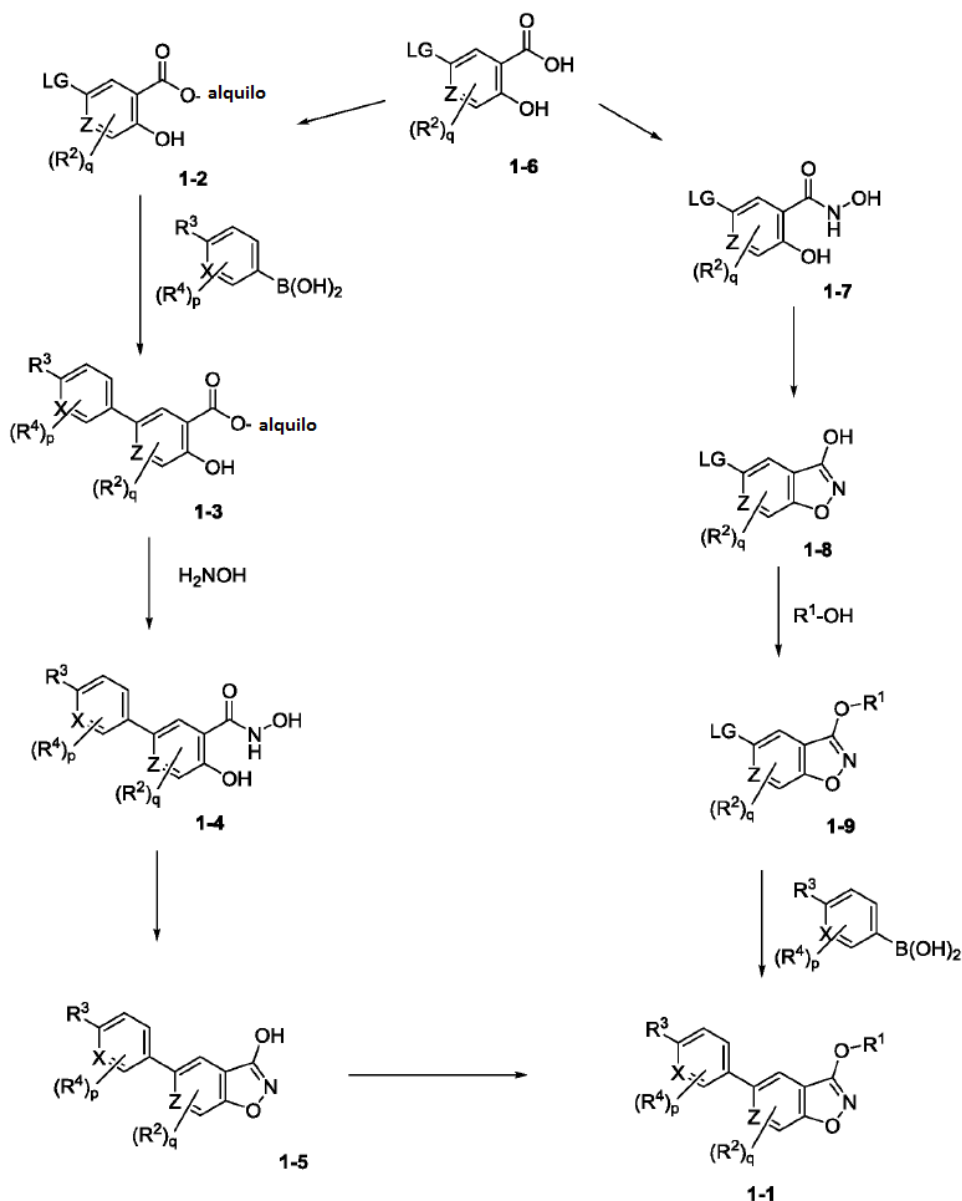
Síntesis de los compuestos de fórmula I

Los compuestos de Fórmula I (incluyendo la Fórmula IA, IB, IC o ID) pueden preparan proporcionando primero el núcleo de benzoisoxazol y, después, uniendo los sustituyentes deseados están usando condiciones de acoplamiento

adecuadas (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki, reacción de Mitsunobu, alquilación, etc.). A continuación se muestran procesos a modo de ejemplo en los esquemas 1 y 2 para la síntesis de un compuesto de Fórmula I.

5 El Esquema 1 muestra la preparación de compuestos de fórmula I, en la que L¹ comprende un grupo -O- unido al núcleo de benzoisoxazol, en el que LG es un grupo saliente (por ejemplo, halo) y alquilo, X, Z, R¹, R², R³, R⁴, p y q son como se definen en el presente documento.

Esquema 1



10

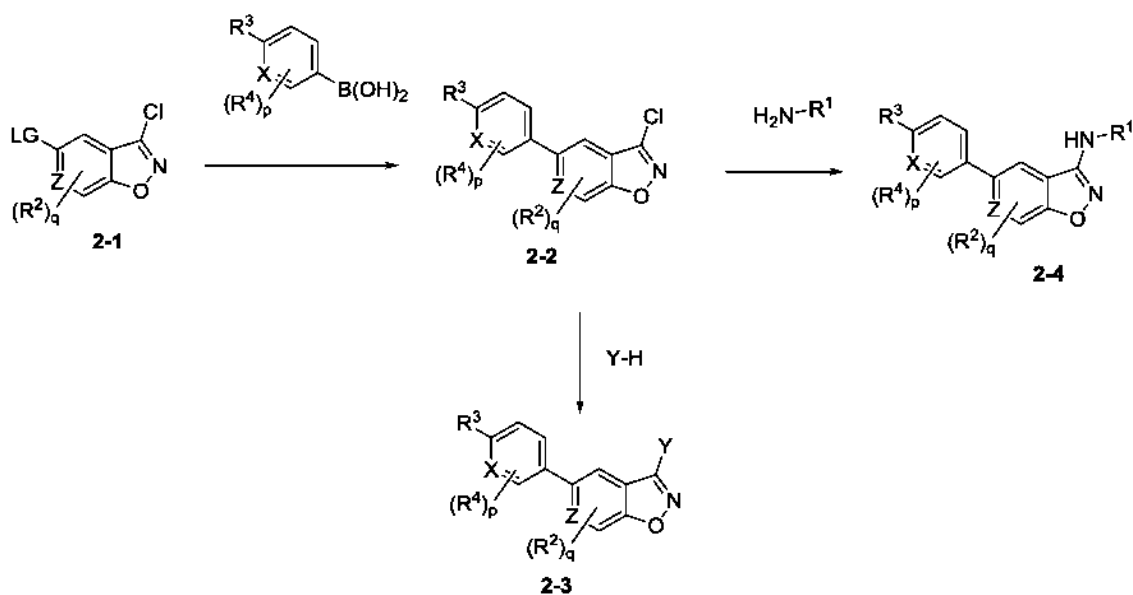
En el Esquema 1, 5-bromo-2-hidroxibenzoato **1-2** adecuadamente sustituido, que se puede obtener a partir del correspondiente ácido benzoico **1-6** a través de condiciones de esterificación estándar, se acopla con ácido arilborónico adecuadamente sustituido o éster en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar éster de biarilo **1-3**. El éster se convierte en ácido hidroxámico **1-4** mediante calentamiento con hidroxilamina. El hidroxibenzoisoxazol **1-5** se obtiene mediante ciclación con carbonildiimidazol. La alquilación de **1-5** para obtener el compuesto **1-1** se consigue mediante reacción con un haluro adecuado en presencia de una base tal como carbonato de cesio o de potasio en DMF o, como alternativa, mediante reacción con un alcohol en presencia de un reactivo de azodicarboxilato (DIAD, DEAD, etc.) y trifetilfosfina en condiciones de Mitsunobu.

20

Como alternativa, el ácido benzoico **1-6** se transforma en el ácido hidroxámico **1-7** usando condiciones estándar, seguido de ciclación en el hidroxibenzoisoxazol **1-8**. El producto alquilado **1-9** se obtiene mediante reacción con un haluro de alquilo adecuado en presencia de una base, tal como carbonato de cesio o de potasio en DMF o, como alternativa, mediante reacción con un alcohol en presencia de un reactivo de azodicarboxilato (DIAD, DEAD, etc.) y trifetilfosfina en condiciones de Mitsunobu. A continuación, el bromobenzoisoxazol **1-9** se convierte en el compuesto **1-1** mediante acoplamiento con un ácido arilborónico adecuadamente sustituido o éster en presencia de un catalizador de paladio en las condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar. Cada uno de los intermedios en el esquema anterior pueden aislarse y / o purificarse antes de la etapa siguiente o usarse en la etapa siguiente sin aislamiento.

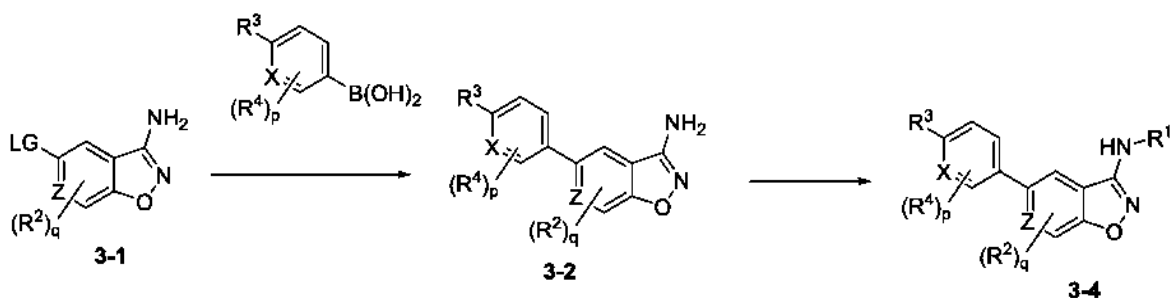
Los esquemas 2 y 3 muestran la preparación de compuestos de fórmula I, en la que L^1 comprende un grupo -NH- unido al núcleo de benzoisoxazol o Y es un anillo heterocíclico o heteroarilo. En los Esquemas 2 y 3, LG es un grupo saliente (por ejemplo, halo) y Z, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p y q son como se definen en el presente documento.

Esquema 2



En el Esquema 2, el clorobenzoisoxazol **2-1** se convierte en el compuesto **2-2** mediante acoplamiento con un ácido arilborónico adecuadamente sustituido o éster en presencia de un catalizador de paladio en las condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar. El compuesto **2-2** se puede aislar y / o purificar o usar en la siguiente etapa sin aislamiento. La aminación de **2-2** para obtener los compuestos **2-3** y **2-4** se consigue mediante reacción con una amina adecuada en presencia de una base, tal como diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La reacción puede facilitarse mediante el uso de un reactor de microondas.

Esquema 3



En el Esquema 3, el aminobenzoisoxazol **3-1** se convierte en el compuesto **3-2** mediante acoplamiento con un ácido arilborónico adecuadamente sustituido o éster en presencia de un catalizador de paladio en las condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar. El compuesto **3-2** se puede aislar y / o purificar o usar en la siguiente etapa sin aislamiento. La alquilación de **3-2** para obtener **3-3** se consigue mediante reacción con un compuesto que contiene

carbonilo adecuado en condiciones de aminación reductora estándar, normalmente con el uso de un agente de secado seguido de la adición de un agente reductor, tal como borohidruro sódico.

- 5 También se apreciará que la adición de cualquier sustituyente puede dar como resultado la producción de una serie de productos isómeros, cualquiera o todos de los cuales pueden aislarse y purificarse usando técnicas convencionales.

Ejemplos

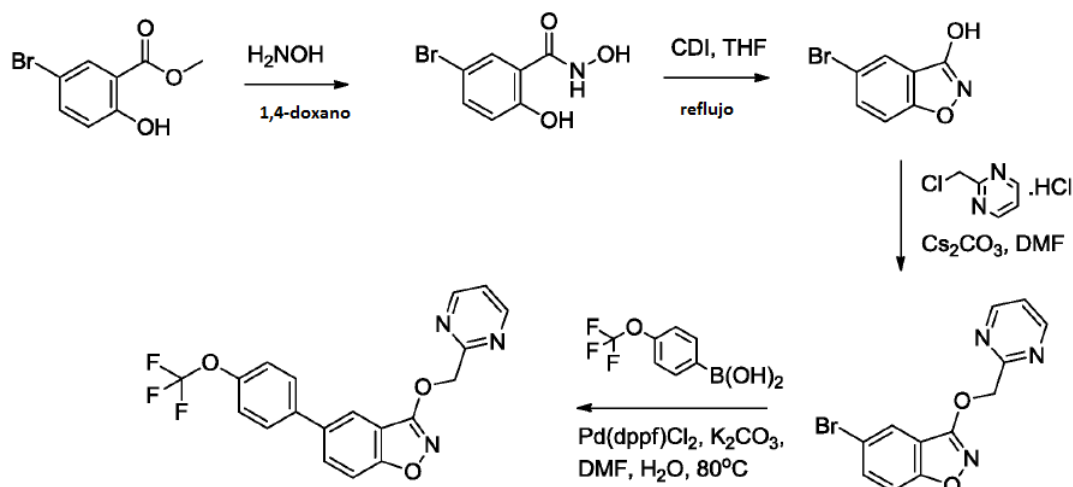
- 10 Los ejemplos siguientes se han incluido para demostrar realizaciones preferentes de la divulgación. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos siguientes representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la divulgación y, por tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica.

- 15 Lista de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado
°C	Grado centígrado
anal	Analítico
ATP	adenosina -5'-trifosfato
ATX II	toxina de Anemonia sulcata
ACN	Acetonitrilo
CHO	ovario de hámster chino
conc.	concentrado
d	Doblete
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
dd	Doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EA	Alcohol etílico
ECF	fluido extracelular
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EGTA	ácido etilenglicoltetraacético
Equiv./eq.	Equivalentes
ESI	Ionización por electronebulización
Ac	Acetato
Et	Etilo
g	Gramos
HEPES	ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico)
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
hERG	Gen relacionado con éter-a-go-go humano
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
h	Horas
Hz	Hercio
CI ₅₀	La concentración inhibitoria semimáxima
IMR-22	Línea celular de neuroblastoma humano
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
kHz	Kilohertzio
LCMS/LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
M	Molar
m	multiplete

ES 2 672 476 T3

m/z	relación masa a carga
M+	Pico de masa
M+H	Pico de masa más hidrógeno
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahertzio
min/m	Minuto
ml/ ml	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nmol	Nanomol
mOsmol	Miliosmol
MRM	Microscopia de resonancia magnética
MS	Espectroscopia de masas
ms	milisegundo
mV	milivoltio
mw	Microondas
N	Normal
mol	Mol
RMN	Resonancia magnética nuclear
pA	Picoamperio
Ph	Fenilo
prep.	Preparativa
c.s.	Cantidad suficiente para lograr la función indicada
Fr	Factor de retención
TA/ta	Temperatura ambiente
s	Segundo
s	Singlete
SEM	Error estándar de la media
t	Triplete
TB	Bloque tónico
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TTX	Tetrodotoxina
UDB	Bloque dependiente de uso
TS	De tipo salvaje
δ	Desplazamiento químico
mg	Microgramo
μl/ μl	Microlitro
μM	Micromolar
μm	Micrómetro
μmol	Micromol

Ejemplo 1: 3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 Etapa 1: Se disolvió 5-bromosalicilato de metilo (5 g, 21,6 mmol) en 90 ml de 1,4-dioxano y 10 ml de agua. Se añadieron 10 ml de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de concentrar la mezcla al vacío, se añadió agua. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó, dando 5-bromo-N,2-dihidroxi-benzamida (4,12 g, 17,76 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino.

10 Etapa 2: se suspendió 5-bromo-N,2-dihidroxi-benzamida (4,12 g, 17,76 mmol) en 100 ml de THF. Se añadió carbonildimidazol (5,76 g, 35,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. El disolvente se evaporó al vacío, se añadieron 100 ml de agua y la solución se acidificó a pH 1 con HCl 1N en agitación rápida. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó, dando 5-bromobenzo[d]isoxazol-3-ol (3,71 g, 17,3 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino.

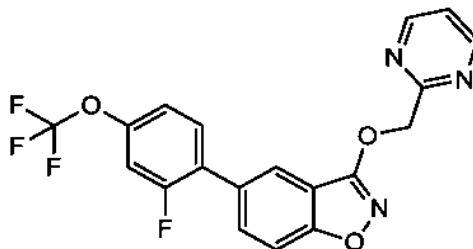
15 Etapa 3: se combinaron 5-bromobenzo[d]isoxazol-3-ol (200 mg, 0,93 mmol), clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (200 mg, 1,21 mmol) y carbonato de cesio (1 g) en 10 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación cromatográfica ultrarrápida en 12 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo en hexano dio producto O-alkilado 5-bromo-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol (120 mg, 0,39 mmol).

20 Etapa 4: Se combinaron 5-Bromo-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol (120 mg, 0,39 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (120 mg, 0,58 mmol), carbonato potásico (500 mg) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (25 mg, 0,034 mmol) en 6 ml de DMF. Se añadieron 3 ml de agua y la mezcla se agitó a 80°C durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación cromatográfica ultrarrápida en 12 g de gel de sílice con 0-60 % de acetato de etilo en hexano dio 3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol (94mg, 0,24 mmol).

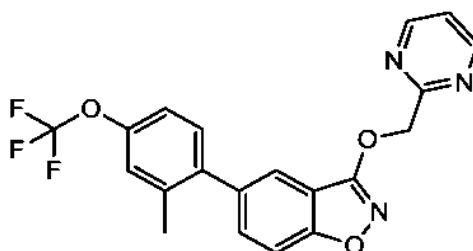
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 3H), 5,67 (s, 2H). MS: 388 (MH⁺).

30 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior, sustituyendo con el ácido borónico adecuado.

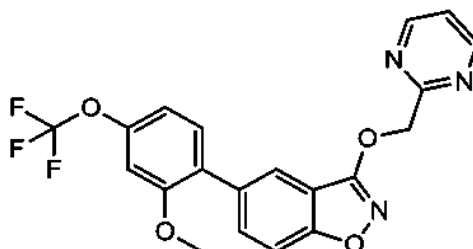
35

Ejemplo 2: 5-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo [d] isoxazol

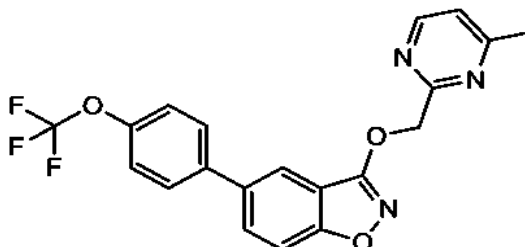
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,84 (dt, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 5,67 (s, 2H). MS: 406 (MH⁺).

Ejemplo 3: 5-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo [d] isoxazol

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). MS: 402 (MH⁺).

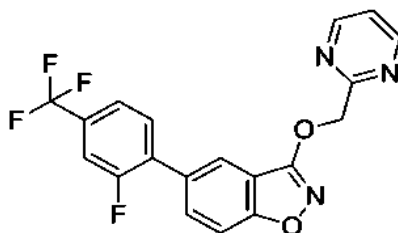
Ejemplo 4: 5-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo [d] isoxazol

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,81 (s, 3H). MS: 418 (MH⁺).

Ejemplo 5: 3-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d] isoxazol

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). MS: 402 (MH⁺).

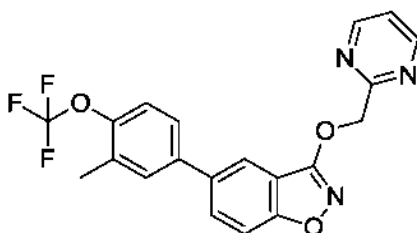
30

Ejemplo 6: 5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo [d] isoxazol

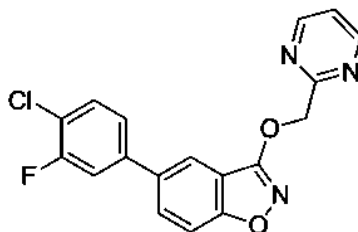
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,01 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H). m/z: 390 (MH⁺)

Ejemplo 7: 5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo [d] isoxazol

10



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,37 (dt, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). m/z: 402 (MH⁺).

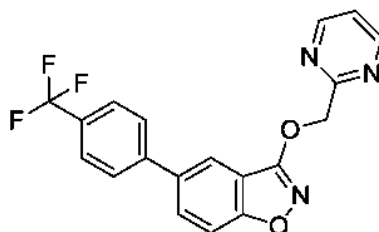
Ejemplo 8: 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

20

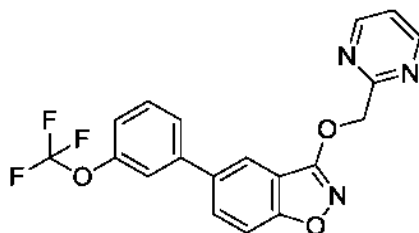
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H). m/z: 356 (MH⁺)

Ejemplo 9: 3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]isoxazol

25



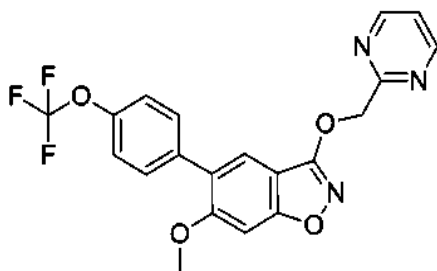
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H). m/z: 372 (MH⁺)

Ejemplo 10: 3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 5,67 (s, 2H). m/z: 388 (MH⁺)

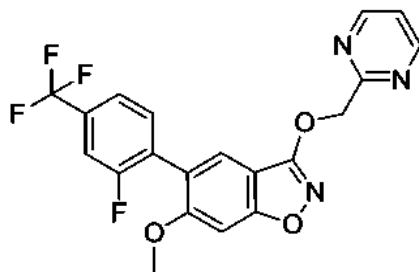
Ejemplo 11: 6-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

10

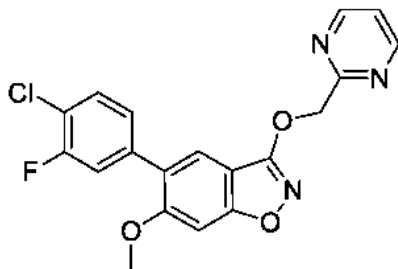


15 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). m/z: 418 (MH⁺).

15

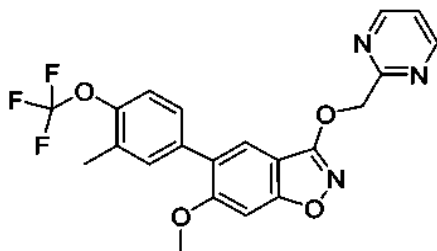
Ejemplo 12: 5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

20 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 9,9, 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). m/z: 420 (MH⁺).

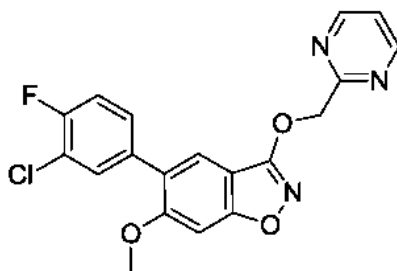
Ejemplo 13: 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

25

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). m/z: 386 (MH⁺)

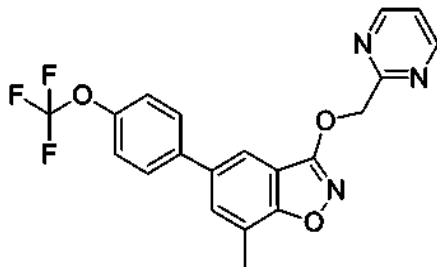
Ejemplo 14: 6-metoxi-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). m/z: 432 (MH⁺)

Ejemplo 15: 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

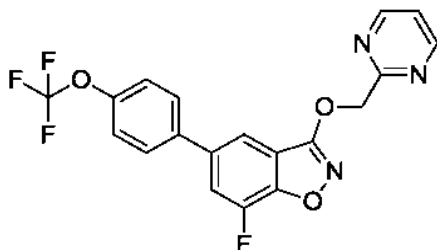
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). m/z: 386 (MH⁺).

15 Ejemplo 16: 7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

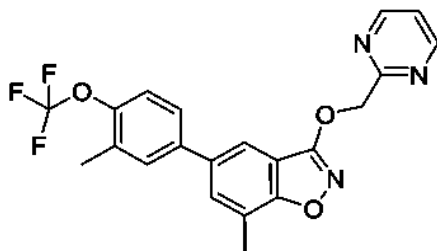
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,88 - 7,83 (m, 3H), 7,81 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,66 (s, 2H), 2,49 (s, 3H). m/z: 402 (MH⁺).

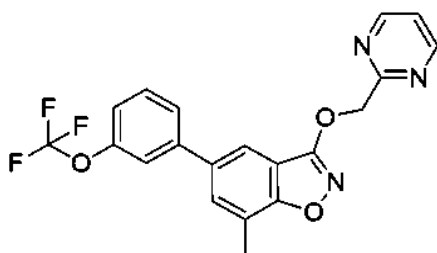
Ejemplo 17: 7-fluoro-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

25

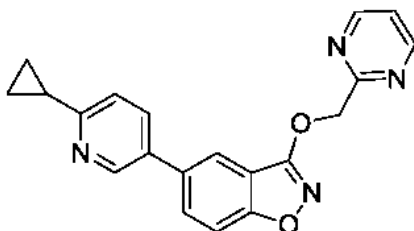
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 12,2, 1,5 Hz, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 3H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 5,69 (s, 2H). m/z: 406 (MH⁺).

Ejemplo 18: 7-metil-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

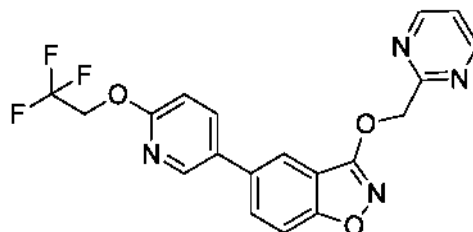
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). m/z: 416 (MH⁺).

Ejemplo 19: 7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,50 (s, 3H). m/z: 402 (MH⁺).

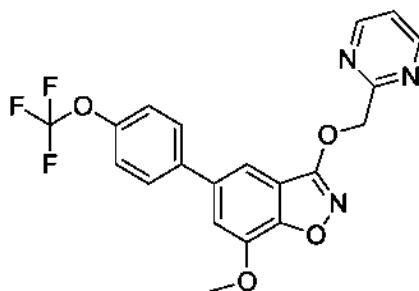
Ejemplo 20: 5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,76 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,14 (tt, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 1,00 - 0,93 (m, 4H). m/z: 345 (MH⁺).

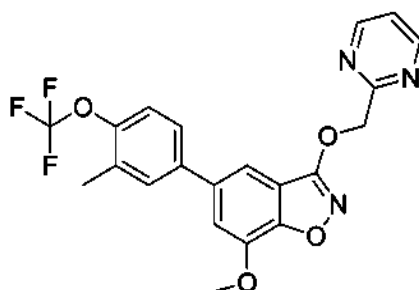
Ejemplo 21: 3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)benzo[d]isoxazol

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,04 (c, J = 9,1 Hz, 2H). m/z: 403 (MH⁺).

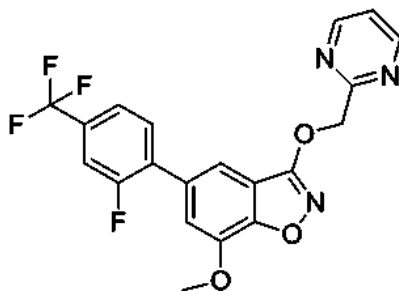
30

Ejemplo 22: 7-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 4H), 5,66 (s, 2H), 4,04 (s, 3H). m/z: 418 (MH⁺).

Ejemplo 23: 7-metoxi-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

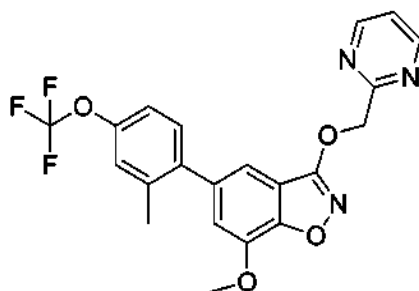
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,37 (dt, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). m/z: 432 (MH⁺).

Ejemplo 24: 5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metoxi-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,89 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,52 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,01 (s, 3H). m/z: 420 (MH⁺).

Ejemplo 25: 7-metoxi-5-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

25

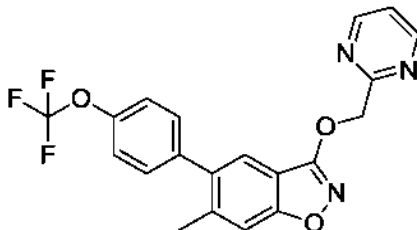


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,31

(m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,22 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). m/z: 432 (MH⁺).

Ejemplo 26: 6-metil-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

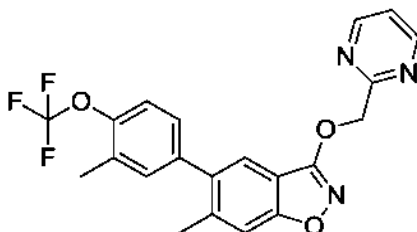
5



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 5,63 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). m/z: 402 (MH⁺)

10

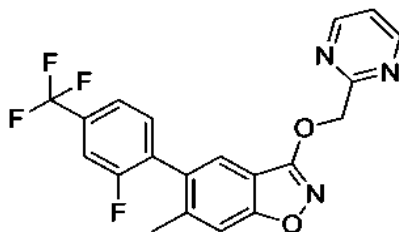
Ejemplo 27: 6-metil-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo [d] isoxazol



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 2,32 (s, 6H). m/z: 416 (MH⁺)

20

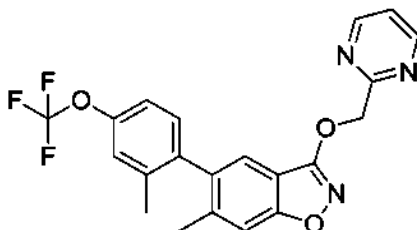
Ejemplo 28: 5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo [d] isoxazol



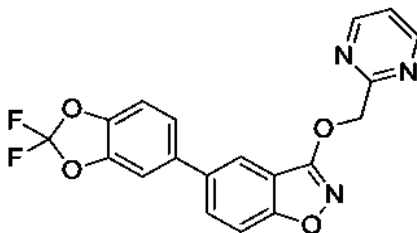
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 9,8, 1,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 4H), 7,46 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). m/z: 404 (MH⁺)

25

Ejemplo 29: 6-metil-5-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo [d] isoxazol



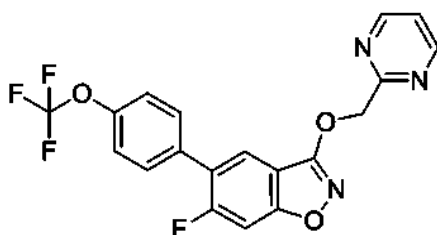
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). m/z: 416 (MH⁺)

Ejemplo 30: 5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 5,67 (s, 2H). m/z: 384 (MH⁺)

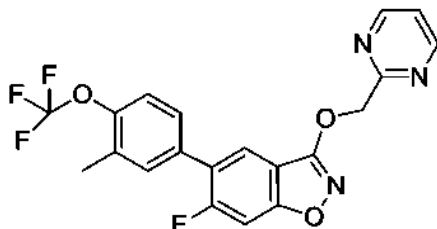
Ejemplo 31: 6-fluoro-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

10



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 5,65 (s, 2H). m/z: 406 (MH⁺)

15

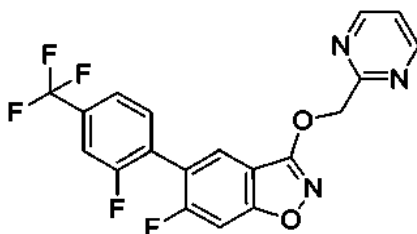
Ejemplo 32: 6-fluoro-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (dt, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). m/z: 420 (MH⁺)

20

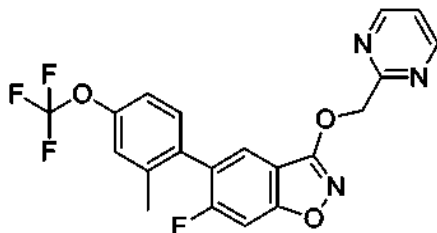
Ejemplo 33: 6-fluoro-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

25

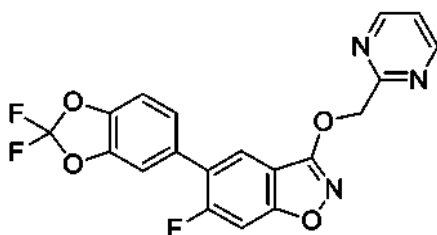


30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,81 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H). m/z: 408 (MH⁺)

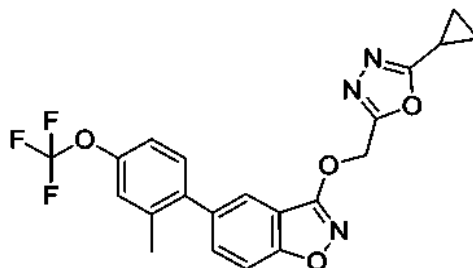
30

Ejemplo 34: 6-fluoro-5-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

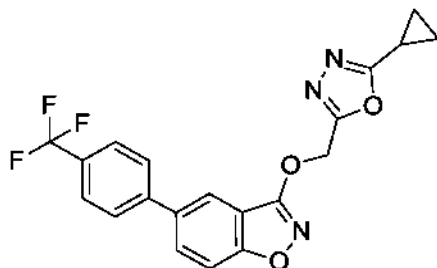
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,16 (s, 3H). m/z: 420 (MH⁺)

Ejemplo 35: 5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-fluoro-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol

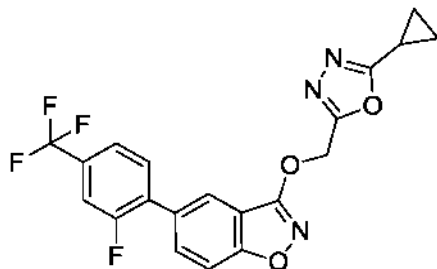
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H). m/z: 402 (MH⁺)

Ejemplo 36: 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

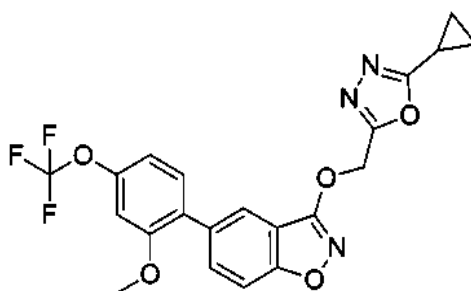
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 2,30 - 2,25 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,19 - 1,11 (m, 2H), 1,04 - 0,96 (m, 2H). m/z: 432 (MH⁺)

Ejemplo 37: 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]isoxazol

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 3H), 5,72 (s, 2H), 2,28 (tt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 1,20 - 1,12 (m, 2H), 1,05 - 0,97 (m, 2H). m/z: 402 (MH⁺)

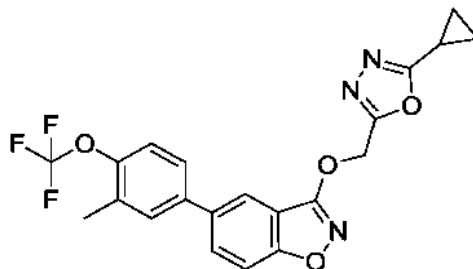
Ejemplo 38: 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (dt, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 3H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 2,27 (tt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 1,04 - 0,97 (m, 2H). m/z: 420 (MH⁺)

Ejemplo 39: 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

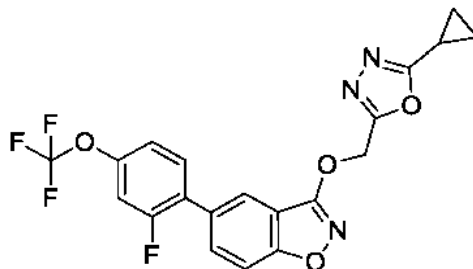
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (tt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 1,04 - 0,97 (m, 2H). m/z: 448 (MH⁺)

15

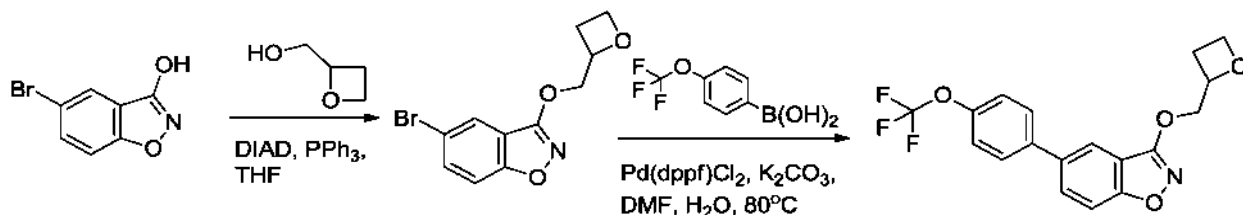
Ejemplo 40: 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (tt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 1,05 - 0,98 (m, 2H). m/z: 432 (MH⁺)

25

Ejemplo 41: 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,86 (dt, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 2,27 (tt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 1,04 - 0,98 (m, 2H). m/z: 436 (MH⁺)

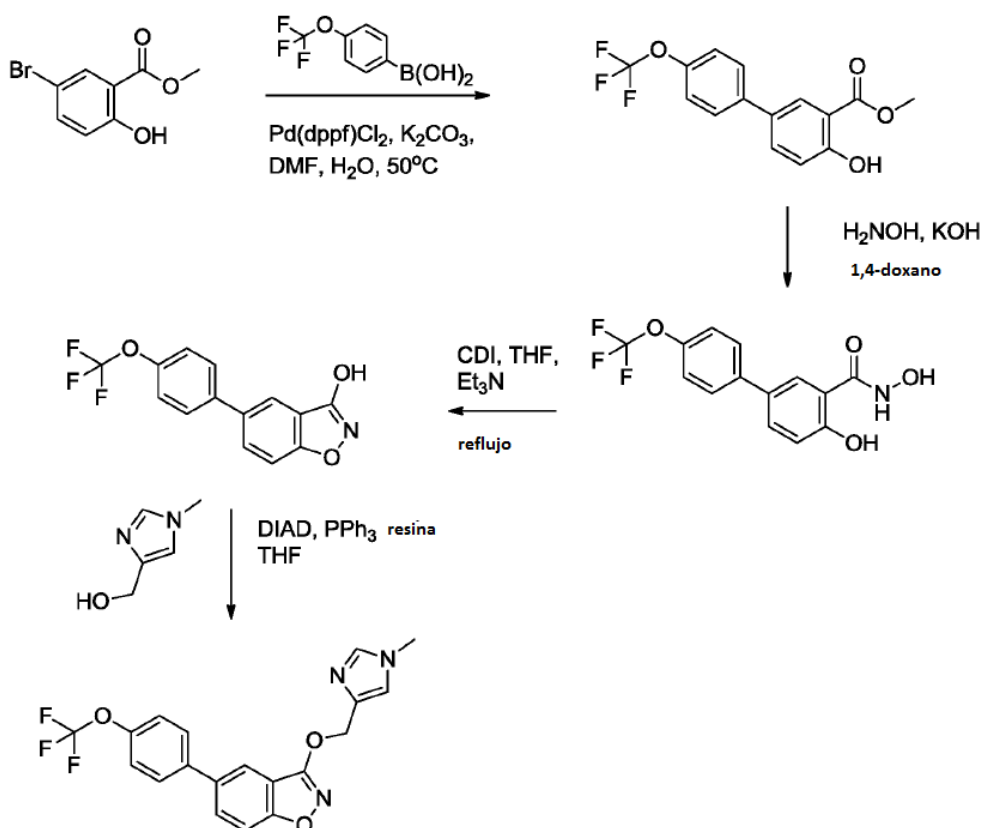
Ejemplo 42: 3-(oxetan-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 Etapa 1: Se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,38 ml, 0,70 mmol) en agitación a una solución de 5-bromobenzo[d]isoxazol-3-ol (100 mg, 0,47 mmol), trifenilfosfina (184 mg, 0,70 mmol) y oxetan-2-ilmetanol (62 mg, 0,70 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los compuestos volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó en 12 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo en hexano y dio 5-bromo-3-(oxetan-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol (114 mg, 0,40 mmol).

10 Etapa 2: Se combinaron 5-Bromo-3-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol (114mg, 0,40mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (100mg, 0,49mmol), carbonato potásico (500 mg) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (25 mg, 0,034 mmol) en 3 ml de DMF. Se añadieron 1,5 ml de agua y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación cromatográfica ultrarrápida en 12 g de gel de sílice con 0-60 % de acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título (115 mg, 0,31mmol).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,16 - 5,06 (m, 1H), 4,65 - 4,49 (m, 4H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H). MS: 366 (MH⁺).

20

Ejemplo 43: 3-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

25

Etapa 1: Se combinaron 5-bromosalicilato de metilo (5 g, 21,6 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (4,43 g, 21,6 mmol), carbonato potásico (10 g) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (800 mg, 1,09 mmol) en 10ml de DMF. Se añadieron 5ml de agua y la mezcla se agitó a 50°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 300ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación cromatográfica ultrarrápida en 120 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo en hexano dio 4-hidroxi-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (5,7 g, 18,3 mmol).

Etapa 2: Una solución de 4-hidroxi-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (5,7 g, 18,3 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano se añadió a una mezcla de 10 ml de 50 % de KOH acuoso y 10 ml de 50 % de hidroxilamina acuosa durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de acidificar con HCl concentrado, el precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó.

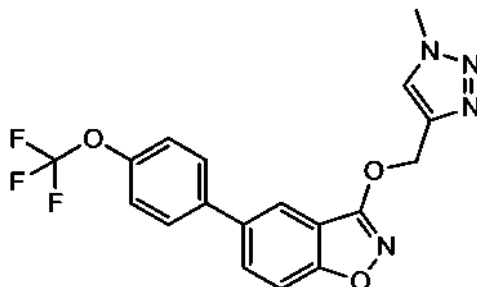
Etapa 3: El precipitado de la Etapa 2 se disolvió en 50 ml de THF. Se añadió carbonildiimidazol (6,23 g, 38,4 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadieron 12 ml de trietilamina y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se retiraron al vacío. Al residuo se añadieron 50 ml de agua y el pH se ajustó a pH 1 con HCl 1N. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó, dando 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-ol (4,5 g, 15,2 mmol) en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 4: Se añadió una solución al 40 % de diisopropilazodicarboxilato en tolueno (0,27ml, 0,51mmol) en agitación a una solución de 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-ol (100 mg, 0,34mmol), trifenilfosfina en resina (3 mmol/g) (330 mg, 1 mmol) y 1-metilimidazol-4-ilmetanol (60 mg, 0,51 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó en 12 g de gel de sílice con 0-20 % de metanol en diclorometano y dieron el compuesto del título (40 mg, 0,103 mmol) como aceite de color amarillento.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 - 7,97 (m, 2H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,12 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,59 (s, 3H). MS: 390 (MH⁺).

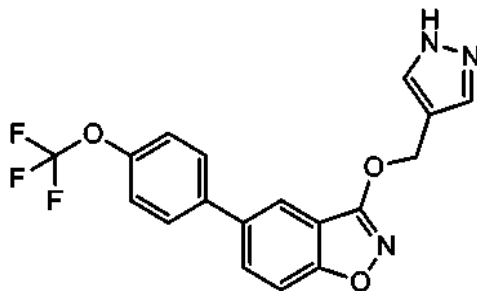
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo procedimiento pero sustituyendo el alcohol adecuado en la Etapa 4:

Ejemplo 44: 3-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

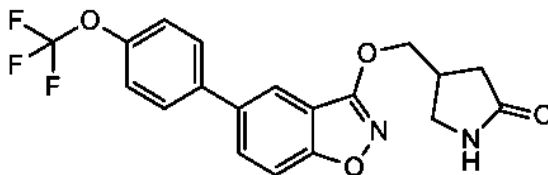


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). MS: 391 (MH⁺).

Ejemplo 45: 3-((1H-pirazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol



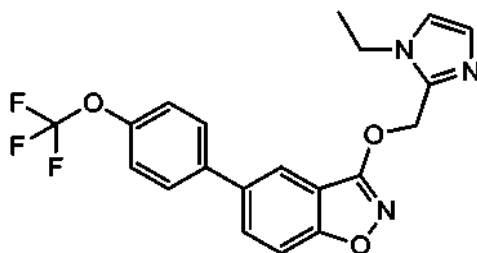
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,93 (s, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 3H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 5,39 (s, 2H). MS: 376 (MH⁺).

Ejemplo 46: 4-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 2H), 3,44 (t, *J* = 9,5, 8,4 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 9,9, 5,7 Hz, 1H), 3,06 - 2,90 (m, 1H), 2,35 (dd, *J* = 16,7, 9,0 Hz, 1H), 2,14 (dd, *J* = 16,7, 6,9 Hz, 1H). MS: 393 (MH⁺).

Ejemplo 47: 3-((1-etil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

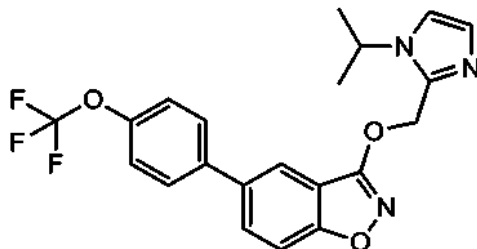
10



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,10 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: 404 (MH⁺).

Ejemplo 48: 3-((1-isopropil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

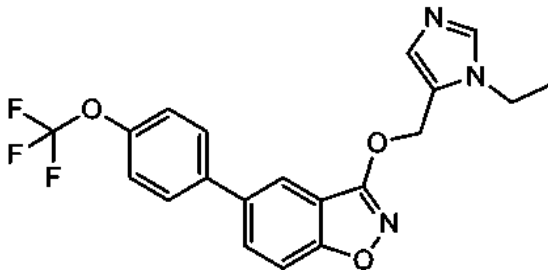
20



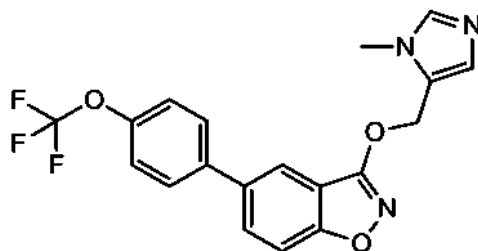
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 3H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,60 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). MS: 418 (MH⁺).

Ejemplo 49: 3-((1-etil-1H-imidazol-5-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

25



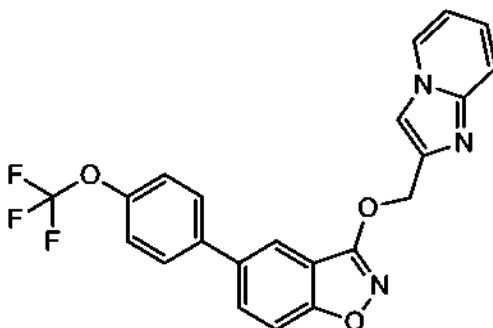
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 - 7,61 (m, 5H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,08 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS: 404 (MH⁺).

Ejemplo 50: 3-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,71 (s, 3H). MS: 390 (MH⁺).

Ejemplo 51: 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

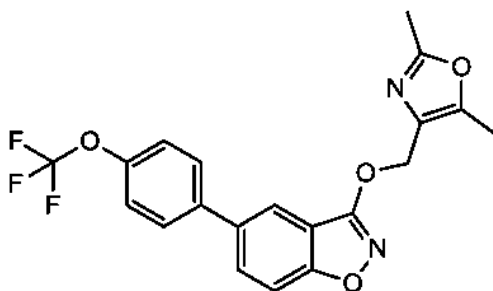
10



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (dd, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,54 (dt, *J* = 9,2, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 2H), 7,26 (ddd, *J* = 8,9, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H). MS: 426 (MH⁺).

Ejemplo 52: 3-((2,5-dimetiloxazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

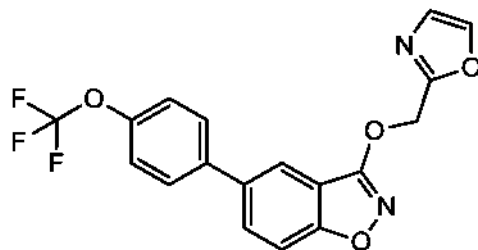
20



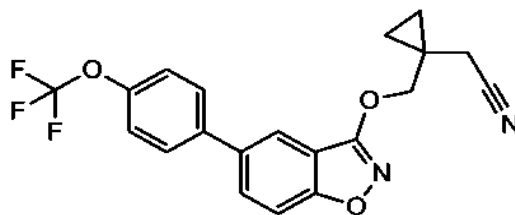
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). MS: 405 (MH⁺).

Ejemplo 53: 3-(oxazol-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

25

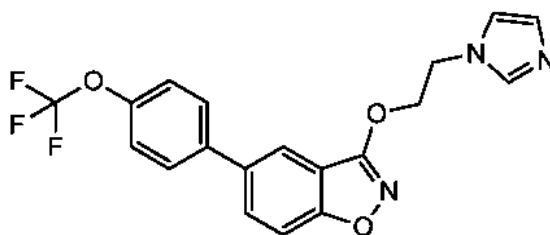


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H). MS: 377

(MH⁺).**Ejemplo 54: 2-(1-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)ciclopropil)acetoni-trilo**

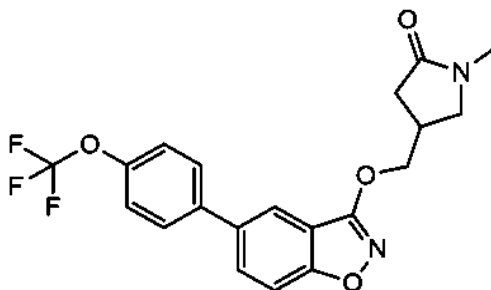
5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 0,87 - 0,79 (m, 2H), 0,75 - 0,68 (m, 2H). MS: 389 (MH⁺).

10 Ejemplo 55: 3-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

15

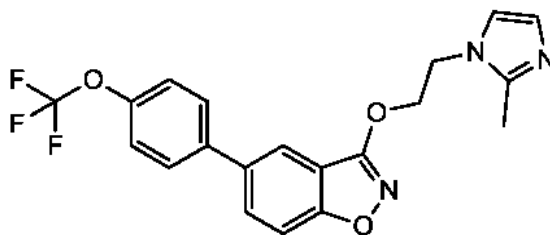
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,31 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,48 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H). MS: 390 (MH⁺).

Ejemplo 56: 1-metil-4-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona

20

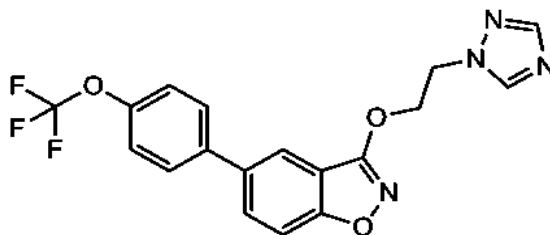
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 3,54 (dd, *J* = 10,0, 8,1 Hz, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,92 (sept., *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,23 (dd, *J* = 16,8, 6,6 Hz, 1H). MS: 407 (MH⁺).

25

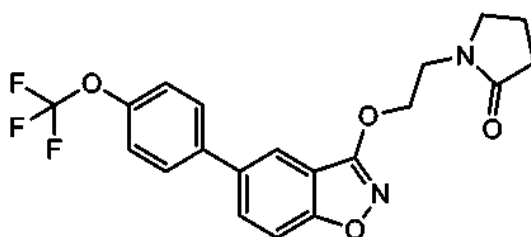
Ejemplo 57: 3-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,39 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H). MS: 404 (MH⁺).

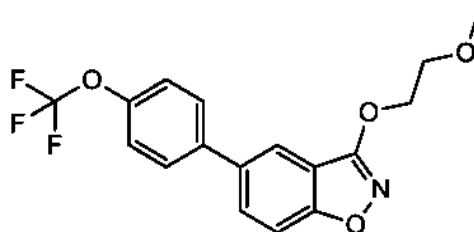
Ejemplo 58: 3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 4,82 - 4,69 (m, 4H). MS: 391 (MH⁺).

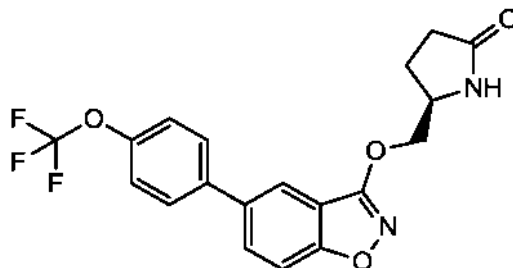
Ejemplo 59: 1-(2-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 4,54 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,19 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 2H), 1,91 (tt, *J* = 7,8, 6,7 Hz, 2H). MS: 407 (MH⁺).

15

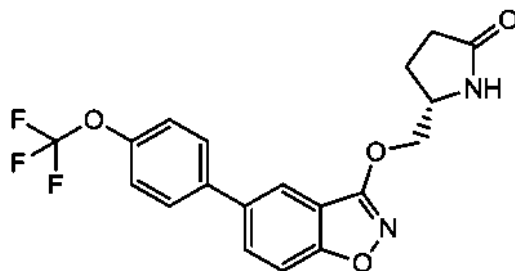
Ejemplo 60: 3-(2-metoxietoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 - 7,90 (m, 2H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 4,58 - 4,51 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,33 (s, 3H). MS: 354 (MH⁺).

Ejemplo 61: (R)-5-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 - 7,93 (m, 3H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 4,44 (dd, *J* = 10,3, 4,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 10,3, 6,5 Hz, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 2,39 - 2,08 (m, 3H), 1,96 - 1,84 (m, 1H). MS: 393 (MH⁺).

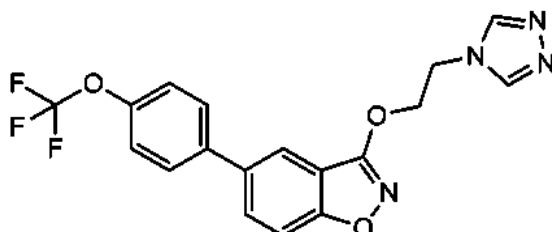
30

Ejemplo 62: (S)-5-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidin-2-ona

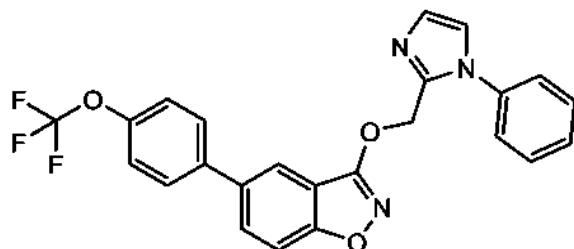
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 - 7,93 (m, 3H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 4,44 (dd, *J* = 10,3, 4,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 10,3, 6,6 Hz, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 2,39 - 2,08 (m, 3H), 1,96 - 1,84 (m, 1H). MS: 393 (MH⁺).

Ejemplo 63: 3-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

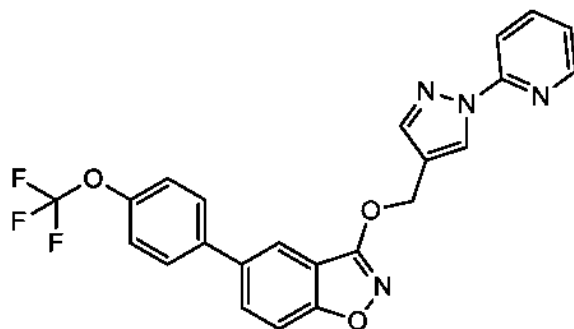
10



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 2H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 4,70 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,57 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H). MS: 391 (MH⁺).

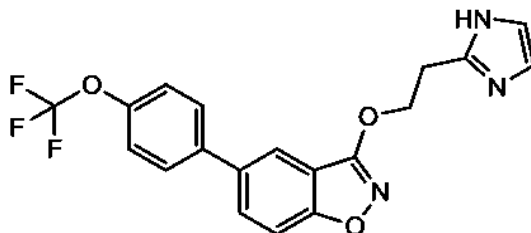
Ejemplo 64: 3-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,71 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,35 (m, 8H), 7,16 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H). MS: 452 (MH⁺).

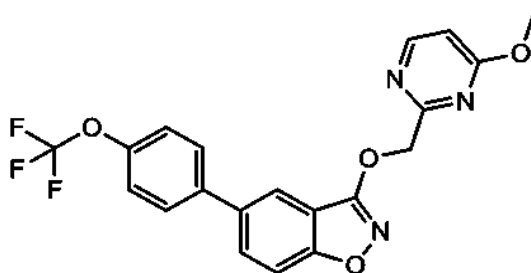
Ejemplo 65: 3-((1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

25

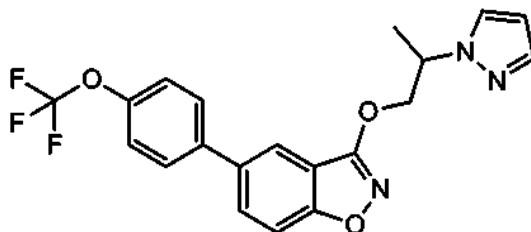
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,47 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,06 - 7,89 (m, 5H), 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,37 (ddd, *J* = 7,2, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H). MS: 453 (MH⁺).

Ejemplo 66: 3-(2-(1H-imidazol-2-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

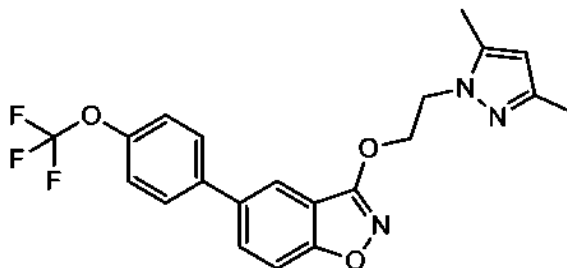
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 2H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 4,72 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H). MS: 390 (MH⁺).

Ejemplo 67: 3-((4-metoxipirimidin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

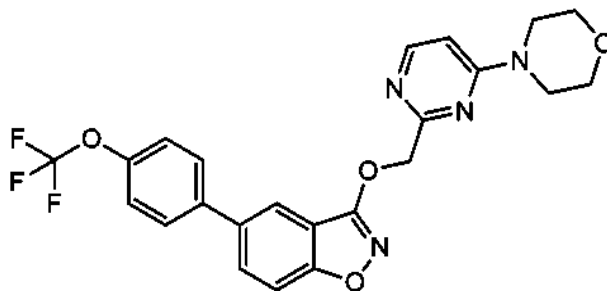
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). MS: 418 (MH⁺).

Ejemplo 68: 3-(2-(1H-pirazol-1-il)propoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 6,22 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,01 - 4,88 (m, 1H), 4,74 - 4,61 (m, 2H), 1,55 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS: 404 (MH⁺).

Ejemplo 69: 3-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

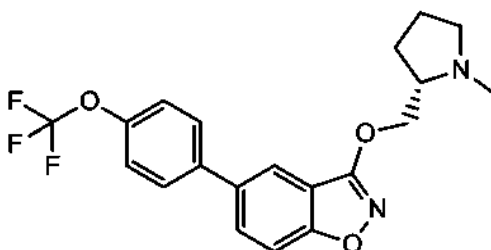
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,43 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). MS: 418 (MH⁺).

Ejemplo 70: 3-((4-morfolinopirimidin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 8H). MS: 473 (MH⁺).

Ejemplo 71: (S)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

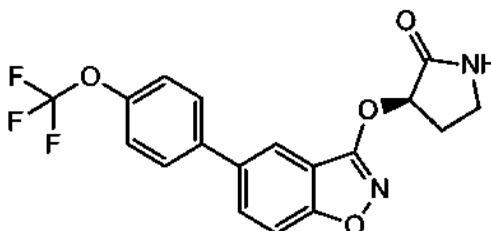
10



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 4,86 - 4,71 (m, 2H), 3,95 - 3,77 (m, 1H), 3,73 - 3,55 (m, 1H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,37 - 1,69 (m, 3H). MS: 393 (MH⁺).

Ejemplo 72: (R)-3-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)pirrolidin-2-ona

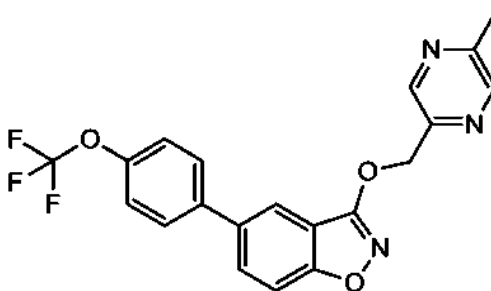
20



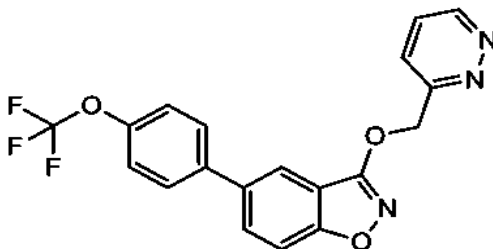
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s, 1H), 7,99 (dt, *J* = 4,8, 2,3 Hz, 2H), 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 2H), 5,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 1H). MS: 379 (MH⁺).

Ejemplo 73: 3-((5-metilpirazin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

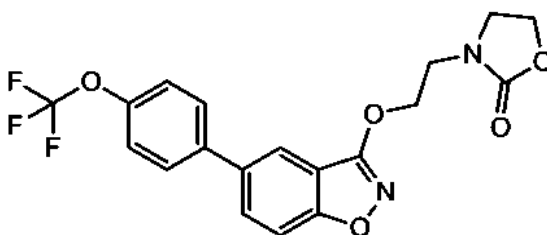
25



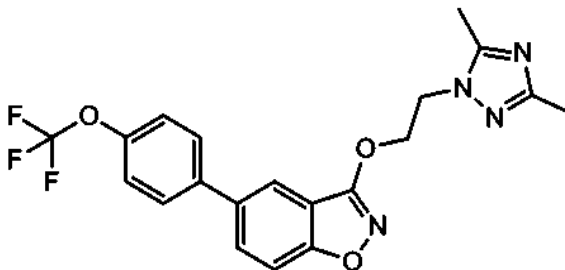
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 2,51 (s, 3H). MS: 402 (MH⁺).

Ejemplo 74: 3-(piridazin-3-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

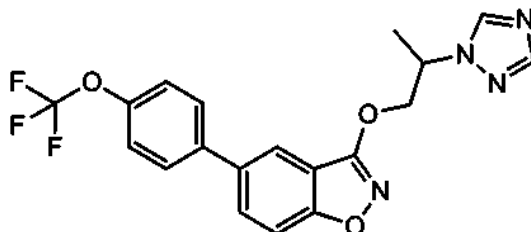
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,25 (dd, *J* = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 2H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,79 (s, 2H). MS: 388 (MH⁺).

Ejemplo 75: 3-(2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)oxazolidin-2-ona

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,58 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,25 (dd, *J* = 8,9, 7,0 Hz, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 4H). MS: 409 (MH⁺).

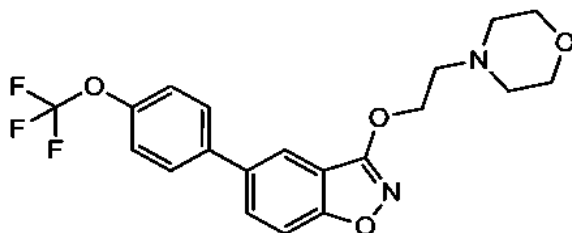
Ejemplo 76: 3-(2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 2H), 4,73 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,53 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS: 419 (MH⁺).

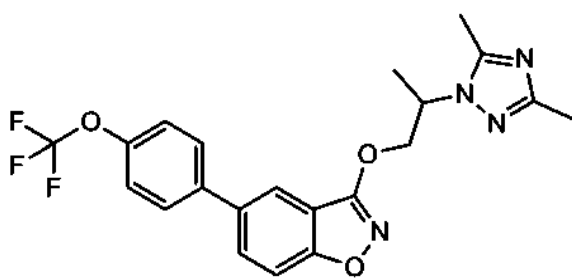
Ejemplo 77: 3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 5,15 - 5,02 (m, 1H), 4,78 - 4,61 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS: 405 (MH⁺).

30

Ejemplo 78: 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

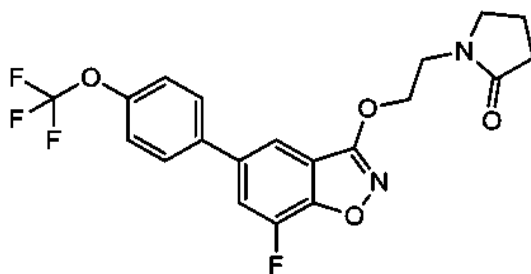
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,54 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 4H), 2,81 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,53 - 2,48 (m, 4H). MS: 409 (MH⁺).

Ejemplo 79: 3-(2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

10

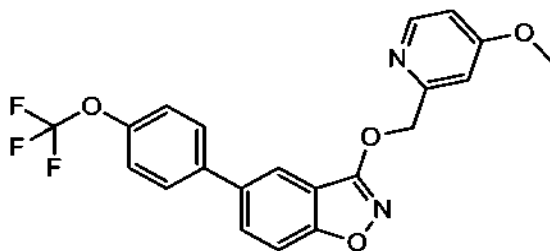
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,00 - 4,87 (m, 1H), 4,65 (dd, *J* = 10,6, 4,3 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 10,5, 9,1 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). MS: 433 (MH⁺).

15

Ejemplo 80: 1-(2-((7-fluoro-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona

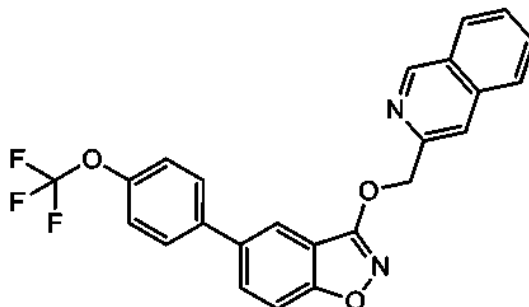
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (dd, *J* = 12,2, 1,5 Hz, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,55 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,90 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H). MS: 425 (MH⁺).

25

Ejemplo 81: 3-((4-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

30

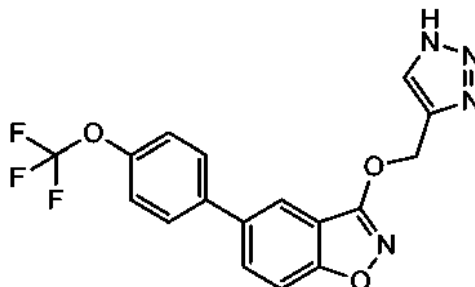
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,8, 2,5 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). MS: 417 (MH⁺).

Ejemplo 82: 3-(isoquinolin-3-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,81 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,71 (s, 2H). MS: 437 (MH^+).

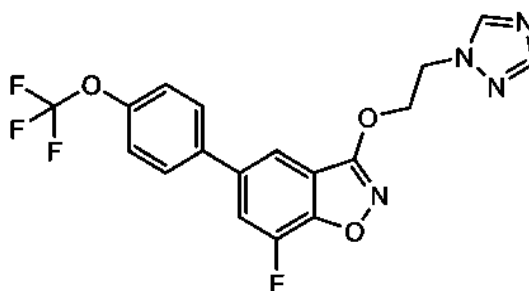
Ejemplo 83: 3-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

10



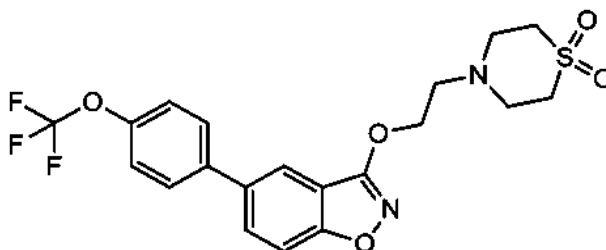
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,18 - 7,94 (m, 3H), 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,31 (s, 2H). MS: 377 (MH^+).

15

Ejemplo 84: 3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-7-fluoro-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

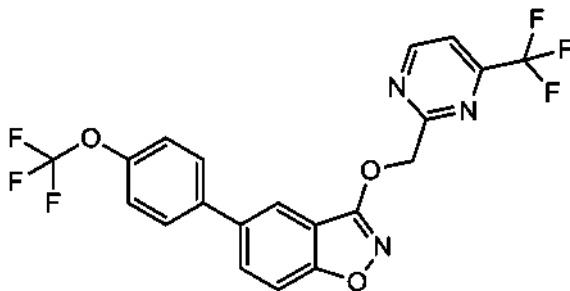
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,79 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,72 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H). MS: 409 (MH^+).

20

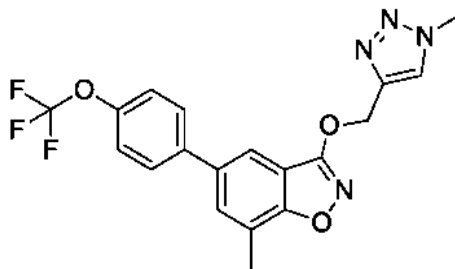
Ejemplo 85: 1,1-dióxido de 4-(2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)tiomorfolina

25

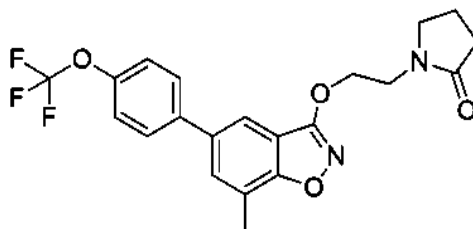
25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,54 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,11 - 2,79 (m, 10H). S: 457 (MH^+).

Ejemplo 86: 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol

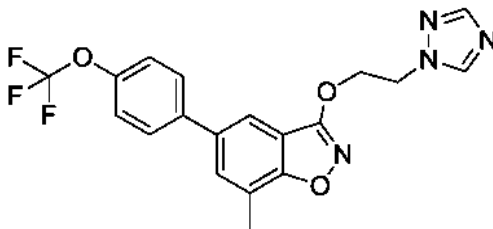
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 5,81 (s, 2H). MS: 456 (MH⁺).

Ejemplo 87: 7-metil-3-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

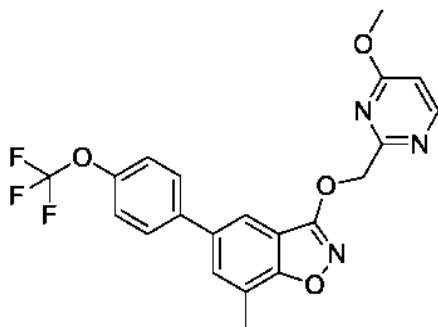
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,80 (dd, *J* = 2,0, 1,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). m/z: 405 (MH⁺)

15 Ejemplo 88: 1-(2-((7-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona

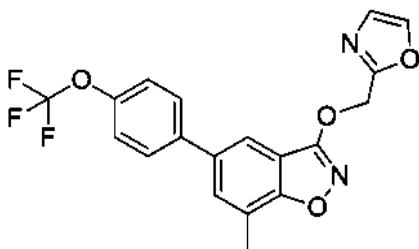
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,51 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,18 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 1,89 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H). m/z: 421 (MH⁺)

Ejemplo 89: 3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-7-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

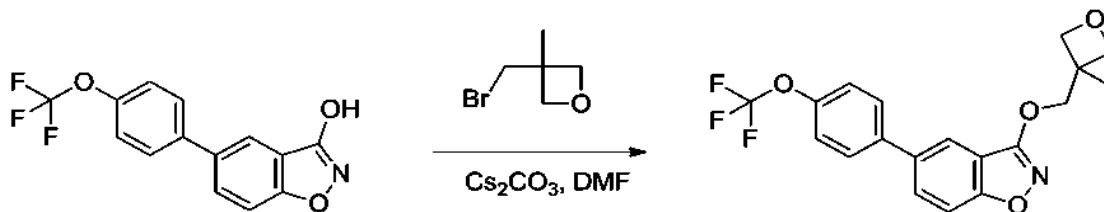
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,79 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (dt, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 2H), 4,83 - 4,65 (m, 4H), 2,50 (s, 3H). m/z: 405 (MH⁺)

Ejemplo 90: 3-((4-metoxipirimidin-2-il)metoxi)-7-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 6,88 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). m/z: 432 (MH⁺)

Ejemplo 91: 7-metil-3-(oxazol-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

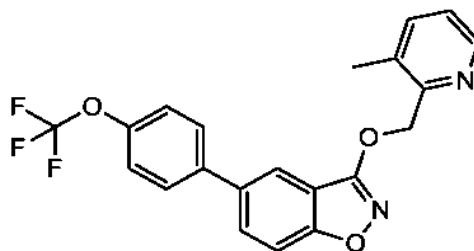
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 4H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 2,51 (s, 3H). m/z: 391 (MH⁺)

15 Ejemplo 92: 3-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

- 20 Se combinaron 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-ol (100 mg, 0,34 mmol), 3-bromometil-3-metiloxetano (150 mg, 0,91 mmol) y carbonato de cesio (300 mg) en 5 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente hasta que la HPLC mostró la desaparición completa del material de partida de benzoisoxazol. La mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación cromatográfica ultrarrápida en 12 g de gel de sílice con 0-60 % de acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título (80mg, 0,21mmol).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 3H). MS: 380 (MH⁺).

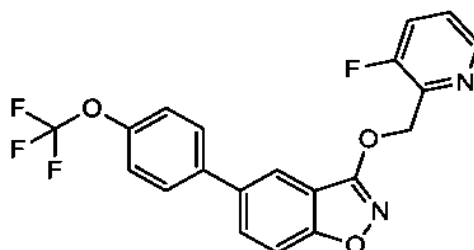
- 30 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo procedimiento pero sustituyendo el haluro adecuado:

Ejemplo 93: 3-((3-metilpiridin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,74 (dt, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). MS: 401 (MH⁺).

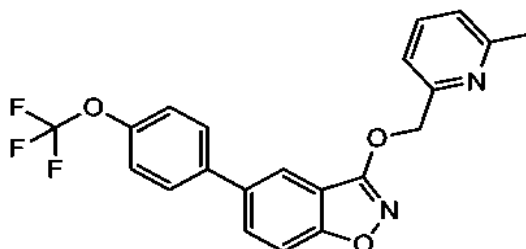
Ejemplo 94: 3-((3-fluoropiridin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

10

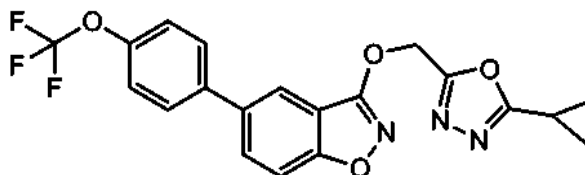


15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 2H), 7,91 - 7,78 (m, 3H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,56 (dt, *J* = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 5,64 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H). MS: 405 (MH⁺).

15

Ejemplo 95: 3-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

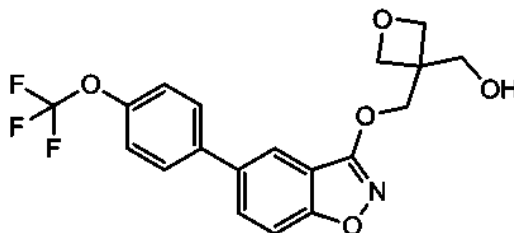
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). MS: 401 (MH⁺).

Ejemplo 96: 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

25

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,77 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 2,28 (tt, *J* = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 1,25 - 1,09 (m, 2H), 1,08 - 0,97 (m, 2H). MS: 418 (MH⁺).

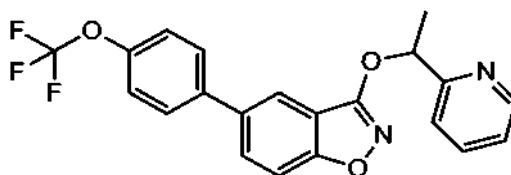
30

Ejemplo 97: 3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)oxetan-3-il)metanol

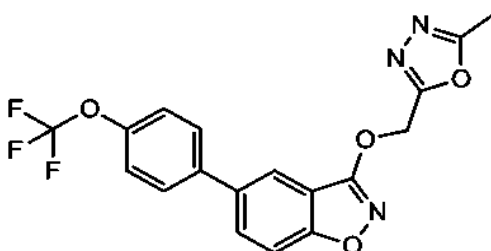
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,06 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H). MS: 396 (MH⁺).

Ejemplo 98: 3-(1-(piridin-2-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

10



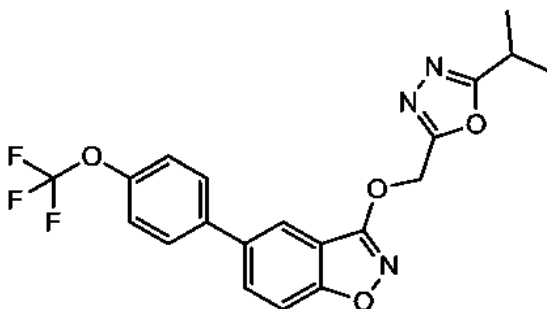
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,81 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (ddd, *J* = 7,6, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 5,96 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). MS: 401 (MH⁺).
Ejemplo 99: 3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol



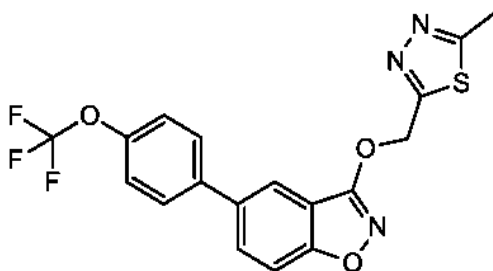
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 - 8,02 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 2,53 (s, 3H). MS: 392 (MH⁺).

Ejemplo 100: 3-((5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

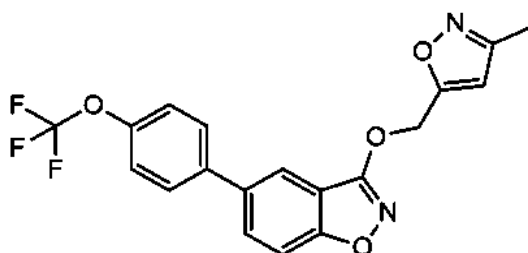
25



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 - 8,02 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,22 (sept., *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H). MS: 420 (MH⁺).

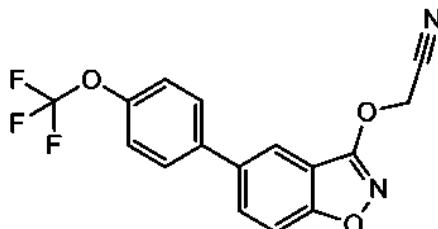
Ejemplo 101: 3-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,77 (dd, *J* = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 2,74 (s, 3H). MS: 408 (MH⁺).

Ejemplo 102: 3-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

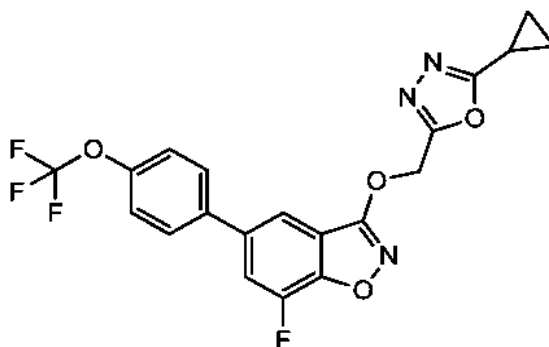
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). MS: 391 (MH⁺).

15 Ejemplo 103: 2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetonitrilo

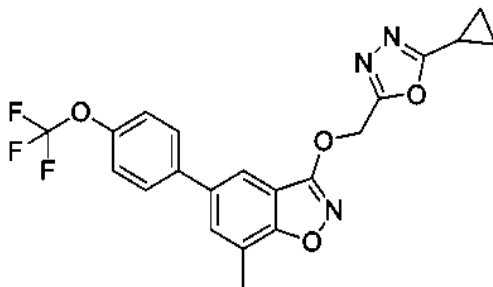
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 5,50 (s, 2H). MS: 335 (MH⁺).

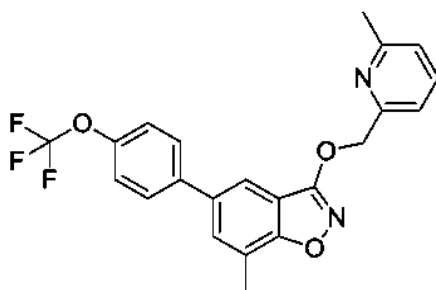
Ejemplo 104: 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-7-fluoro-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

25

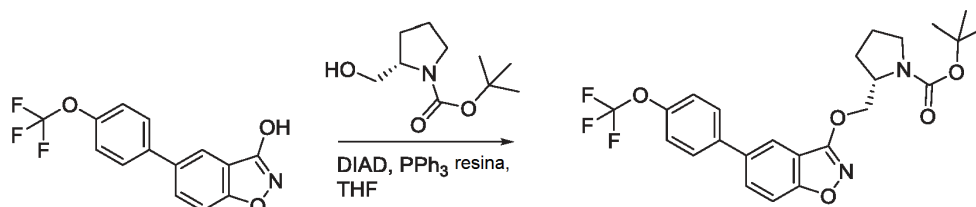
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (dd, *J* = 12,3, 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 2,28 (tt, *J* = 8,7, 4,9 Hz, 1H), 1,20 - 1,09 (m, 2H), 1,08 - 0,97 (m, 2H). MS: 436 (MH⁺).

Ejemplo 105: 3-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-7-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 - 7,80 (m, 4H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 1,19 - 1,11 (m, 2H), 1,04 - 0,98 (m, 2H). m/z: 432 (MH⁺)

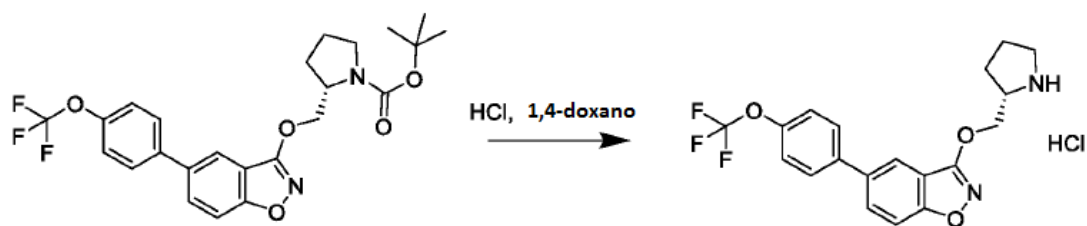
Ejemplo 106: 7-metil-3-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 - 7,83 (m, 3H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). m/z: 415 (MH⁺)

15 Ejemplo 107: (S)-2-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidina-1- carboxilato de terc-butilo

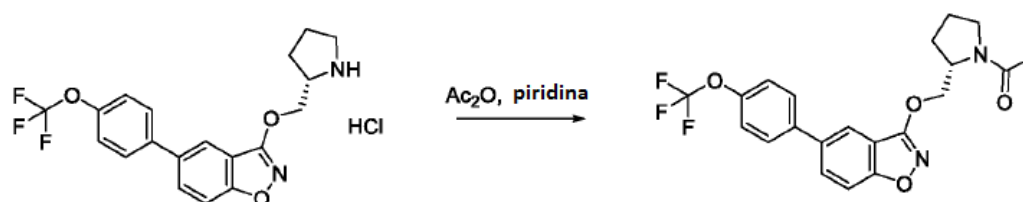
20 Se añadió una solución al 40 % de diisopropilazodicarboxilato en tolueno (0,27ml, 0,5 1mmol) en agitación a una solución de 5 - (4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-ol (100 mg, 0,34mmol), trifenilfosfina en resina (3 mmol/g) (330 mg, 1 mmol) y 1-metilimidazol-4-ilmetanol (60 mg, 0,51 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó en 12 g de gel de sílice con 0-60 % de acetato de etilo en hexano y dieron el compuesto del título (104 mg, 0,22 mmol).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,72 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,51 - 4,40 (m, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,09 - 1,93 (m, 3H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). MS: 479 (MH⁺).

Ejemplo 108: (S)-3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 El ejemplo 107 (95 mg, 0,20 mmol) se disolvió en 2 ml de solución de HCl 4N en 1,4 dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió éter dietílico y el precipitado formado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, dando el compuesto del título (76 mg, 0,18 mmol) como la sal HCl.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (a, 1H), 9,35 (a, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 2H), 4,71 (dd, J = 11,2, 3,8 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,2, 7,8 Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,32 - 3,16 (m, 2H), 2,21 - 1,75 (m, 4H). MS: 379 (MH⁺).

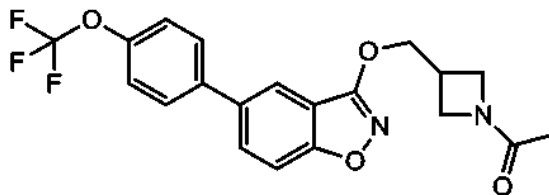
Ejemplo 109: (S)-1-(2-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona

15

Ejemplo 108 (65 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 2 ml de piridina anhidra. Se añadió anhídrido acético (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó en 12 g de gel de sílice con 0-60 % de acetato de etilo en hexano y dieron el compuesto del título (54mg, 0,13mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,54 - 4,30 (m, 3H), 3,59 - 3,38 (m, 2H), 2,14 - 1,83 (m, 7H). MS: 421 (MH⁺).

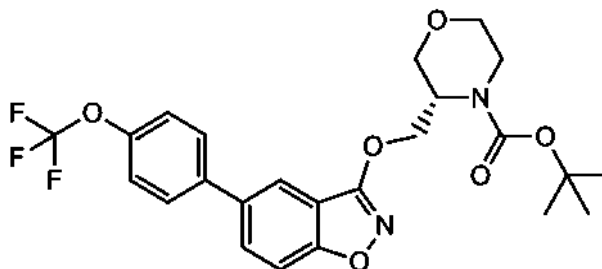
20

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando la misma vía:

25 Ejemplo 110: 1-(3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)azetidín-1-il)etan-1-ona

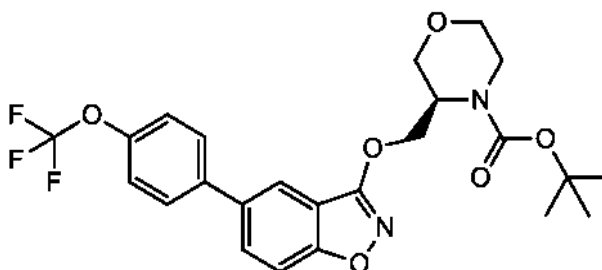
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 4,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 2H), 3,72 (dd, J = 9,6, 5,5 Hz, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 1,74 (s, 3H). MS: 407 (MH⁺).

Ejemplo 111: (S)-3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4- carboxilato de terc-butilo



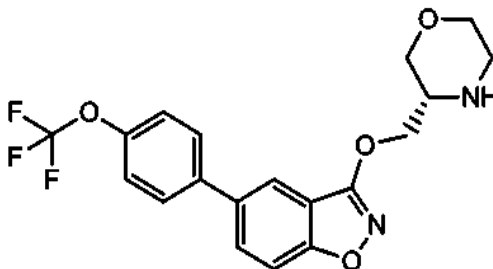
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 - 7,86 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,76-4,33 (m, 3H), 3,98-2,96 (m, 6H), 1,20 (s, 9H). MS: 495 (MH⁺).

10 **Ejemplo 112: (R)-3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4- carboxilato de terc-butilo**



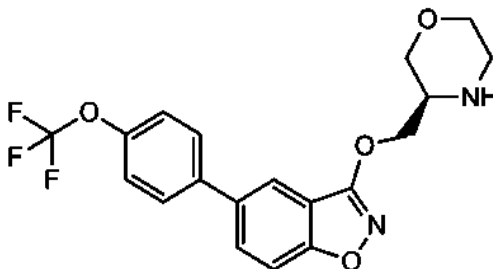
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 - 7,88 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,75 - 4,32 (m, 3H), 3,97 - 3,02 (m, 6H), 1,20 (s, 9H). MS: 495 (MH⁺).

Ejemplo 113: (S)-3-(morfolin-3-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

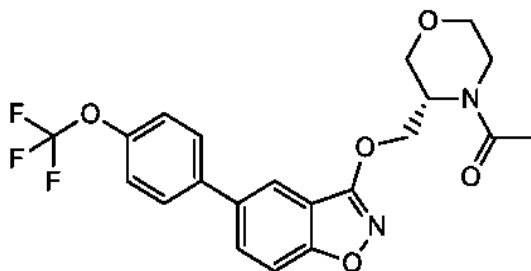


20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (a, 2H), 8,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,72 - 4,57 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 12,1, 3,0 Hz, 1H), 3,93 (dt, *J* = 12,4, 3,1 Hz, 1H), 3,87: 3,70 (m, 3H), 3,46 - 3,26 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 1H). MS: 395 (MH⁺).

25 **Ejemplo 114: (R)-3-(morfolin-3-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol**



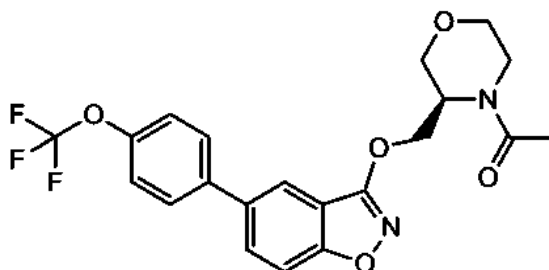
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 2H), 8,18 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,71 - 4,56 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 3,98 - 3,70 (m, 4H), 3,41 - 3,27 (m, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 1H). MS: 395 (MH⁺).

Ejemplo 115: (S)-1-(3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)morfolino)etan-1-ona

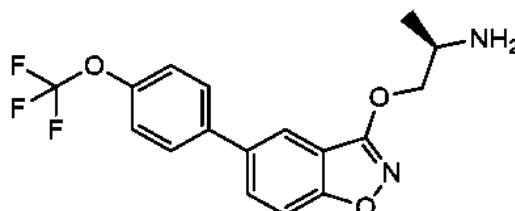
5 Mezcla de isómeros de amida en RMN. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 - 7,79 (m, 4H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 4,85 - 4,26 (m, 3H), 4,15 - 3,75 (m, 3H), 3,64 - 2,85 (m, 3H), [2,10 (s), 1,98 (s, 3H)]. MS: 437 (MH^+).

Ejemplo 116: (R)-1-(3-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)metil)morfolino)etan-1-ona

10

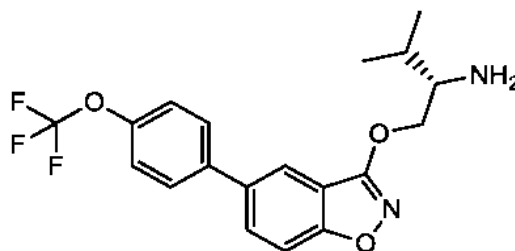


15 Mezcla de isómeros de amida en RMN. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 - 7,79 (m, 4H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 4,85 - 4,27 (m, 3H), 4,15 - 3,77 (m, 3H), 3,64 - 2,84 (m, 3H), [2,10 (s), 1,98 (s, 3H)]. MS: 437 (MH^+).

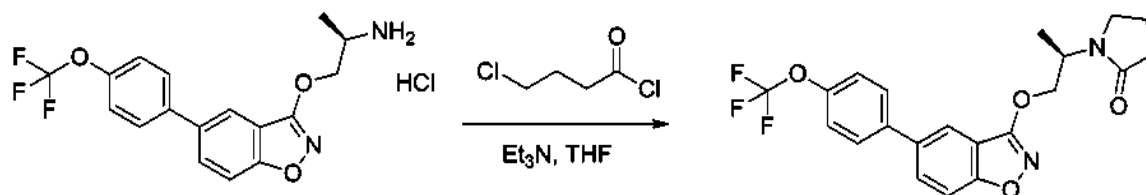
Ejemplo 117: (R)-1-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)propan-2-amina

20

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (a, 3H), 8,11 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 4,57 (dd, $J = 10,8, 3,8$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 10,8, 7,0$ Hz, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS: 353 (MH^+).

Ejemplo 118: (S)-3-metil-1-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)butan-2-amina

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (a, 3H), 8,16 - 8,10 (m, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,66 (dd, $J = 11,2, 3,4$ Hz, 1H), 4,53 (dd, $J = 11,2, 6,7$ Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 2,14 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS: 381 (MH^+).

Ejemplo 119: (R)-1-(1-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)propan-2-il)pirrolidin-2-ona

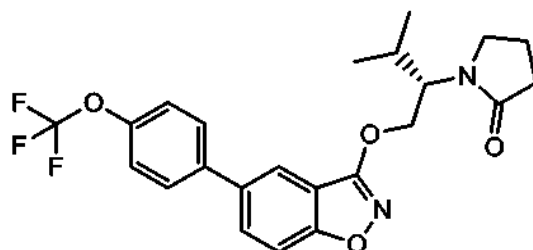
5 El ejemplo 117 (23 mg, 0,059 mmol) se disolvió en 2 ml de THF. Se añadieron trietilamina (0,041 ml, 0,29 mmol) y después cloruro de 4-clorobutirilo (11 mg, 0,077 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se evaporó. El residuo se disolvió en 5 ml de THF. Se añadió NaH al 60 % en aceite (50 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió con 5 ml de agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se evaporó y se purificó en 12 g gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo en hexano para producir el compuesto del título (25 mg, 0,048 mmol).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,56 - 4,39 (m, 3H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS: 421 (MH⁺).

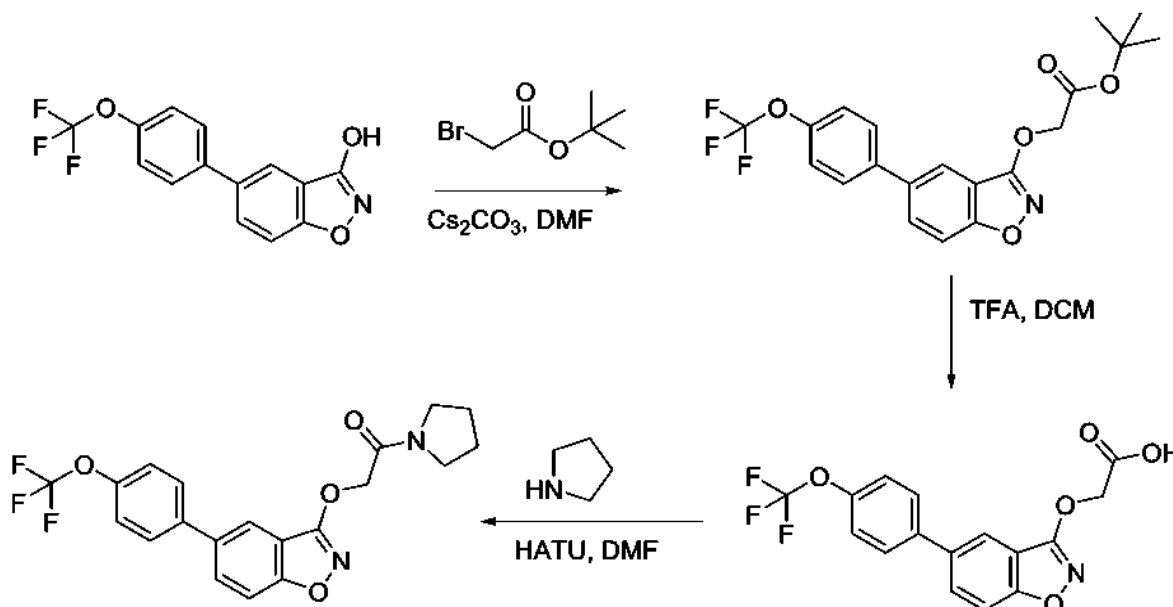
El siguiente compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento:

Ejemplo 120: (S)-1-(3-metil-1-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)butan-2-il)pirrolidin-2-ona

20



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 4,65 - 4,52 (m, 2H), 4,05 (ddd, *J* = 10,4, 7,3, 4,3 Hz, 1H), 3,45 - 3,31 (m, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). MS: 449 (MH⁺).

Ejemplo 121: 1-(pirrolidin-1-il)-2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etan-1-ona

30

5 Etapa 1: se combinaron 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-ol (500 mg, 1,69 mmol), 2-bromoacetato de terc-butilo (500 mg, 2,56 mmol) y carbonato de cesio (1,65 g) en 5 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con 80 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación cromatográfica ultrarrápida en 12 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo en hexano dio 2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (285 mg, 0,70 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 1,42 (s, 9H). MS: 410 (MH⁺).

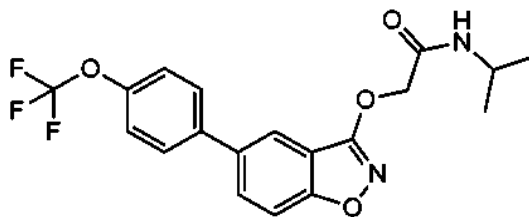
10 Etapa 2: se disolvió 2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (285 mg, 0,70 mmol) en 5 ml de diclorometano. Se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se cristalizó en acetato de etilo / hexano para dar ácido 2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acético (160 mg, 0,453 mmol).

15 Etapa 3: se disolvió ácido 2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acético (50 mg, 0,142 mmol) en 3 ml de DMF. Se añadió pirrolidina (30 mg, 0,425 mmol), seguido de la adición de HATU (81 mg, 0,212 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con 60 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se evaporó. El producto se purificó en 12 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo en hexano, seguido de recristalización en acetonitrilo/agua, para dar el compuesto del título (30 mg, 0,073 mmol).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,91 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,78 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H). MS: 407 (MH⁺).

25 El siguiente compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento:

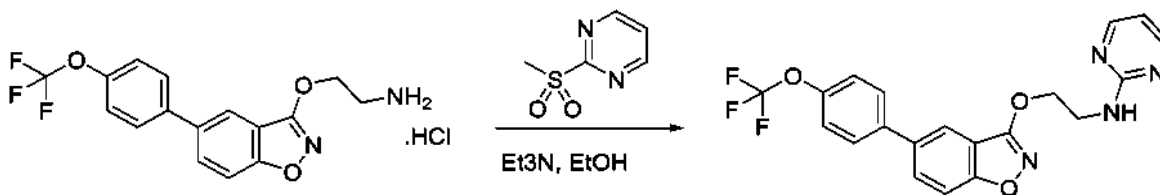
Ejemplo 122: N-isopropil-2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetamida



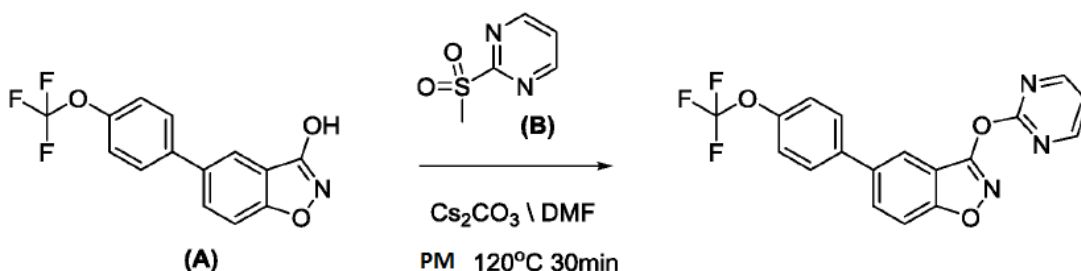
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 - 8,02 (m, 2H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). MS: 395 (MH⁺).

Ejemplo 123: N-(2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo [d] isoxazol-3-il)oxi)etil)pirimidin-2-amina

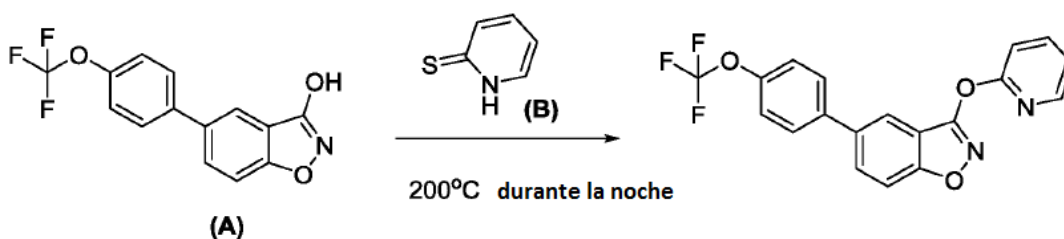
35



40 Se disolvieron clorhidrato de 2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)etanamina (57 mg, 0,152 mmol) y 2-(metilsulfonyl)pirimidina (96 mg, 0,608 mmol) en 2 ml de etanol en un vial de microondas. Se añadió trietilamina (0,1 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C durante una hora en el microondas. Todos los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó en 12 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (40 mg, 0,096 mmol). MS: 417 (MH⁺).

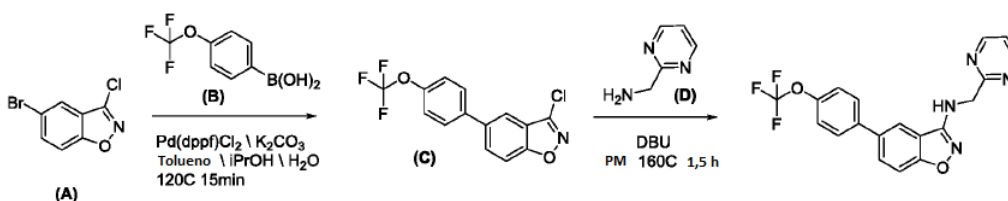
Ejemplo 124: 3-(pirimidin-2-iloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

- 5 Se añadieron los compuestos A (0,100 g, 0,34 mmol) y B (0,268 g, 1,69 mmol) a un tubo de microondas de 0,2-5 ml. Se añadió DMF (3 ml). La mezcla se agitó y se sometió a microondas a 120 °C durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC. Las fracciones de la HPLC se combinaron, se añadió K₂CO₃ (0,5 g), se extrajeron con EtOAc. Se concentró la solución orgánica. El material resultante se filtró a través de una columna corta de gel de sílice con 1 % de MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (6,4 mg, 5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,45 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H). m/z: 374 (MH⁺)
- 10

Ejemplo 125: 3-(piridin-2-iloxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

- 15 Se mezclaron los compuestos A (0,133 g, 0,45 mmol) y B (0,05 g, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 200 °C durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC, se combinaron las fracciones, se añadió K₂CO₃ (0,5 g), se extrajo con EtOAc, se concentró y después se purificó mediante TLC preparativa (Fr = 0,14 en 20 % de DCM / hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,3 mg, 3 %).
- 20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 - 8,61 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 3H). m/z: 373 (MH⁺).

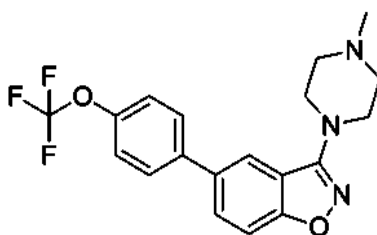
25 Ejemplo 126: N-(pirimidin-2-ilmetil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina

- 30 Se mezclaron A (3,13 g, 13,5 mmol), B (2,77 g, 13,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,00 g, 1,35 mmol), carbonato potásico (5,58 g, 40,4 mmol). Se añadieron tolueno (30 ml), 2-isopropanol (15 ml), agua (20 ml). La mezcla resultante se agitó bajo la protección de N₂ a 120 °C durante 15 minutos, la reacción se completó. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (F_r=0,16 con 2 % de EtOAc en Hexano) para proporcionar el producto objetivo C (2,44 g, 58 %).

Se añadieron C (0,050 g, 0,159 mmol), D (0,25 g, 2,0 mmol) y DBU (0,12 g) en un tubo de microondas de 0,2-0,5 ml. La mezcla se sometió a microondas a 160 °C durante 1,5 horas. Se añadió agua con agitación hasta que se formaron precipitados, se filtraron, se lavaron con agua. Los precipitados resultantes se purificaron por TLC preparativa con 0,5 % de MeOH en EtOAc, después mediante HPLC. Las fracciones de la HPLC se combinaron, se añadió K₂CO₃ (0,5 g), se extrajeron con EtOAc. La solución orgánica de la extracción se concentró. El material resultante se filtró a través de una columna corta de gel de sílice con 1 % de MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (5,8 mg, 9,4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (dd, J = 4,9, 0,9 Hz, 2H), 8,36 - 8,31 (m, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,70 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 6,1 Hz, 2H). m/z: 387 (MH⁺)

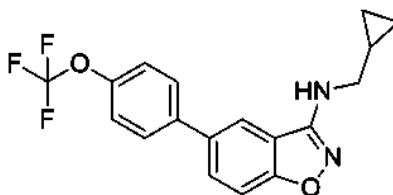
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo procedimiento:

Ejemplo 127: 3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol



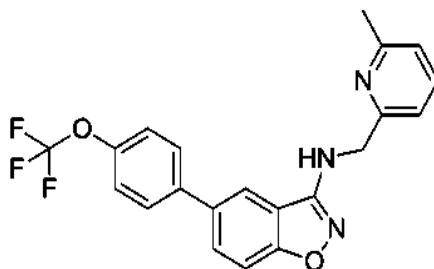
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 - 8,08 (m, 1H), 7,92 - 7,79 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,54-3,45 (m, 4H), 2,53-2,47 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). m/z: 378 (MH⁺)

Ejemplo 128: N-(ciclopropilmetil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina



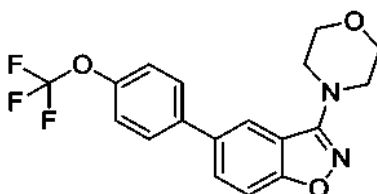
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,82 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,01 - 0,82 (m, 1H), 0,32 - 0,19 (m, 2H), 0,08 - -0,01 (m, 2H). m/z: 349 (MH⁺)

Ejemplo 129: N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H). m/z: 400 (MH⁺)

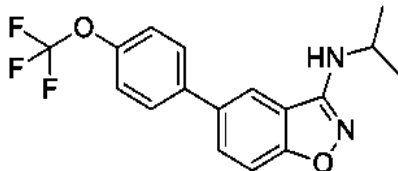
Ejemplo 130: 3-morfolino-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 3,85 - 3,72 (m, 4H), 3,57 - 3,43 (m, 4H). m/z: 365 (MH⁺).

Ejemplo 131: N-isopropil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina

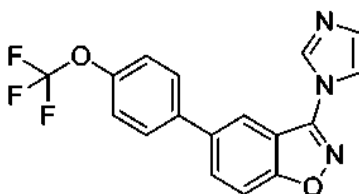
5



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 6,80 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,86 - 3,62 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 6H). m/z: 337 (MH⁺).

10

Ejemplo 132: 3-(1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

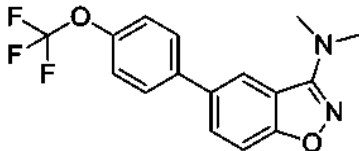


15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,73 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 3H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H). m/z: 346 (MH⁺).

Ejemplo 133: N,N-dimetil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina

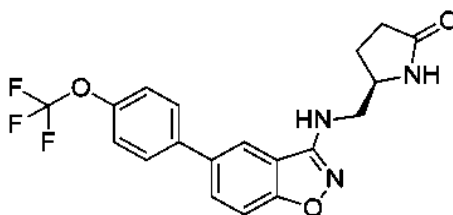
20



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,14 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 3,16 (s, 6H). m/z: 323 (MH⁺).

25

Ejemplo 134: (R)-5-(((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona

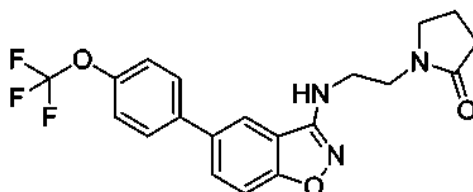


30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 - 8,14 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,86 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 3,40 - 3,21 (m, 2H), 2,28 - 2,03 (m, 3H), 1,89 - 1,72 (m, 1H). m/z: 392 (MH⁺).

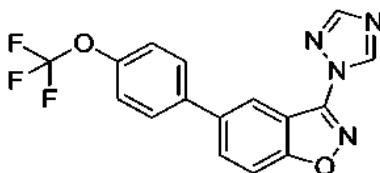
Ejemplo 135: 1-(2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)amino)etil)pirrolidin-2-ona

35



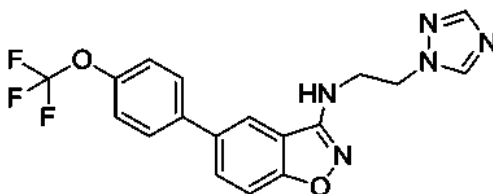
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,51 - 3,35 (m, 6H), 2,17 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,89 (tt, $J = 7,8, 6,6$ Hz, 2H). m/z : 406 (MH^+).

5 **Ejemplo 136: 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol**



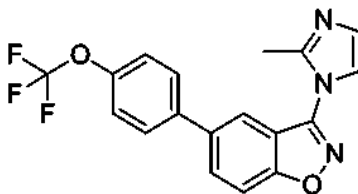
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 2H). m/z : 347 (MH^+).

Ejemplo 137: N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina



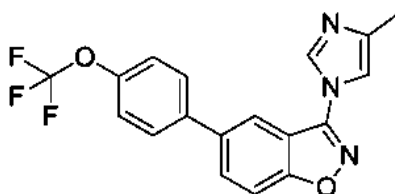
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,22 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,70 (c, $J = 5,9$ Hz, 2H). m/z : 390 (MH^+).

20 **Ejemplo 138: 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol**



25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 - 8,08 (m, 2H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,53 (s, 3H). m/z : 360 (MH^+).

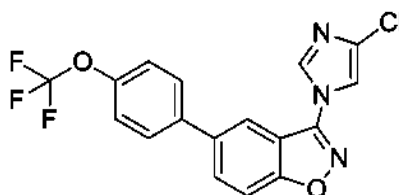
Ejemplo 139: 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol



30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,43 - 8,38 (m, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 3H), 7,77 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 2,23 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H). m/z : 360 (MH^+).

Ejemplo 140: 3-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

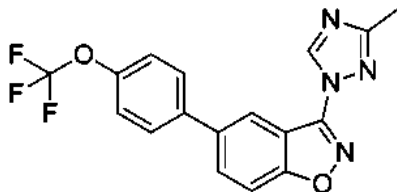
35



RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 3H), 7,54 - 7,45 (m, 2H). m/z: 380 (MH^+).

Ejemplo 141: 3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

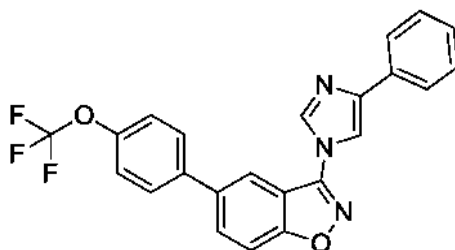
5



RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,43 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,9, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 2,47 (s, 3H). m/z: 361 (MH^+).

10

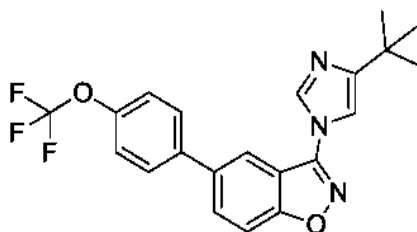
Ejemplo 142: 3-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol



15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,78 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 5H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 1H). m/z: 422 (MH^+).

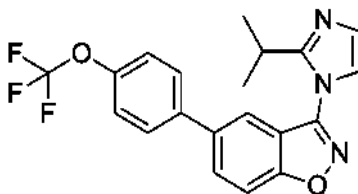
Ejemplo 143: 3-(4-(terc-butil)-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

20

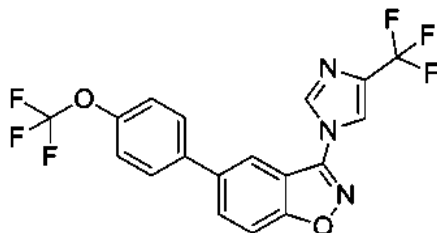


25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,43 - 8,39 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 3H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 1,30 (s, 9H). m/z: 402 (MH^+).

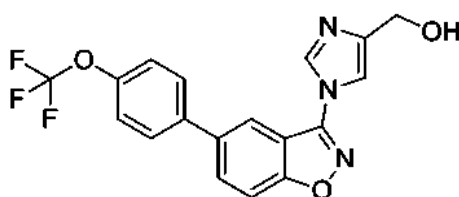
Ejemplo 144: 3-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol



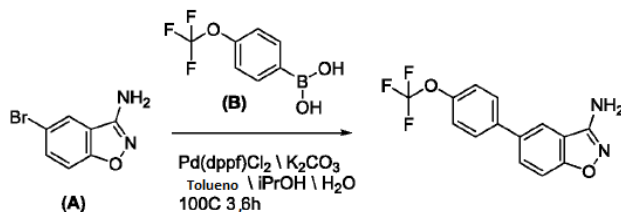
30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,11 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,37 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H). m/z: 388 (MH^+).

Ejemplo 145: 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzo [d] isoxazol

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (dd, J = 1,4, 0,8 Hz, 1H), 8,79 - 8,74 (m, 1H), 8,45 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 2H). m/z: 414 (MH⁺).

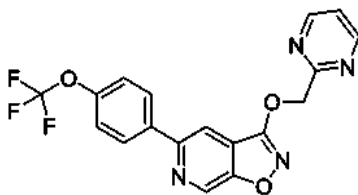
Ejemplo 146: (1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)metanol

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 3H), 7,84 (c, J = 1,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 5,10 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 5,7, 1,0 Hz, 2H). m/z: 376 (MH⁺).

Ejemplo 147: 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina

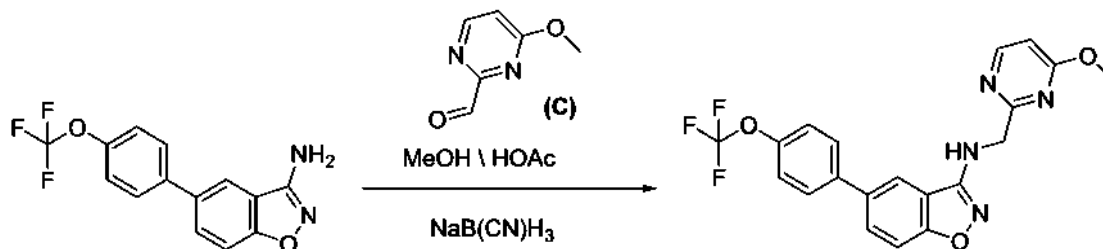
20 Se mezclaron A (0,575 g, 2,70 mmol), B (0,834 g, 4,05 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,200 g, 0,27 mmol), carbonato potásico (0,746 g, 5,40 mmol). Se añadieron tolueno (4 ml), 2-isopropanol (2 ml), agua (4 ml). A continuación, se cerró herméticamente el vial, se agitó a 100 °C durante 3,6 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se concentró y se purificó mediante columna en gel de sílice (Fr=0,13 en 20 % de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,523 g, 66 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 - 8,12 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 6,45 (s, 2H). m/z: 295 (MH⁺).

Ejemplo 148: 3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazolo[5,4-c]piridina

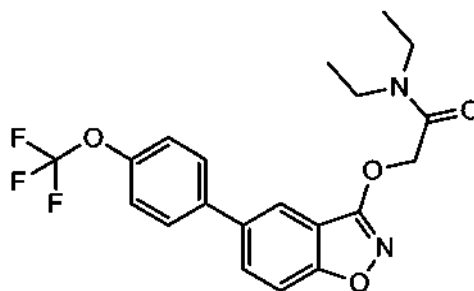
El ejemplo 148 se preparó usando a procedimiento sintético similar al del Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 5,73 (s, 2H). MS: 389 (MH⁺).

Ejemplo 149: N-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina

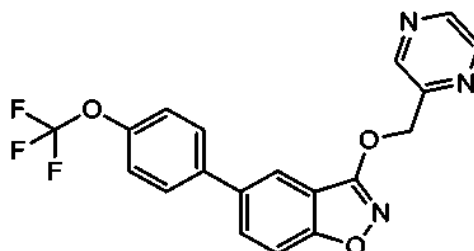
5 Se mezclaron el ejemplo 147 (0,1 g, 0,34 mmol), C (0,047 g, 0,34 mmol) en MeOH (2 ml), se añadieron dos gotas de HOAc. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 días. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,180 g, 2,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con NaHCO₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se concentró y se purificó con HPLC. El producto resultante en forma de sal de TFA se desaló con extracción en K₂CO₃/EtOAc para proporcionar compuesto parental como compuesto del título (0,0357 g, 25 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,59 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 6,82 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H). m/z: 417 (MH⁺).

Ejemplo 150: N,N-dietil-2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetamida

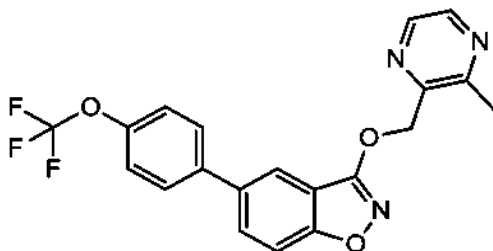
20 El ejemplo 150 se preparó usando a procedimiento sintético similar al del Ejemplo 121 usando los materiales de partida apropiados.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS: 409 (MH⁺).

Ejemplo 151: 3-(pirazin-2-ilmetoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

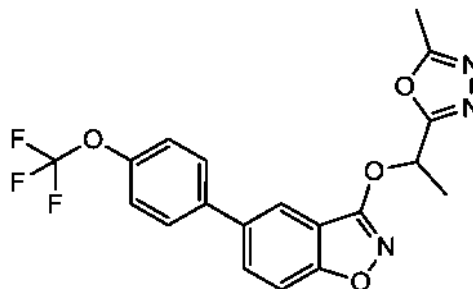
30 El ejemplo 151 se preparó usando a procedimiento sintético similar al del Ejemplo 43 usando los materiales de partida apropiados.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,73 - 8,65 (m, 2H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 5,65 (s, 2H). MS: 388 (MH⁺).

Ejemplo 152: 3-((3-metilpirazin-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

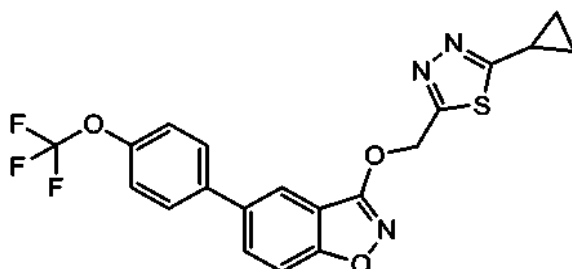
5 El ejemplo 152 se preparó usando a procedimiento sintético similar al del Ejemplo 43 usando los materiales de partida apropiados.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,67 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). MS: 402 (MH⁺).

Ejemplo 153: 3-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

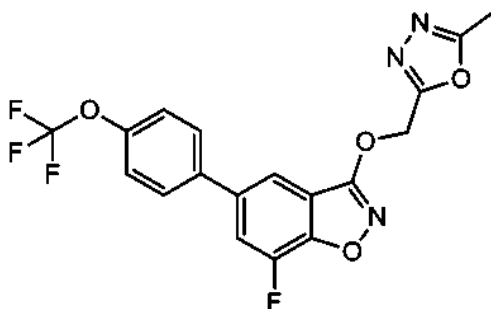
15 El ejemplo 153 se preparó usando a procedimiento sintético similar al del Ejemplo 43 usando los materiales de partida apropiados.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,25 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS: 406 (MH⁺).

Ejemplo 154: 3-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

25 El ejemplo 154 se preparó usando a procedimiento sintético similar al del Ejemplo 92 usando los materiales de partida apropiados.

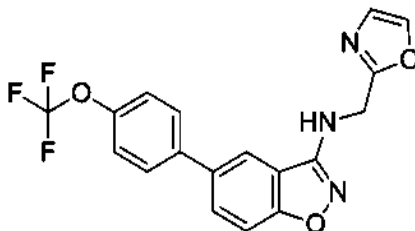
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,88 (s, 2H), 2,55 (tt, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 1,28 - 1,15 (m, 2H), 1,07 - 0,98 (m, 2H). MS: 434 (MH⁺).

Ejemplo 155: 7-fluoro-3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol

5 El ejemplo 155 se preparó usando a procedimiento sintético similar al del Ejemplo 92 usando los materiales de partida apropiados.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03 (dd, *J* = 12,3, 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 3H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 2,54 (s, 3H). MS: 410 (MH⁺).

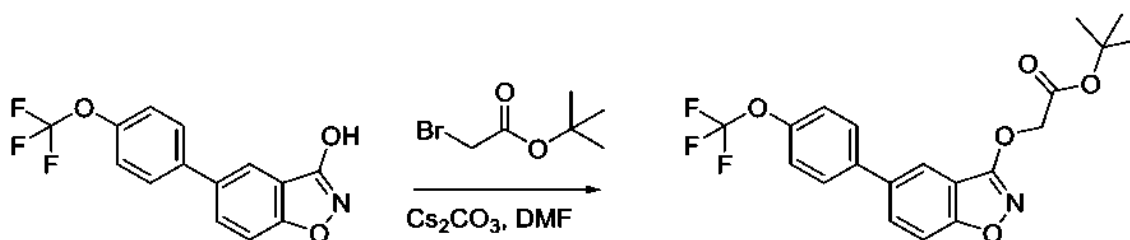
10

Ejemplo 156: N-(oxazol-2-ilmetil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina

15 El ejemplo 156 se preparó usando a procedimiento sintético similar al del Ejemplo 149 usando los materiales de partida apropiados.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H). m/z: 376 (MH⁺).

20

Ejemplo 157: 2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

[03

25

Se combinaron 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-ol (500 mg, 1,69 mmol), 2-bromoacetato de terc-butilo (500 mg, 2,56 mmol) y carbonato de cesio (1,65 g) en 5 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con 80 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación cromatográfica ultrarrápida en 12 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo en hexano dio 2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (28 5mg, 0,70 mmol).

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 1,42 (s, 9H). MS: 410 (MH⁺).

Ejemplo 158

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

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

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsulas de gelatina dura.

5 **Ejemplo 159**

Se prepara un comprimido de fórmula I usando los ingredientes siguientes:

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

10 Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.

Ejemplo 160

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

15

Ingrediente	% en peso
Principio activo	5
Lactosa	95

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

Ejemplo 161

20

Los comprimidos, cada uno con 30 mg de ingrediente activo, se preparan de la siguiente manera:

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

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

30

Ejemplo 162

Los supositorios, cada uno con 25 mg de ingrediente activo, se preparan del siguiente modo:

35

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

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

5 Ejemplo 163

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

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	50,0 mg
Goma xantana	4,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica (11 %) Celulosa microcristalina (89 %)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 g
Benzoato sódico	10,0 mg
Sabor y Color	c.v.
Agua purificada hasta	5,0 ml

- 10 El principio activo, sacarosa y goma xantana se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla N.º 10 de Estados Unidos y después se mezclan con una solución fabricada previamente de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica en agua. El benzoato sódico, el sabor y el color se diluyen con parte del agua y se añaden con agitación. Después se añade una cantidad suficiente de agua para producir el volumen requerido.

15 Ejemplo 164

Una formulación subcutánea se puede preparar del siguiente modo:

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	5,0 mg
Aceite de maíz	10 ml

20 Ejemplo 165

Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

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

25 Ejemplo 166

Se prepara una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	gramos
Principio activo	0,2-10
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Aceite mineral	5,0
Vaselina	0,10
Metilparaben	0,15
Propilparaben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. hasta 100

- 30 Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan a 60 °C con agitación. A continuación se añade una cantidad suficiente de agua a 60 °C con agitación enérgica para emulsionar los ingredientes, y después se añade agua c.s. 100 g.

Ejemplo 167

Composición de liberación sostenida

Ingrediente	% Intervalo 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

5

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

10

15

Los comprimidos resultantes pueden recubrirse con un agente formador de película opcional, para fines de identificación, de enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad de deglución. El agente formador de película estará normalmente presente en una cantidad que oscila entre 2 % y 4 % del peso del comprimido. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros catiónicos de metacrilato (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de butilo-Eudragit® E-Röhm. Pharma). Estos agentes formadores de película pueden contener, opcionalmente, colorantes, plastificantes y otros ingredientes suplementarios.

20

25

Las pastillas comprimidas tienen, preferiblemente, una dureza suficiente para soportar una compresión de 8 Kp. El tamaño del comprimido dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en el comprimido. Los comprimidos incluirán de 5 mg a 1 g de compuesto. En ciertas realizaciones, los comprimidos incluirán 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 600 mg o 750 mg de compuesto.

30

Con el fin de influir en la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el cual el compuesto que contiene polvo se mezcla en húmedo. Preferiblemente, el tiempo de mezcla en polvo total, es decir, el tiempo durante el cual el polvo está expuesto a la solución de hidróxido sódico, oscilará entre 1 y 10 minutos y, preferiblemente, entre 2 y 5 minutos. Después de la granulación, las partículas se retiran del granulador y se colocan en un secador de lecho fluido para secar a 60 °C.

Ejemplo 168

35

Las pruebas de actividad se llevan a cabo en los Ejemplos siguientes utilizando los métodos descritos en el presente documento y los bien conocidos en la técnica.

Ensayos de detección de la corriente de sodio cardíaca:

40

Los ensayos de corriente de sodio cardíaca tardía (I_{Na} tardía) y de corriente máxima de sodio (I_{Na} máxima) se realizan en una plataforma de electrofisiología automatizada, QPatch 16X o QPatch HT (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca) usando la técnica de fijación de membranas para medir corrientes a través de la membrana celular. El ensayo utiliza una línea celular HEK293 (de riñón embrionario humano) que expresa de forma heteróloga el canal de sodio cardíaco humano de tipo salvaje, $hNa_v1.5$, adquirido en Millipore (Billerica, MA). No se coexpresó ninguna subunidad beta con la subunidad alfa del canal de Na. Las células se mantienen con procedimientos estándar de cultivo tisular y se mantiene una expresión estable del canal con 400 µg/ml de geneticina en el medio de cultivo. Los experimentos se llevan a cabo a 23-25 °C.

45

50

Tanto para los ensayos de I_{Na} tardía como para los ensayos de I_{Na} máxima, la compensación de la resistencia en serie se fija en 100 % y la compensación de resistencia en serie y de célula completa se realiza automáticamente. Las corrientes se digitalizan a 25 kHz y se someten a un filtro de pase bajo a 5 kHz y se almacenan en la base de datos de Sophion Bioscience Oracle (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza utilizando el software de análisis QPatch Assay y los datos se compilan en Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.).

55

Las reservas del compuesto se fabrican rutinariamente Gilead Sample Bank en viales de vidrio hasta 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se preparan en

etanol al 100 %. Las reservas se someten a ultrasonidos según sea necesario. La solución extracelular para la detección de la I_{Na} tardía está compuesta por: NaCl 140 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM y dextrosa 10 mM con pH ajustado a 7,35 usando NaOH. La solución intracelular contiene: CsF 105 mM, CsCl 20 mM, 10NaF, EGTA 2 mM, HEPES 10 mM y dextrosa 10 mM con pH ajustado a 7,35 con CsOH. Los compuestos se diluyen en solución extracelular usando un MicroLab Nimbus (Hamilton Robotics, Reno, NV) a entre 0,3 y 3 μ M en viales de vidrio y se transfieren a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células. La solución extracelular de Na 0 mM (0Na-ECF) utilizada al final de cada experimento para los ensayos de I_{Na} tardía y de I_{Na} máxima para medir la corriente basal contiene: 140 Colina-Cl; KCl 4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM; $MgCl_2$ 1 mM; HEPES 10 mM y dextrosa 10 mM con pH ajustado a 7,35 con CsOH.

10 **Ensayo de detección de I_{Na} tardía:**

Para el ensayo de la I_{Na} tardía, los canales de sodio se activan cada 10 segundos (0,1 Hz) mediante la despolarización de la membrana celular a -20 mV durante 250 milisegundos (ms) desde un potencial de retención de -120 mV.

Se analizaron los compuestos para determinar su actividad en el bloqueo de la corriente de sodio tardía. La I_{Na} tardía se generó mediante la adición de teflutrina 10 μ M (piretroide) a la solución extracelular. Para los fines de detección, la I_{Na} tardía se define como la corriente media entre 240 ms y 265 ms durante la etapa de voltaje a -20 mV. Después de establecer la configuración de registro de células completas, El activador de I_{Na} tardía se añade a cada pocillo 4 veces durante un periodo de 15 minutos, de modo que el componente tardío de la corriente de Na alcanza un valor estable. A continuación se añadieron los compuestos (normalmente a 0,3 o 1 μ M), en presencia del activador de la I_{Na} tardía, con 3 adiciones en el transcurso de 5 minutos. Las mediciones se realizaron al final de la exposición a la adición del tercer compuesto y los valores se normalizaron al nivel actual cuando todo el Na^+ se eliminó de la solución extracelular después de dos adiciones de ONa-ECF.

Los resultados se indican como el porcentaje de bloqueo de la I_{Na} tardía y los resultados se analizaron incorporando corrección de reducción para la I_{Na} tardía.

30 **Ensayo de detección de I_{Na} máxima:**

Se evaluaron los compuestos para determinar su efecto sobre la $Na_v1.5$ I_{Na} máxima. Se contempla que los compuestos de fórmula I evitan un bloqueo significativo de la I_{Na} máxima. Dado que la I_{Na} máxima en las células en el presente documento puede ser muy grande, introduciendo artefactos en el registro, la concentración de Na^+ en el baño se puede reducir a 40 mM mediante reemplazo isosmótico de Na^+ con colina (véase más adelante).

El bloqueo tónico (TB) de la I_{Na} máxima se midió usando una etapa de voltaje a -20mV desde un potencial de retención de -100mV a una frecuencia de estimulación baja de 0,1 Hz. El bloqueo de la corriente I_{Na} máxima dependiente del uso se mide durante el número de pulsos 50 del tren de pulsos (-20 mV, 20 ms, 50 impulsos, 3Hz) desde un potencial de retención de -100 mV.

El bloqueo de la I_{Na} máxima cardíaca mediante compuestos de esta divulgación normalmente se incrementa aumentando la frecuencia de estimulación de 0,1 a 3 Hz (frecuencias observadas en el corazón normal o durante taquicardia).

La solución extracelular para la detección de la I_{Na} máxima está compuesta por: NaCl 40 mM, Colina-Cl 100 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM HEPES 10 mM y dextrosa 10 mM con pH ajustado a 7,35 usando NaOH. La solución intracelular utilizada para el ensayo de I_{Na} máxima es la misma que se indica para el ensayo de I_{Na} tardía (véase anteriormente).

Después de establecer la configuración de registro de células completas, se estimularon los canales para que se abrieran con frecuencias bajas (0,1 Hz) a fin de que el registro se puede supervisar y se pueda evaluar la extensión de la estabilización del registro.

A continuación se aplica el compuesto de ensayo a 1 o 3 μ M y se añadió 2 veces a intervalos de 60 segundos. Después de la adición del segundo compuesto, se impuso un periodo de espera de 200 segundos para permitir el equilibrio. Se realizaron protocolos de tensión para TB y UDB en ausencia y presencia del compuesto y se calculan TB y UDB con respecto a la condición de libre de compuesto. Se analizaron TB y UDB mediante la incorporación de la corrección de reducción para la I_{Na} máxima.

Los compuestos se analizaron usando los métodos de ensayo descritos anteriormente. Los datos proporcionados en la Tabla 1 (en porcentaje de inhibición) se obtuvieron analizando los compuestos enumerados a una concentración de 1 μ M y 0,3 μ M en los ensayos de I_{Na} tardía y I_{Na} máxima (y otras concentraciones según sea necesario).

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

N.º de ejemplo	I _{Na} tardía 1 uM	I _{Na} tardía 0,3 uM	TB máxima 3 uM	UDB máxima 3 Hz 3 uM	Nav1.1 UDB 25 Hz 10 uM	Nav1.2 UDB 25 Hz 10 uM
1	66,2	55,0			5,5	10,2
2	54,6		66,1	27,9		
3	52,6		23,2	11,8	<5	<5
4	62,9	29,7	38,0	17,9	14,2	13,9
5	54,5	38,2	18,0	<5	<5	<5
6	51,1		29,8	12,6	<5	<5
7	47,5		16,3	<5	<5	<5
8	52,6		13,1	<5	<5	<5
9	58,9	36,4	41,3	10,3	<5	<5
10	41,0		16,4	5,7	<5	<5
11	30,0					
13	35,1		10,7	<5	30,8	5,6
14	46,7		23,8	6,4	34,5	9,6
15	32,2		14,3	<5	<5	<5
16	54,2		35,8	<5	27,3	18,0
17	45,9		28,9	<5	5,9	<5
18	38,2		27,7	5,2	<5	<5
19	27,5					
20	28,8					
21	48,8		13,0	<5	<5	<5
22	55,9	17,7	10,2	<5	28,1	40,0
23	45,3		<5	<5	<5	9,9
24	36,0		10,0	<5	<5	<5
25	41,3		12,0	<5	<5	<5
26	49,6		27,8	<5	58,6	<5
27	35,1		20,8	<5	<5	<5
28	54,4	26,7	21,6	<5	<5	<5
29	46,4		8,1	<5	<5	<5
30	42,5		15,2	<5	<5	<5
31	43,9		18,5	<5	<5	<5
32	28,8					
33	35,5		20,9	5,1	<5	5,5
34	21,0					
35	33,6		17,4	<5	<5	<5
42	57,3	17,5	27,6	<5	<5	<5
43	27,1					

ES 2 672 476 T3

44	48,2		29,9	10,4	21,1	25,4
45	43,6		16,8	15,1	63,8	42,8
46	36,8		23,7	13,9	78,4	
47	60,2	20,0	21,7	8,5	55,5	31,5
48	51,2		9,1	5,7	52,8	54,2
49	39,6		16,9	<5	56,4	49,9
50	32,5		<5	<5	49,2	27,3
51	38,8		12,3	7,7	30,0	15,7
52	24,3					
53	57,0	31,1	43,4	<5	<5	<5
54	29,2					
55	59,9	45,4	15,1	5,13	79,8	
56	57,8	16,1	30,4	31,4	83,6	
57	57,3	17,0	22,1	37,11	82,5	
58	55,0	36,7	22,2	<5	43,5	14,5
59	60,4	43,7	19,0	<5	46,9	37,4
60	57,2	16,8	30,6	<5	27,0	<5
61	38,2		11,8	6,6	28,7	31,0
62	28,4					
63	44,1		39,0	13,3	77,6	68,0
64	30,7		10,1	<5	33,2	34,7
65	27,0					
66	21,9					
67	77,4	54,4	48,7	<5	5,26	<5
68	62,2	35,8	10,5	<5	<5	<5
69	29,6					
70	25,5					
71	81,5	41,7	61,1	44,4	93,8	89,6
72	57,4	14,0	17,7	10,8	78,1	75,4
73	66,2	20,4	41,9	<5	10,1	<5
74	60,9	15,7	23,5	<5	<5	<5
75	59,5	29,3	36,9	<5	34,2	27,1
76	55,2		49,9	<5	27,2	27,9
77	49,2		34,6	8,3	49,2	31,8
78	47,1		38,7	19,5	39,9	32,8
79	46,1		26,0	<5	36,8	34,0
80	35,6		17,3	13,7	19,8	17,5
81	33,7		23,5	<5	<5	21,8
82	28,1					

ES 2 672 476 T3

83	23,7					
84	23,6					
85	22,5					
86	21,9					
87	62,7	18,4	54,7	39,0	90,8	87,0
88	47,7		20,8	19,5	66,7	
89	33,2		5,7	<5	16,1	52,0
90	20,9					
91	53,0		33,0	<5	31,1	46,9
92	36,3		9,6	<5	<5	<5
93	45,1		14,9	<5	<5	<5
94	58,7	35,1	17,1	<5	<5	<5
95	51,7		6,4	<5	<5	<5
96	59,2	21,1	29,4	<5	29,4	5,7
97	39,0		26,5	<5	46,3	34,3
98	38,7		28,7	<5	15,9	<5
99	72,3	42,3	55,6	<5	30,0	50,5
100	61,9	31,7	23,5	<5	9,9	11,0
101	54,6		13,5	<5	<5	30,5
102	43,1		27,8	7,7	<5	20,6
103	38,9		18,8	<5	8,5	<5
104	38,6		23,6	19,8	53,1	57,0
105	53,7		9,4	27,8	75,7	70,9
106	28,3					
108	83,5	30,1	62,6	69,3	89,2	
109	65,7	25,3	14,5	<5	57,0	39,3
110	62,7	25,7	14,5	11,5	77,7	67,3
111	35,1		<5	7,3	50,4	47,3
113	79,9	43,9	54,3	37,3	88,4	91,2
114	61,2	22,5	43,4	33,3	87,1	87,0
115	56,7	23,5	19,8	18,3	76,4	70,8
116	48,3		28,9	15,0	70,4	62,3
117	78,1	39,4	79,3	60,8	80,9	88,4
118	66,1	22,5	88,8	56,1	89,4	90,4
119	51,2		36,1	6,4	56,3	52,3
120	58,2	35,8	35,2	6,6	68,9	74,4
121	77,7	39,0	79.	23,4	43,6	57,8
122	41,3		10,7	<5	<5	29,7
123	36,3		27,3	<5	<5	<5

ES 2 672 476 T3

124	53,7		49,9	<5	35,0	44,9
125	41,8				<5	
126	50,0		17,3	<5	<5	<5
127	37,4		23,7	25,1	82,8	76,5
128	42		17,3	<5	<5	<5
129	67,5	34,3			33,5	
130	38,3		9,2	<5	<5	<5
131	24,8					
132	40,5		20,6	5,1	<5	<5
133	45,8		38,8	5,2	22,1	29,2
134	21,1					
135	48,8	19,7	29,3	18,0	87,2	76,5
136	44,8		10,5	<5	<5	<5
137	47,2		43,9	17,4	82,6	86,0
138	29,8					
139	41,2		15,6	<5	8,8	26,1
140	37,6		8,5	<5	<5	<5
141	38,6		17,8	<5	31,5	19,9
142	44,0		15,6	13,9	59,0	65,0
143	60,3	35,9	39,8	11,2	66,6	57,1
144	55,7	25,9	46,9	<5	73,2	75,8
145	84,9	61,7	93,0	<5	81,4	75,8
146	48,4		28,8	25,5	87,3	75,8
147	45,4		26,0	3,0	32,0	20,4
148	37,3		17,9	<5	<5	<5
149	87,6	50,9	86,4	<5	50,0	44,4
150	68,2	49,4	58,5	9,3	62,8	51,0
151	70,1	50,7	43,3	<5	20,0	18,6
152	53,4	19,8	30,6	<5	11,4	13,8
153	67,6	51,3	57,6		73,1	53,7
154	39,2		7,68	<5	19,8	27,0
155	69,2	47,0	24,8	8,4	63,5	58,6
156	62,8	37,9	10,4	<5	26,5	10,6
157	36,9		15,6	<5	<5	<5
158	37,3		17,9	<5	<5	<5

Los resultados del ensayo mostrados en la Tabla 1 establecen que los compuestos analizados mostraban actividad como moduladores de la corriente de sodio tardía, por ejemplo inhibiendo (o reduciendo) la corriente de sodio tardía.

- 5 En algunas realizaciones, los efectos de un compuesto de Fórmula I son específicos para la corriente de sodio tardío y muestran poca o ninguna actividad con respecto a uno o más canales iónicos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un compuesto que tiene una actividad de reducción de la corriente de sodio tardía también exhibirá

poca o ninguna actividad con respecto a la corriente de sodio máxima.

Ejemplo 169

5 *Inhibición dependiente de uso del canal de sodio CNS Na_v1.1*

Expresión del ADNc de Na_v1.1 humano

10 Se usaron células HEK-293 que expresaban de forma estable hNa_v1.1 de tipo salvaje (TS) (SCN1A, NCBI# AB09354) obtenidas en Millipore (n.º de cat. CYL3009) para registrar la I_{Na}. Las células se mantienen con procedimientos estándar de cultivo tisular y se mantiene una expresión estable del canal con 400 µg/ml de G418 en el medio de cultivo. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EE.UU.).

15 *Electrofisiología*

20 Los ensayos de medición del bloqueo dependiente del uso (UDB) de Na_v1.2 se realizan en una plataforma de electrofisiología automatizada, QPatch 16X o QPatch HT (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca), usando la técnica de fijación de membranas para medir corrientes a través de la membrana celular. La compensación de la resistencia en serie se fija en 100 % y la compensación de resistencia en serie y de célula completa se realiza automáticamente. Las corrientes se almacenaron en la base de datos Sophion Bioscience Oracle (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza utilizando el software de análisis QPatch Assay y los datos se compilan en Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.).

25 La solución interna (de pipeta) consiste en (en mM) 105 de CsF, 10 de NaF, 20 de CsCl, 2 de EGTA, 10 de HEPES, 10 de dextrosa con un pH de 7,35 y una osmolaridad de 300 mOsmol/kg. La solución externa (baño) contiene en (mM): 145 de NaCl, 4 de KCl, 1,8 de CaCl₂, 1 de MgCl₂, 10 de dextrosa, 10 de HEPES, con un pH de 7,35 y una osmolaridad de 310 mOsmol/kg. Los experimentos se llevan a cabo a 23-25 °C.

30 Las reservas del compuesto se fabrican rutinariamente Gilead Sample Bank en viales de vidrio hasta 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se preparan en etanol al 100 %. Las reservas se someten a ultrasonidos según sea necesario. Los compuestos se diluyen en solución extracelular usando un MicroLab Nimbus (Hamilton Robotics, Reno, NV) a entre 0,3 y 3 µM en viales de vidrio y se transfieren a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células.

35 Se deja que las células se estabilicen durante 10 minutos después del establecimiento de la configuración de células enteras antes de medir la corriente. El compuesto de ensayo se aplica 2 veces a intervalos de 60 segundos. Después de la adición del segundo compuesto, se impuso un periodo de espera de 200 segundos para permitir el equilibrio. Las corrientes de fugas se restan utilizando un procedimiento P/4 en línea y todas las corrientes son de Bessel de paso bajo filtradas a 5 kHz y digitalizadas a 525 kHz.

45 El bloqueo dependiente de uso de la corriente máxima Na_v1.2 se mide durante el número de pulsos 20 del tren de pulsos de tensión (0 mV, 20 ms, 20 impulsos, 25Hz) desde un potencial de retención de -120 mV. Las corrientes se normalizan con la corriente máxima registrada en respuesta al primer pulso en cada tren de frecuencia. Se realizó el protocolo de tensión para el UDB en ausencia y presencia del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición con respecto a la condición de libre de compuesto. Los resultados se presentan como el porcentaje medio de inhibición y el análisis de los datos se realiza usando el software QPatch Assay 4.0 y Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.).

50 Ejemplo 170

Inhibición dependiente de uso del canal de sodio CNS Na_v1.2 Expresión del ADNc de Nav1.2 humano

55 Se usaron células HEK-293 que expresaban de forma estable hNa_v1.2 de tipo salvaje (TS) (SCN2A NCBI # NM_021007.2, SCN1B NCBI # NM_001037.4, SCN2B NCBI # NM_004588.2) para registrar la I_{Na}. Las células se mantienen con procedimientos estándar de cultivo tisular y se mantiene una expresión estable del canal con 800 µg/ml de G418 y 3µg/ml de puromicina en el medio de cultivo. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EE.UU.).

60 *Electrofisiología*

65 Los ensayos de medición del bloqueo dependiente del uso (UDB) de Na_v1.2 se realizan en una plataforma de electrofisiología automatizada, QPatch 16X o QPatch HT (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca), usando la técnica de fijación de membranas para medir corrientes a través de la membrana celular. La compensación de la resistencia en serie se fija en 100 % y la compensación de resistencia en serie y de célula completa se realiza automáticamente. Las corrientes se almacenaron en la base de datos Sophion Bioscience Oracle (Sophion

Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza utilizando el software de análisis QPatch Assay y los datos se compilan en Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.).

5 La solución interna (de pipeta) consiste en (en mM) 105 de CsF, 10 de NaF, 20 CsCl, 2 de EGTA, 10 de HEPES, 10 de dextrosa con un pH de 7,35 y una osmolaridad de 300 mOsmol/kg. La solución externa (baño) contiene en (mM): 145 de NaCl, 4 de KCl, 1,8 de CaCl₂, 1 de MgCl₂, 10 de dextrosa, 10 de HEPES, con un pH de 7,35 y una osmolaridad de 310 mOsmol/kg. Los experimentos se llevan a cabo a 23-25 °C.

10 Las reservas del compuesto se fabrican rutinariamente Gilead Sample Bank en viales de vidrio hasta 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se preparan en etanol al 100 %. Las reservas se someten a ultrasonidos según sea necesario. Los compuestos se diluyen en solución extracelular usando un MicroLab Nimbus (Hamilton Robotics, Reno, NV) a entre 0,3 y 3 μM en viales de vidrio y se transfieren a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células.

15 Se deja que las células se estabilicen durante 10 minutos después del establecimiento de la configuración de células enteras antes de medir la corriente. El compuesto de ensayo se aplica 2 veces a intervalos de 60 segundos. Después de la adición del segundo compuesto, se impuso un periodo de espera de 200 segundos para permitir el equilibrio. Las corrientes de fugas se restan utilizando un procedimiento P/4 en línea y todas las corrientes son de Bessel de paso bajo filtradas a 5 kHz y digitalizadas a 525 kHz.

20 Los resultados se presentan como el porcentaje medio de inhibición.

25 El bloqueo dependiente de uso de la corriente máxima Nav1.2 se mide durante el número de pulsos 20 del tren de pulsos de tensión (0 mV, 20 ms, 20 impulsos, 25Hz) desde un potencial de retención de -120 mV.

Las corrientes se normalizan con la corriente máxima registrada en respuesta al primer pulso en cada tren de frecuencia. Se realizó el protocolo de tensión para el UDB en ausencia y presencia del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición con respecto a la condición de libre de compuesto.

30 El análisis se realiza utilizando el software QPatch Assay 4.0 y Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.).

35 Usando los métodos anteriores, puede demostrarse que los compuestos de la divulgación son selectivos para inhibir la corriente I_{Na} tardía cardíaca ejecutar sin inhibir corrientes máximas de las isoformas del cerebro Nav1.1 y Nav1.2. Los compuestos de la divulgación pueden inhibir el disparo de muy alta frecuencia de Nav1.1 y Nav1.2 o demostrar el bloqueo dependiente de tensión de los Nav1.1 y Nav1.2 mutantes observados en pacientes con epilepsia. Los datos para los compuestos de la muestra se han mostrado anteriormente en la Tabla 1.

Ejemplo 171

40 ***Inhibición dependiente de tensión del canal de sodio Nav1.3***

Expresión del ADNc de Nav1.3 humano

45 Se usaron células HEK-293 que expresaban de forma estable hNav1.3 de tipo salvaje (TS) (SCN3A NCBI # NP_001075, SCN1B NCBI # NM_001037.4, SCN2B NCBI # NM_004588.2) para registrar la I_{Na}. Las células se mantienen con procedimientos estándar de cultivo tisular y se mantiene una expresión estable del canal con 800 μg/ml de G418 y 3ug/ml de puromicina en el medio de cultivo. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EE.UU.).

50 ***Electrofisiología***

55 Los ensayos de medición del bloqueo dependiente del tensión (VDB) de Nav1.3 se realizan en una plataforma de electrofisiología automatizada, QPatch 16X o QPatch HT (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca), usando la técnica de fijación de membranas para medir corrientes a través de la membrana celular. La compensación de la resistencia en serie se fija en 100 % y la compensación de resistencia en serie y de célula completa se realiza automáticamente. Las corrientes se almacenaron en la base de datos Sophion Bioscience Oracle (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza utilizando el software de análisis QPatch Assay y los datos se compilan en Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.).

60 La solución interna (de pipeta) consiste en (en mM) 105 de CsF, 10 de NaF, 20 CsCl, 2 de EGTA, 10 de HEPES, 10 de dextrosa con un pH de 7,35 y una osmolaridad de 300 mOsmol/kg. La solución externa (baño) contiene en (mM): 80 de NaCl, 60 de Colina-Cl, 4 de KCl, 1,8 de CaCl₂, 1 de MgCl₂, 10 de dextrosa, 10 de HEPES, con un pH de 7,35 y una osmolaridad de 310 mOsmol/kg. Los experimentos se llevan a cabo a 23-25 °C.

65 Las reservas del compuesto se fabrican rutinariamente Gilead Sample Bank en viales de vidrio hasta 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se preparan en

etanol al 100 %. Las reservas se someten a ultrasonidos según sea necesario. Los compuestos se diluyen en solución extracelular usando un MicroLab Nimbus (Hamilton Robotics, Reno, NV) a 1 μ M en viales de vidrio y se transfieren a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células.

5 Se deja que las células se estabilicen durante 10 minutos después del establecimiento de la configuración de células enteras antes de medir la corriente. El compuesto de ensayo se aplica 3 veces a intervalos de 120 segundos para permitir el equilibrio. Las corrientes de fugas se restaron utilizando un procedimiento P/4, se filtraron según Bessel de paso bajo a 5 kHz y se digitalizaron a 25 kHz. Los resultados se presentan como el porcentaje medio de inhibición.

10 El bloqueo dependiente de tensión de la corriente máxima de $Na_v1.3$ medido durante una etapa de tensión a 0 mV (20 ms) después de una etapa de precondicionamiento de paso de tensión (-55mV durante 10 segundos, seguido por -120mV durante 10 ms). El potencial de mantenimiento fue -120 mV y este protocolo de tensión induce una inactivación semimáxima de $Na_v1.3$. Se realizó el protocolo de tensión para el VDB cada 45 segundos en ausencia y presencia del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición con respecto a la condición de libre de compuesto.

15

Inhibición dependiente de tensión del canal de sodio $Na_v1.7$

Expresión del ADNc de $Na_v1.7$ humano

20 Las células HEK-293 que expresaban de forma estable $hNa_v1.7$ de tipo salvaje (TS) se obtuvieron en Scottish Biomedical (Glasgow, Escocia, Reino Unido). Las células se mantienen con procedimientos estándar de cultivo tisular y se mantiene una expresión estable del canal con 500 μ g/ml de G418 en el medio de cultivo. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EE.UU.).

Electrofisiología

Los ensayos de medición del bloqueo dependiente de la tensión (VDB) de $Na_v1.7$ se realizan en una plataforma de electrofisiología automatizada, QPatch 16X o QPatch HT (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca), usando la técnica de fijación de membranas para medir corrientes a través de la membrana celular. La compensación de la resistencia en serie se fija en 100 % y la compensación de resistencia en serie y de célula completa se realiza automáticamente. Las corrientes se almacenaron en la base de datos Sophion Bioscience Oracle (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza utilizando el software de análisis QPatch Assay y los datos se compilan en Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.).

35 La solución interna (de pipeta) consiste en (en mM) 105 de CsF, 10 de NaF, 20 de CsCl, 2 de EGTA, 10 de HEPES, 10 de dextrosa con un pH de 7,35 y una osmolaridad de 300 mOsmol/kg. La solución externa (baño) contiene en (mM): 140 de NaCl, 4 de KCl, 1,8 de $CaCl_2$, 1 de $MgCl_2$, 10 de dextrosa, 10 de HEPES, con un pH de 7,35 y una osmolaridad de 310 mOsmol/kg. Los experimentos se llevan a cabo a 23-25 °C.

40 Las reservas del compuesto se fabrican rutinariamente Gilead Sample Bank en viales de vidrio hasta 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se preparan en etanol al 100 %. Las reservas se someten a ultrasonidos según sea necesario. Los compuestos se diluyen en solución extracelular usando un MicroLab Nimbus (Hamilton Robotics, Reno, NV) a 1 μ M en viales de vidrio y se transfieren a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células.

45

Se deja que las células se estabilicen durante 10 minutos después del establecimiento de la configuración de células enteras antes de medir la corriente. El compuesto de ensayo se aplica 3 veces a intervalos de 120 segundos para permitir el equilibrio. Las corrientes se restaron por fugas usando un procedimiento P/4, se filtraron en pase bajo de Bessel a 5 kHz y se digitalizaron a 25 kHz. Los resultados se presentan como el porcentaje medio de inhibición.

50

El bloqueo dependiente de tensión de la corriente máxima de $Na_v1.7$ medido durante una etapa de tensión a 0 mV (20 ms) después de una etapa de precondicionamiento de paso de tensión (-60mV durante 10 segundos, seguido por -120mV durante 10 ms). El potencial de mantenimiento fue -120 mV y este protocolo de tensión induce una inactivación semimáxima de $Na_v1.7$. Se realizó el protocolo de tensión para el VDB cada 45 segundos en ausencia y presencia del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición con respecto a la condición de libre de compuesto.

55

Usando los métodos anteriores, puede demostrarse que los compuestos seleccionados de la divulgación también exhiben bloqueo dependiente de la tensión de $Na_v1.3$ y $Na_v1.7$. Esta actividad se cree que se correlaciona con potenciales efectos antidiabéticos de los compuestos. Los protocolos del VDB producen inactivación semimáxima de la I_{Na} máxima y también imitan el potencial de membrana en reposo de las células de los islotes pancreáticos (células beta, alfa y delta). Los datos para los compuestos de ejemplo se muestran más adelante en la Tabla 2.

60

Tabla 2: Resultados de los ensayos en Nav1.3 y Nav1.7

Ejemplo	Nav 1.3-VDB 1uM	Nav 1.7-VDB 1uM
4	12,2	28,6
5	13,9	
6	<5	15,6
7	<5	
8	6,4	
10	8,5	10,0
21	11,2	
22	17,3	
24	<5	
25	12,3	
29	39,5	34,2
30	21,5	
51	26,6	
59	14,5	
61	8,6	
68	27,1	
99	41,4	59,3
158	<5	

Ejemplo 172**5 Elevación del segmento ST inducida por isquemia en conejos anestesiados**

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

10 Métodos:

Los conejos New Zealand hembra (3,0-4,0 kg) se adquirieron en Western Oregon Rabbitry. Los animales se alojaron en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas y recibieron pienso de laboratorio estándar y agua. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio publicada por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y con el protocolo experimental aprobado por el Comité Institucional de Cuidado de Animales de Gilead Sciences, Inc.

Se anestesió a los conejos con ketamina (35 mg / kg) y xilazina (5 mg / kg) mediante inyección intramuscular (i.m.). Se realizó una traqueotomía y se intubó la tráquea con una sonda endotraqueal. Se ventiló al animal con aire ambiente suplementado con oxígeno usando un ventilador para animales de control de presión. (Kent Scientific Corp., Torrington, CT) a una frecuencia de respiraciones de 40 respiraciones/min y una presión de inspiración máxima de 10 mmH₂O, que se ajustó para mantener los gases sanguíneos y el pH en el intervalo fisiológico (analizador clínico iSTAT, Heska Corp.; Waukesha, WI). Se canuló la arteria femoral izquierda para la medición de la presión arterial (PA). Asimismo, se extrajeron muestras de sangre de la arteria femoral. Se canuló la vena yugular externa derecha para administrar el fármaco/vehículo. Los electrodos de aguja se insertaron por vía subcutánea en las extremidades para el registro del electrocardiograma (ECG) de superficie.

El corazón se expuso a través de una incisión en el cuarto espacio intercostal (las costillas 4^a y / o 5^a se cortaron para disponer de una visión quirúrgica clara). Se abrió el tórax y se formó una cuna pericárdica usando 4 retractores. Un ocluidor de arteria coronaria, compuesto por una trampa hecha de 5 cm de tubo de PE-10 con una 6-0 Prolene de polipropileno, se colocó holgadamente alrededor de la arteria descendente anterior izquierda (DAI) en su origen. Dos electrodos unipolares, hechos con alambre de plata revestido de teflón unidos a un pequeño parche de papel de filtro, se fijaron a la superficie de las regiones isquémicas y normales del ventrículo izquierdo para registrar el electrocardiograma epicárdico.

Se colocaron electrodos de referencia en la incisión abierta en el cuello. La temperatura corporal del animal se controló por medio de un termómetro rectal y se mantuvo a 37-40 °C mediante el ajuste de la temperatura de la superficie de la camilla quirúrgica. Se indujo isquemia regional (15 min) ligando la DA, seguido de 15 minutos de perfusión causada mediante la liberación de la ligadura. El corazón se extirpó al final del experimento y se volvió a ligar la DAI. El área isquémica se visualizó perfundiendo el corazón con 1 % de azul de Evans en solución salina y se calculó como un porcentaje del peso ventricular total. Se excluyó del análisis a los conejos con un área isquémica de menos del 10 % o más del 25 %. Se asignó al azar a los animales a los grupos de tratamiento con vehículo y con compuesto de ensayo. Los compuestos de ensayo se disolvieron en NMP al 15 %, Solutol al 10 % agua desionizada al 75 % (dH₂O). Los compuestos de ensayo se administraron como una infusión i.v. a una velocidad específica para llegar a concentraciones plasmáticas de 1 µM. Después de 30 minutos de administración del compuesto, se sometió al corazón a 15 minutos de isquemia, seguida de 15 minutos de perfusión.

Resultados:

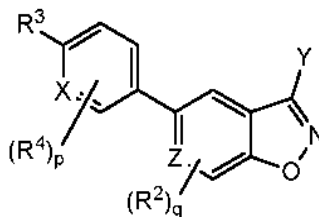
15 Los datos de la Tabla 3 sugieren que ciertos compuestos de la divulgación pueden prevenir la disfunción eléctrica del miocardio inducida por isquemia.

Tabla 3: Resultados de la elevación del segmento ST inducida por isquemia

N.º de ejemplo	Segmento ST del conejo*	Concentración plasmática
1	32	1 µM
5	0	1,4 µM
6	0	0,8 µM
58	14	1,3 µM
59	23	1,3 µM
96	46	1 µM
21	66	0,4 µM
*Porcentaje de reducción		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

5

en la que

10 Y es -L-R¹ o un anillo heterociclilo o heteroarilo unidos a través de un átomo de nitrógeno del anillo, en el que cada heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, -COR⁷, -CO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -NHCO₂R⁷ y -CN; y en el que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3

15 X es CR⁸ o N;

Z es CR⁹ o N;

L es -O-, -NR⁵-, -NR⁵(CHR⁶)_n-, -O(CHR⁶)_n-, -O(CHR⁶)_nC(O)-, -O(CHR⁶)_nC(O)O-, -O(CHR⁶)_nNH-, -O(CHR⁶)_nC(O)NH-, -O(CHR⁶)_nNHC(O)O- o -O(CHR⁶)_mNHS(O)₂-;

20 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heterociclilo o heteroarilo; en el que cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, -OH, -NH₂, -COR⁷, -CO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -NHCO₂R⁷ y -CN; y en el que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alcoxi C₁-C₆, halo, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂ o -OCF₃;

25 cada R² es independientemente halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o -OCF₃;

R³ es hidrógeno, halo, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, en el que el cicloalquilo o el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos átomos de halógeno, con la condición de que cuando R³ es hidrógeno, p sea 1 o 2; cada R⁴ es independientemente alquilo C₁-C₆, halo, alcoxi C₁-C₆ o -OCF₃; o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C₄-C₈ que contiene, opcionalmente, de uno a tres dobles enlaces y que contiene, opcionalmente, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S, anillo que puede estar sustituido, opcionalmente con de uno a tres halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃ o -COCH₃;

35 cada R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, -CN, -OH o -NH₂;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo o aralquilo;

R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo, alcoxi C₁-C₆ o -OCF₃; o R³ y R⁸ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C₄-C₈ que contiene, opcionalmente, de uno a tres dobles enlaces y que contiene, opcionalmente, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S, anillo que puede estar sustituido, opcionalmente con de uno a tres halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃;

40 R⁹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o -OCF₃;

cada n es independientemente 2, 3, 4 o 5;

cada m es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5; y

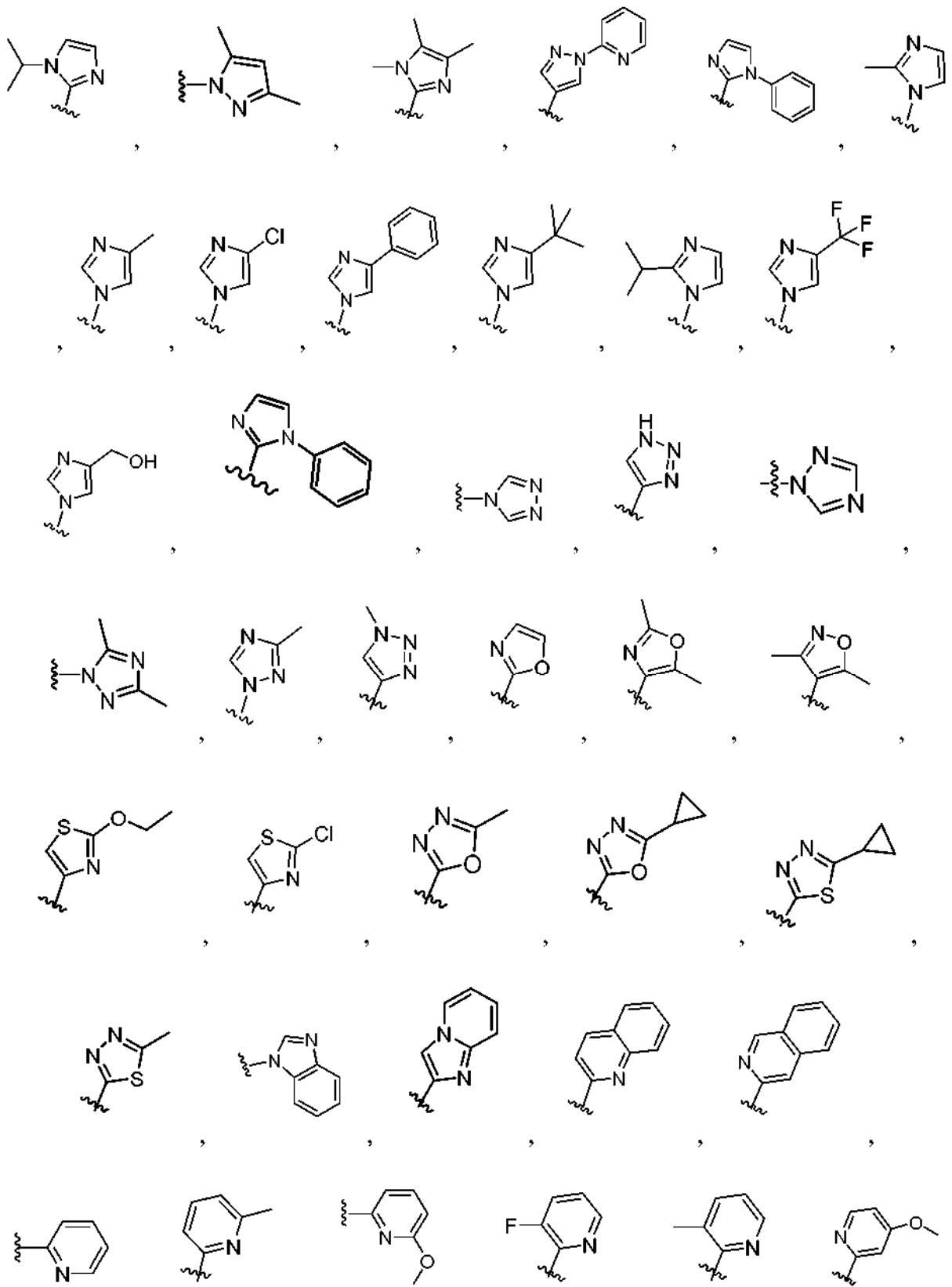
45 p y q son, cada uno de forma independiente, 0, 1 o 2;

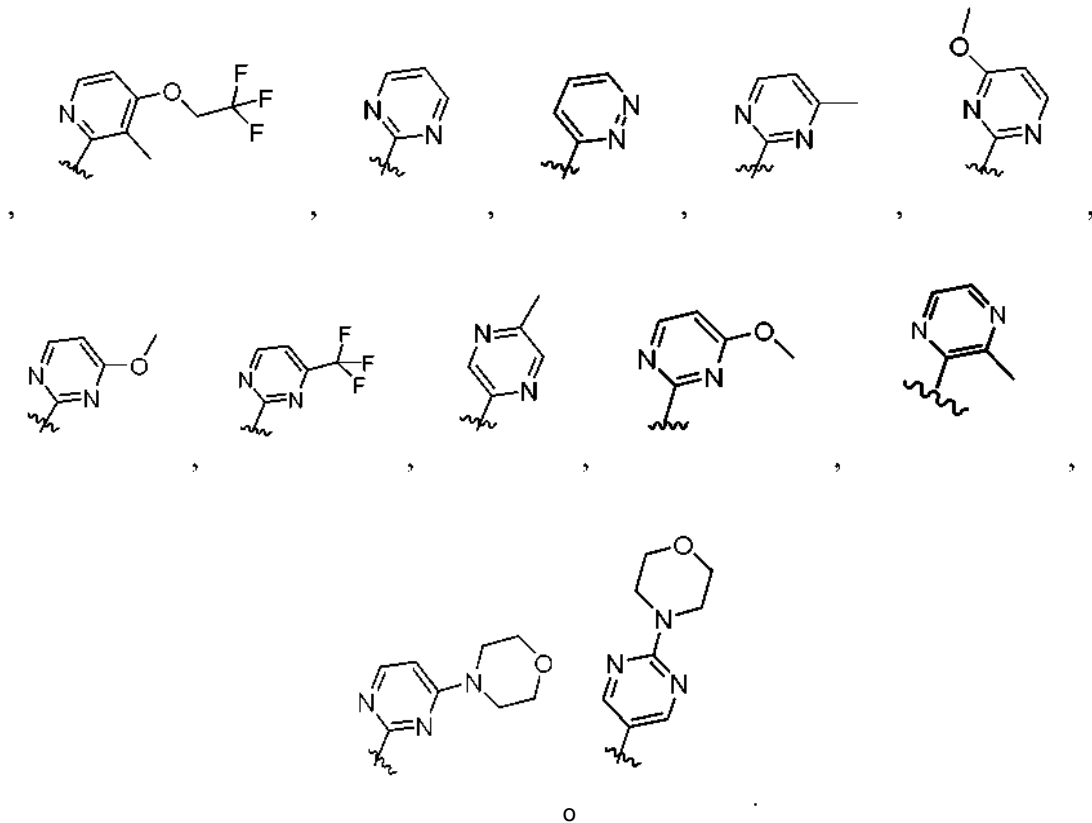
o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, Y es un anillo heterociclilo o heteroarilo unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, en el que cada heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, -COR⁷, -CO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -NHCO₂R⁷ y -CN; y en el que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alcoxi C₁-C₆, halo, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂ o -OCF₃, opcionalmente en el que Y es un anillo heterociclilo o heteroarilo unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, en el que cada heterociclilo o heteroarilo está

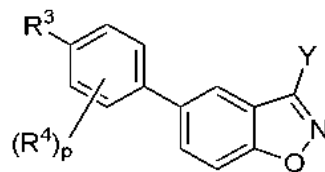
50

55 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, arilo y oxo, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 halo u -OH.



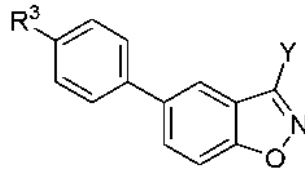


- 5 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo C_1-C_6 , opcionalmente en el que R^4 es flúor, cloro, metilo, metoxi o $-OCF_3$.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es flúor, metilo o metoxi.
- 10 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es hidrógeno, flúor, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O-CH_2-CF_3$ o ciclopropilo.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es N.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es CR^8 .
- 15 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^8 es hidrógeno.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es N.
- 20 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es CR^9 .
14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^9 es hidrógeno.
15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que q es 0 o 1.
- 25 16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 0 o 1.
17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de fórmula IA:



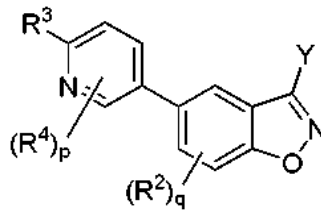
IA.

o un compuesto de fórmula IB:



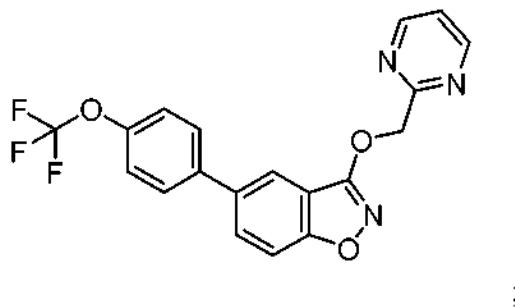
IB.

5 o un compuesto de fórmula IC:

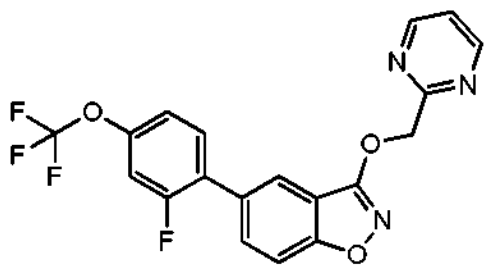


IC.

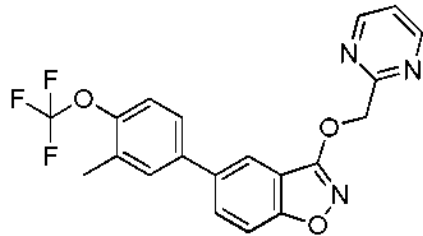
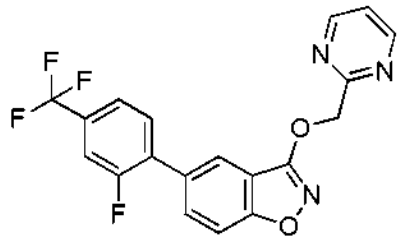
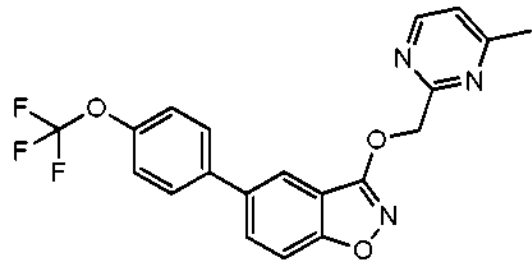
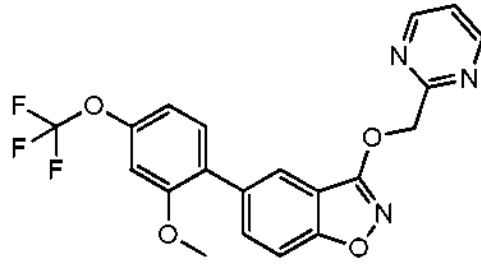
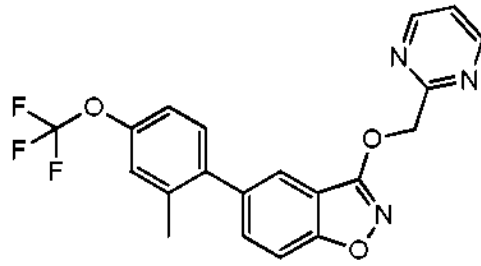
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que
10 consiste en:

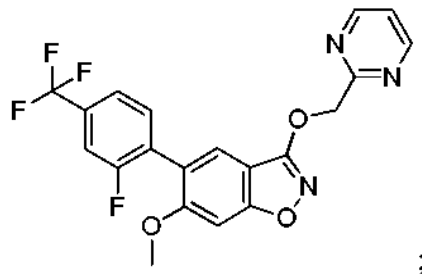
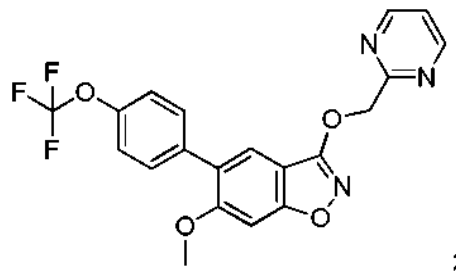
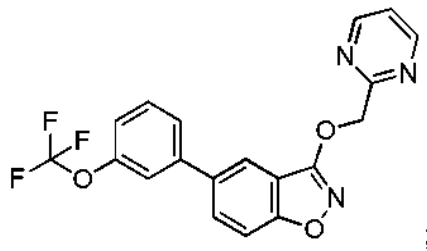
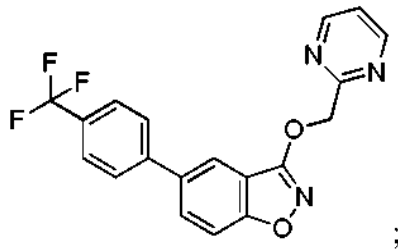
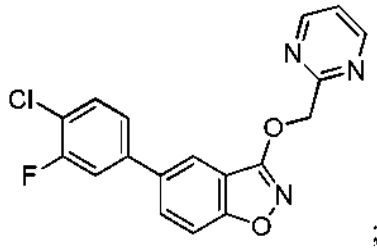


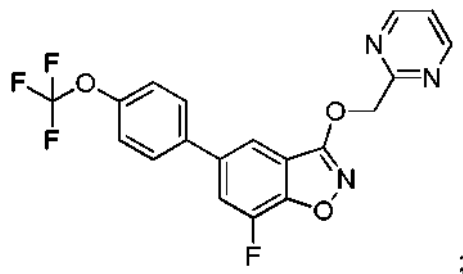
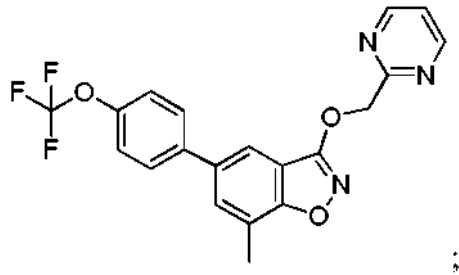
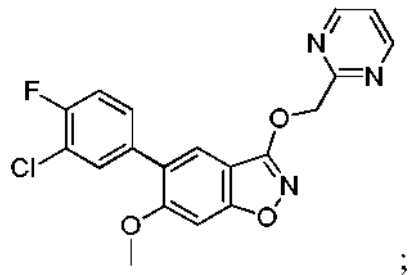
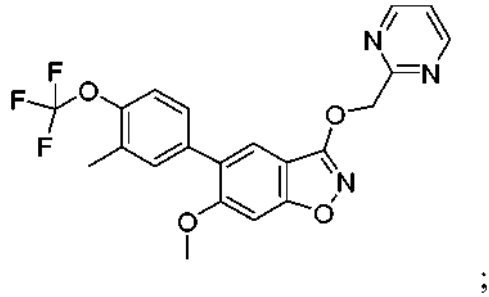
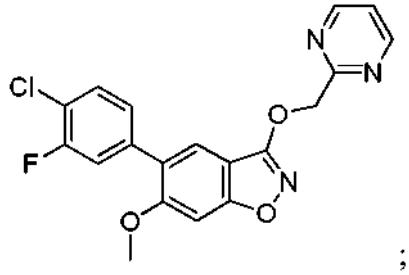
;

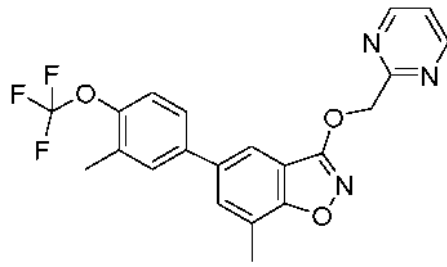


;

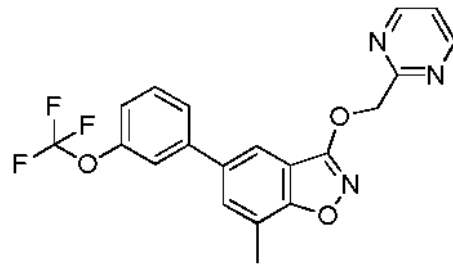




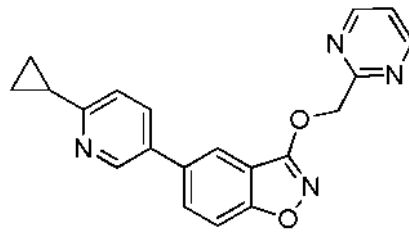




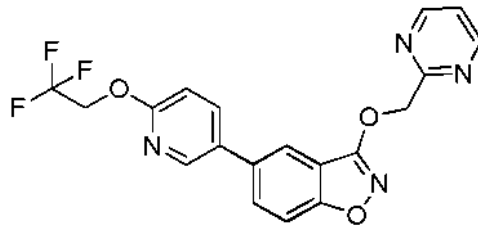
;



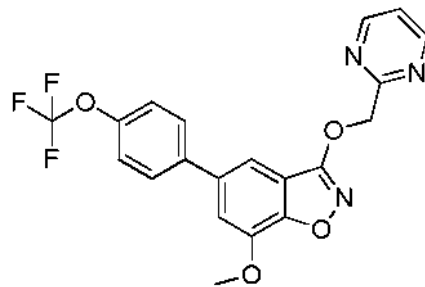
;



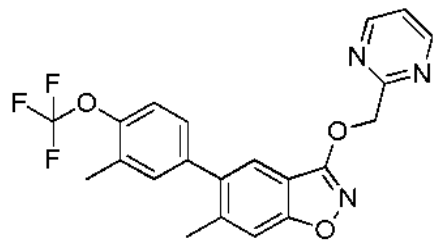
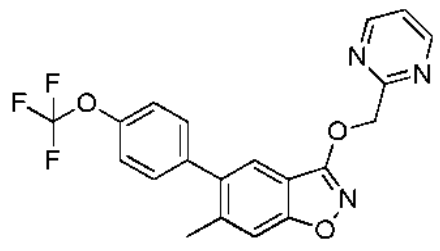
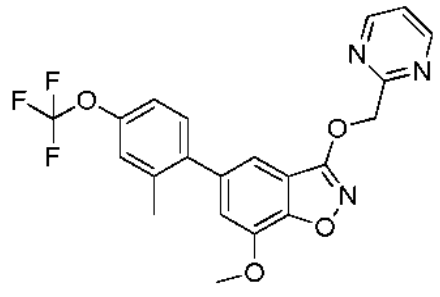
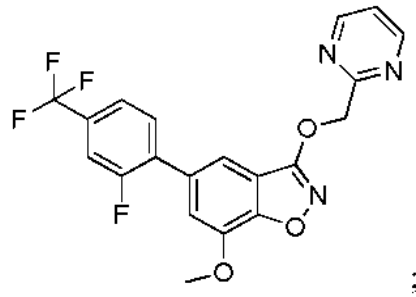
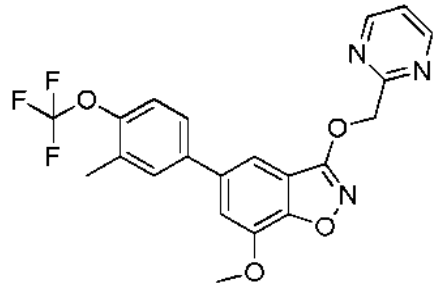
;

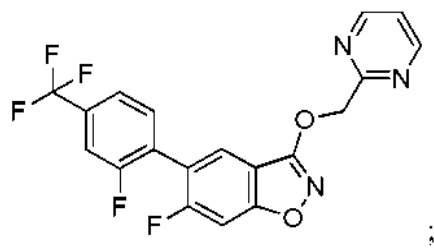
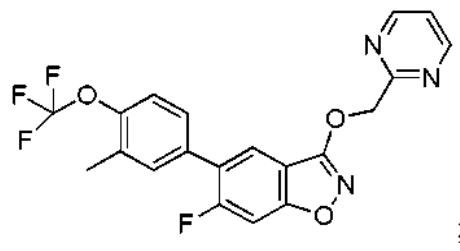
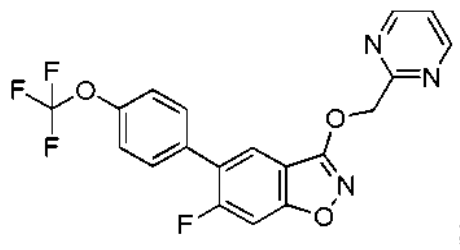
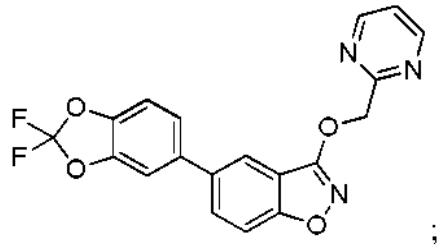
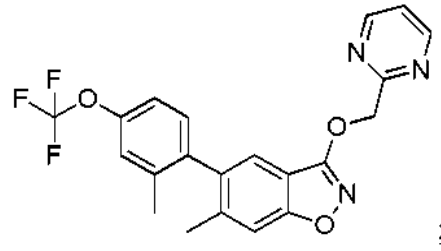
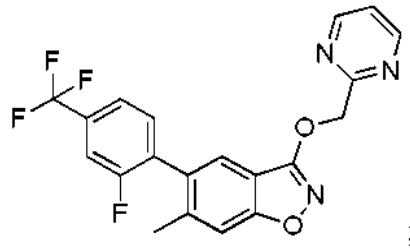


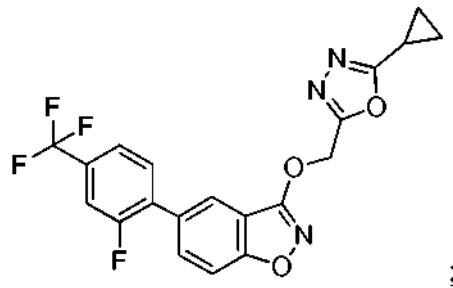
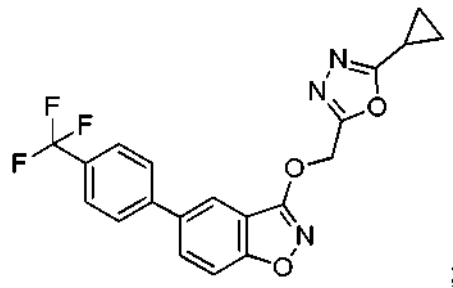
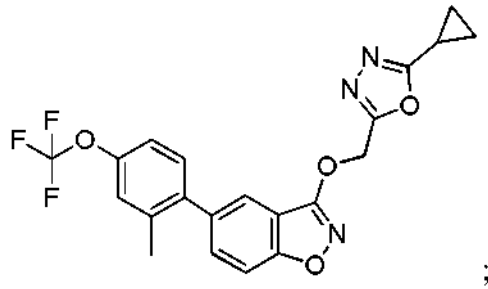
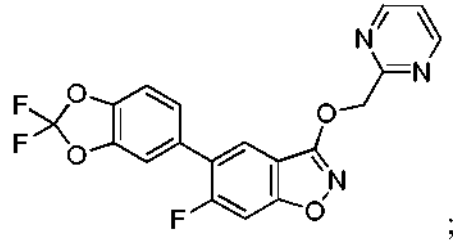
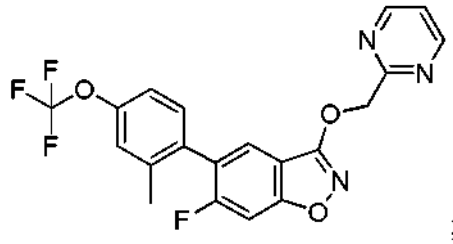
;

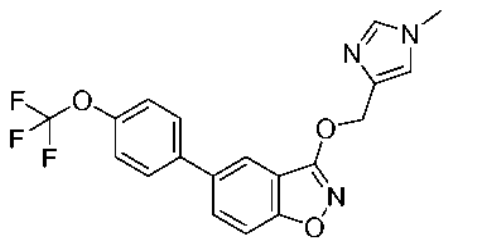
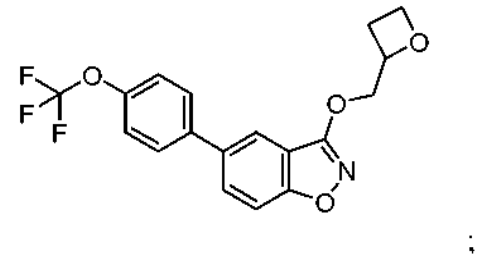
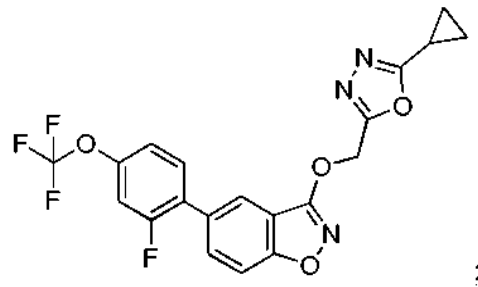
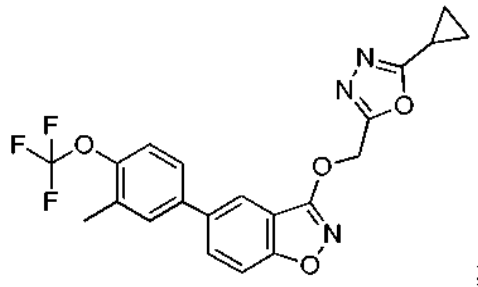
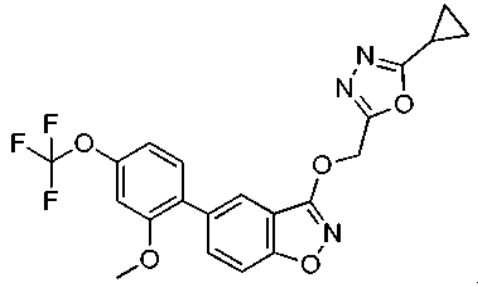


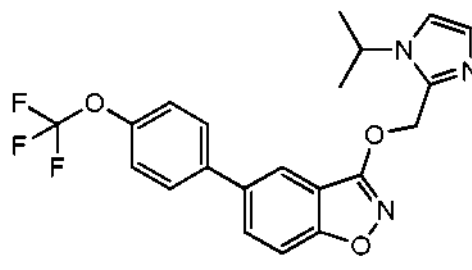
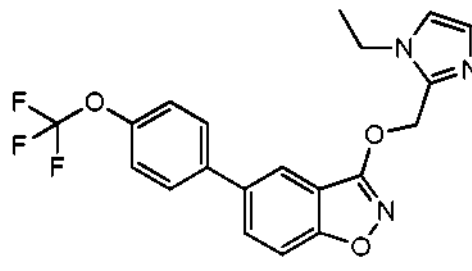
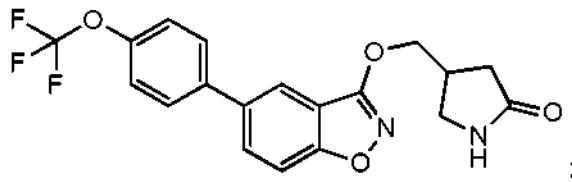
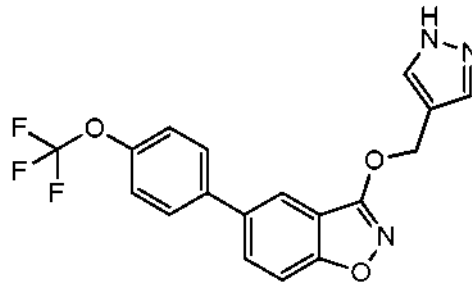
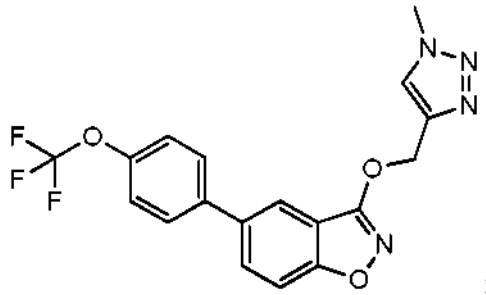
;

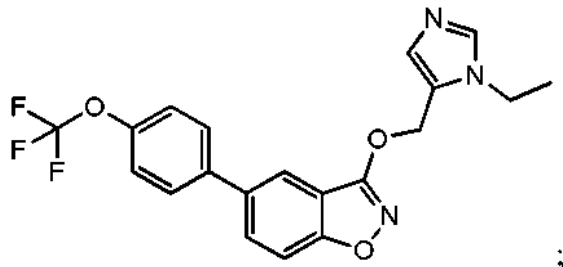




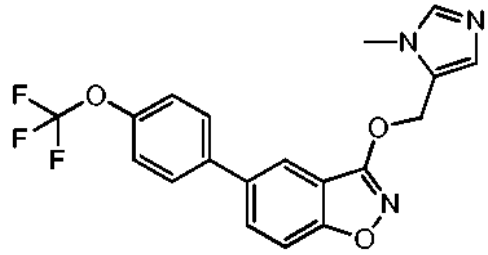




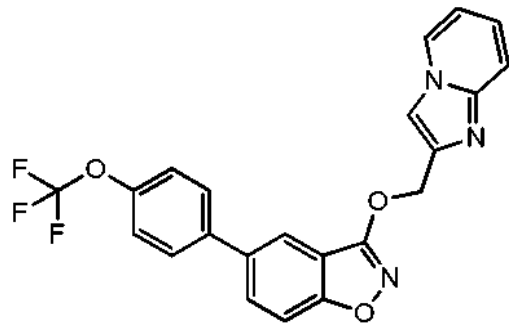




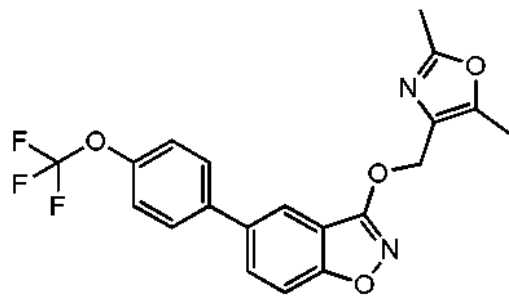
;



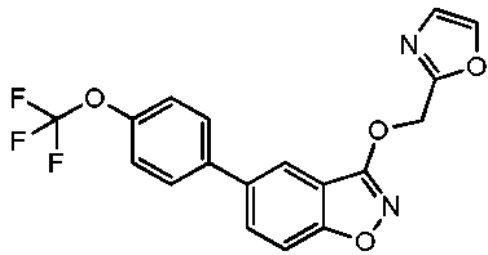
;



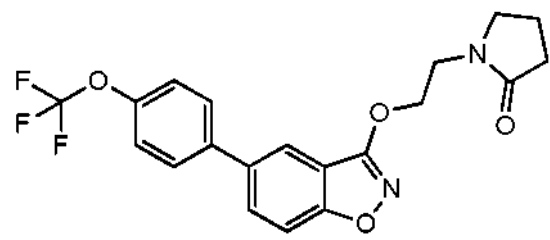
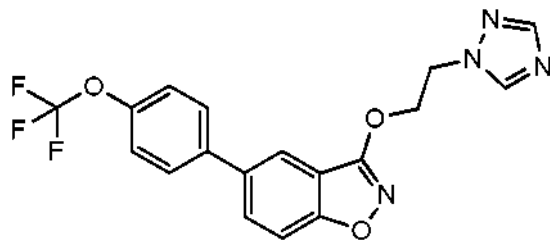
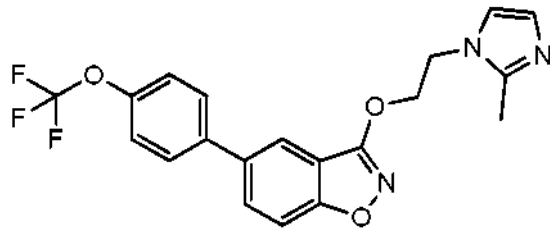
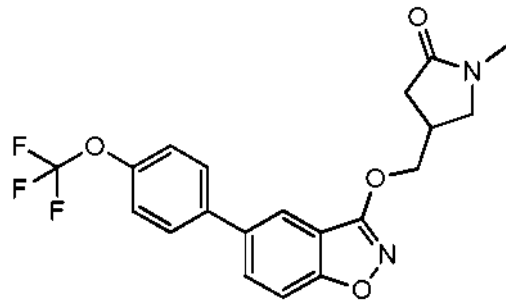
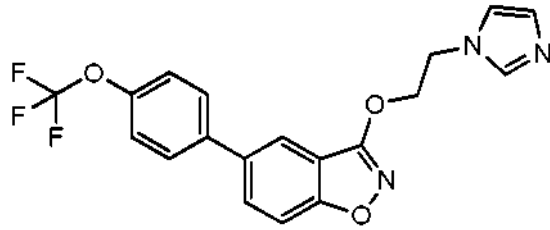
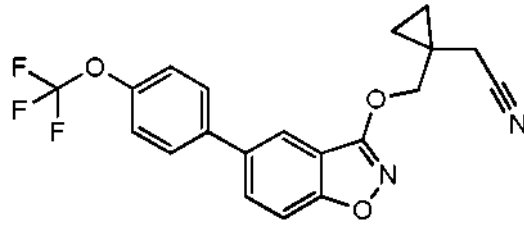
;

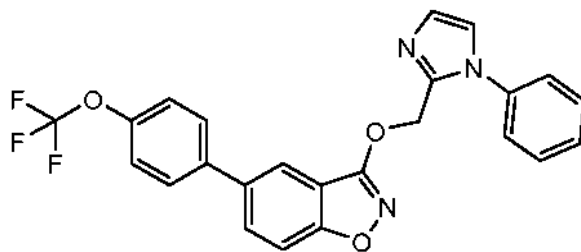
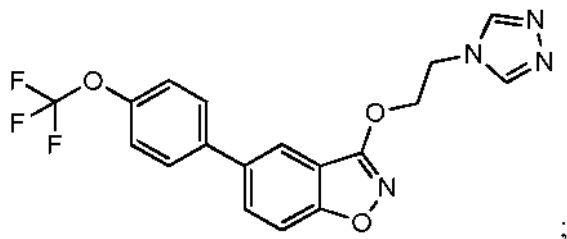
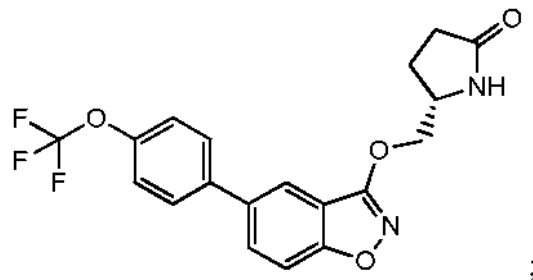
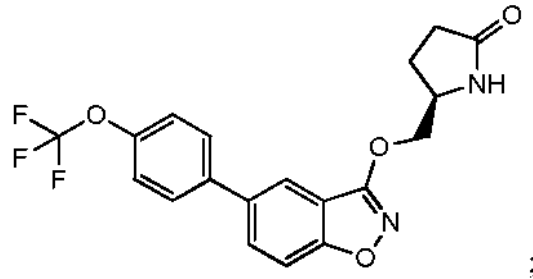
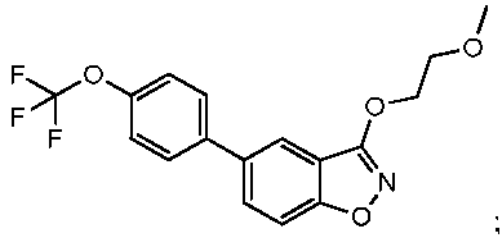


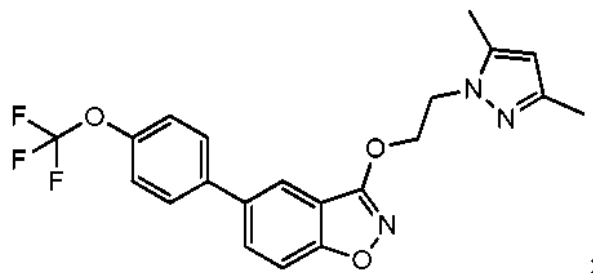
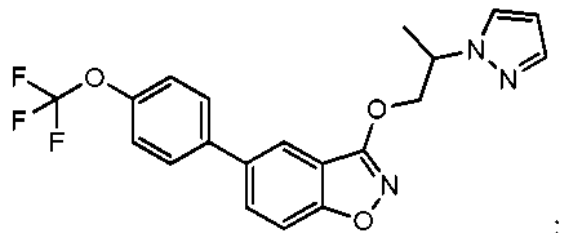
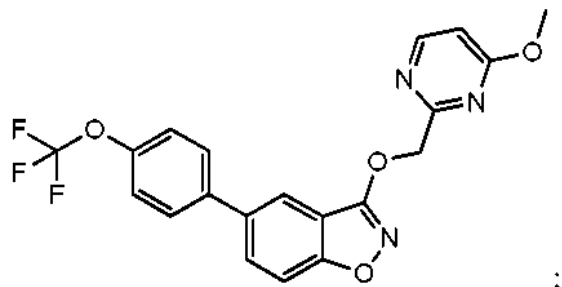
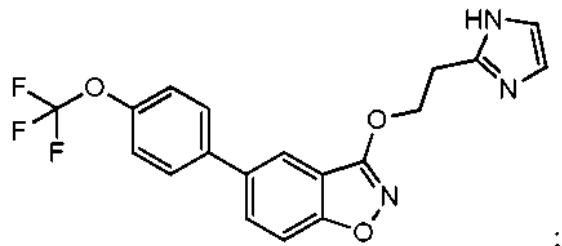
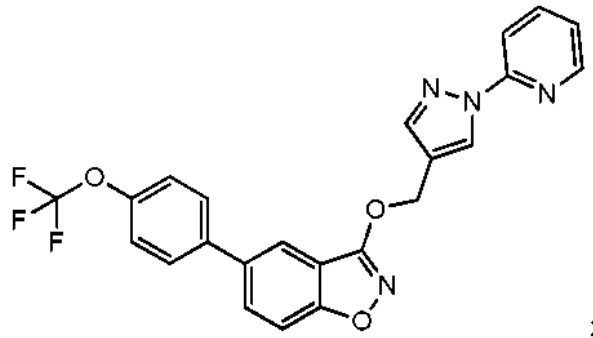
;

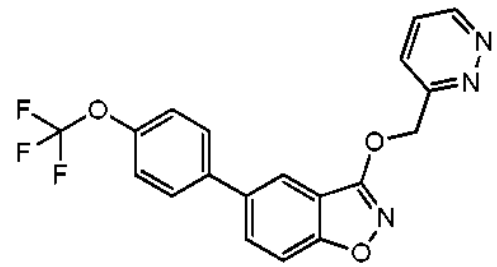
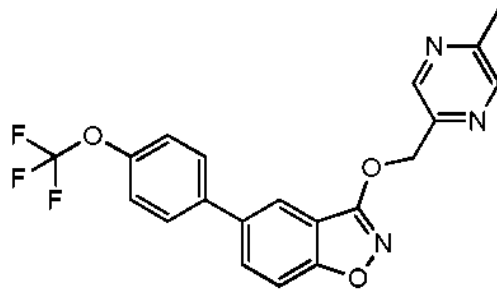
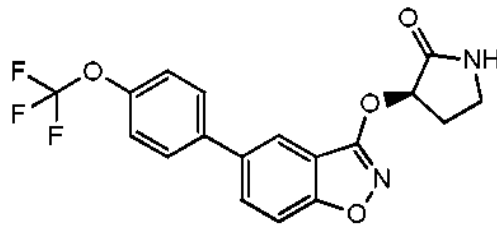
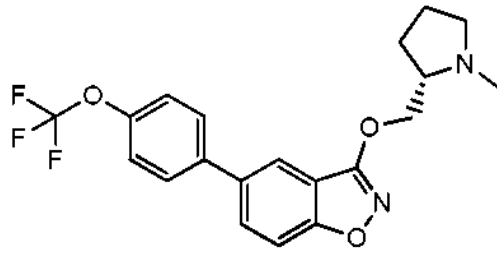
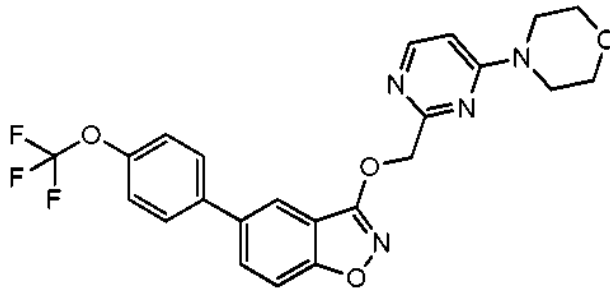


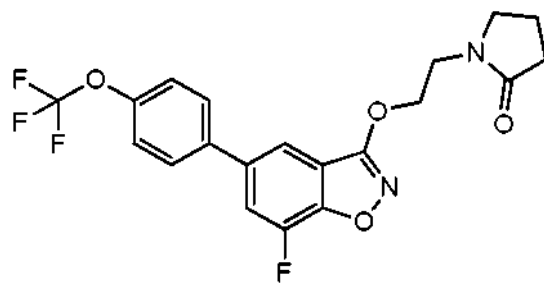
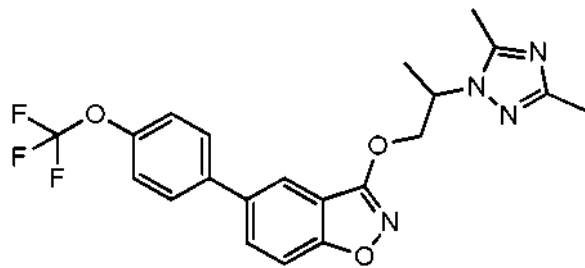
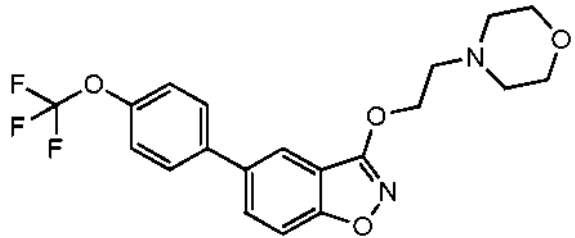
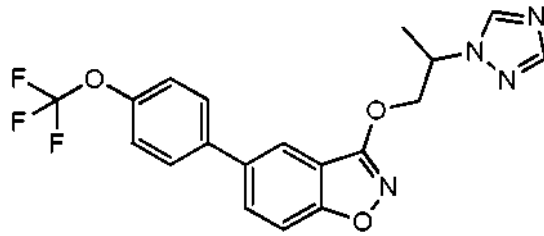
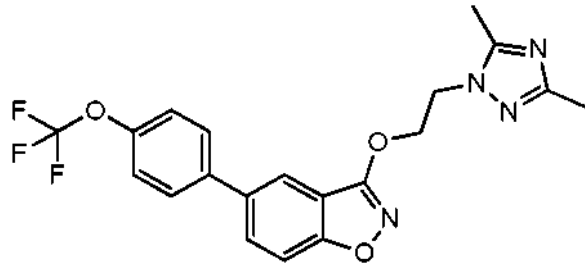
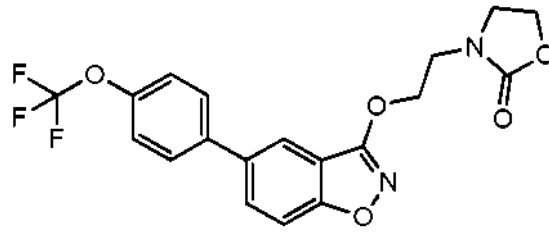
;

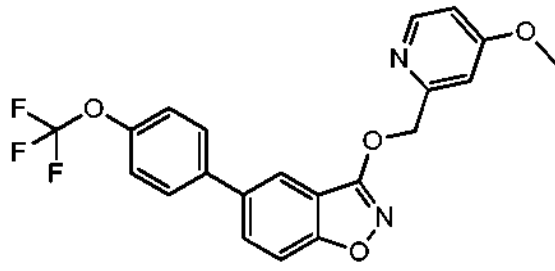




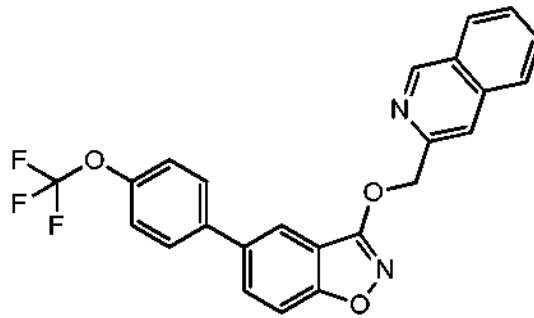




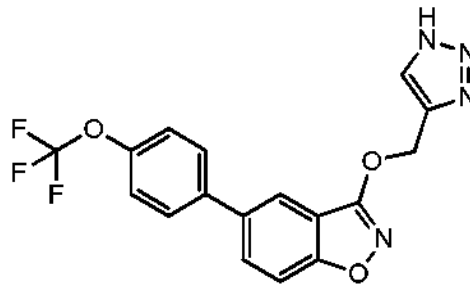




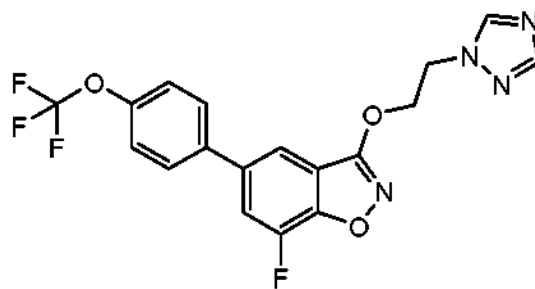
;



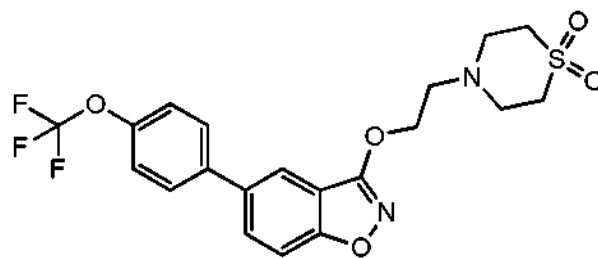
;



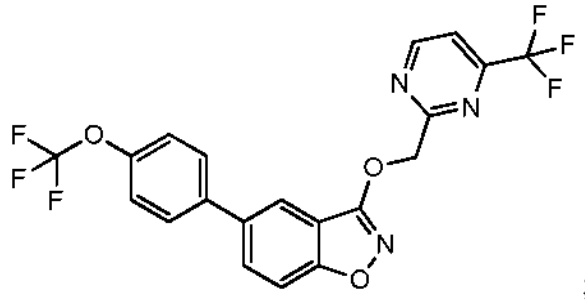
;



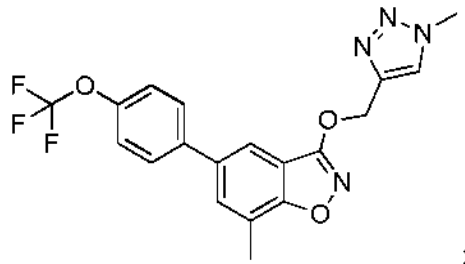
;



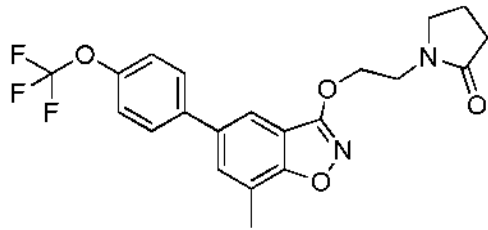
;



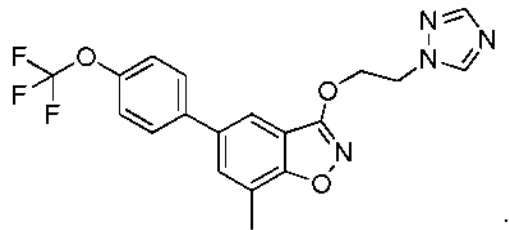
;



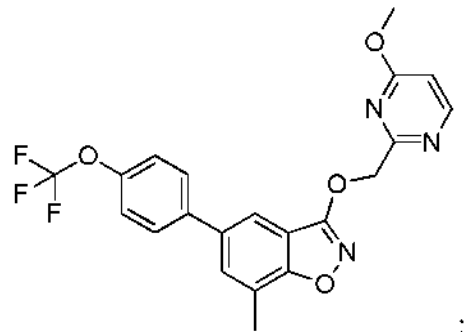
;



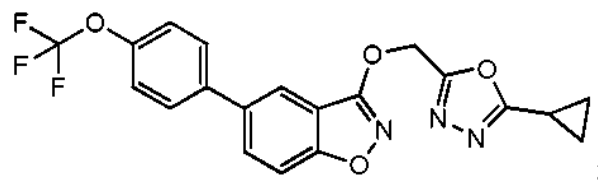
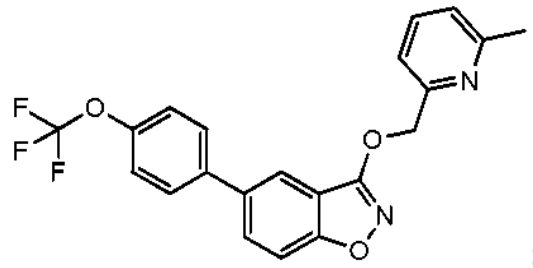
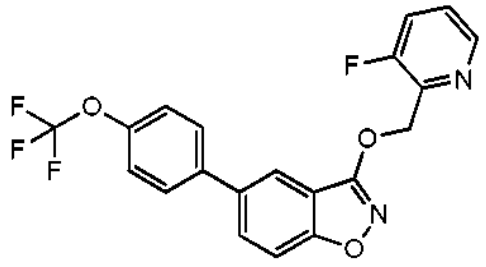
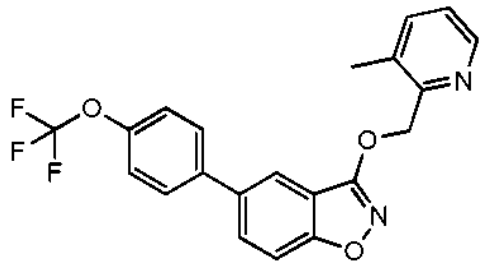
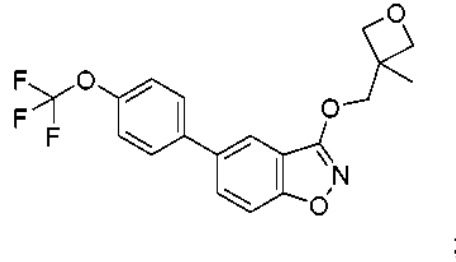
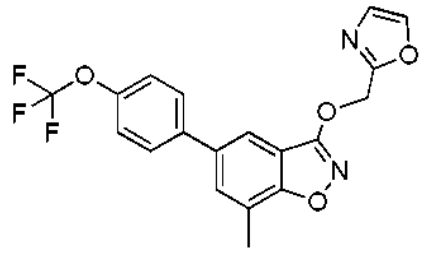
;

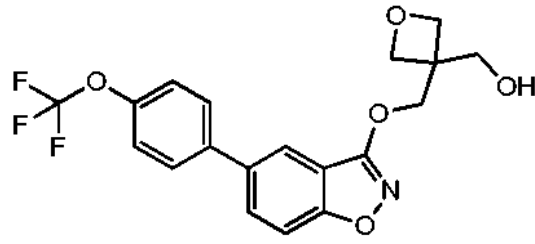


;

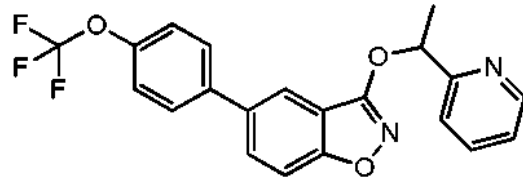


;

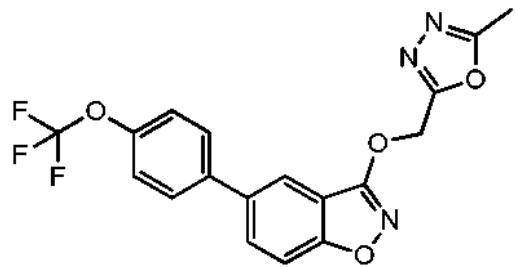




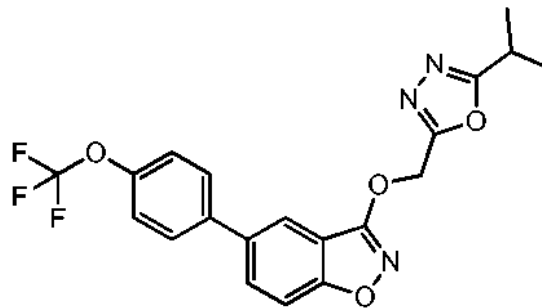
;



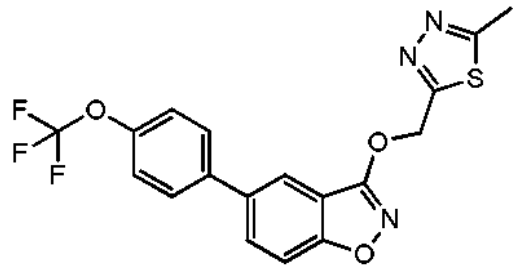
;



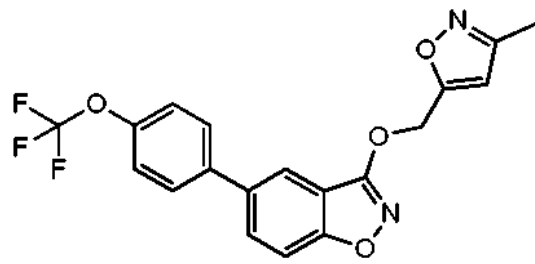
;



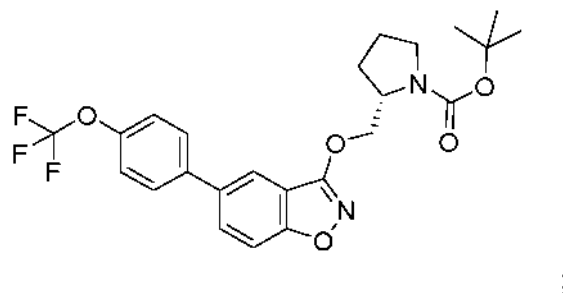
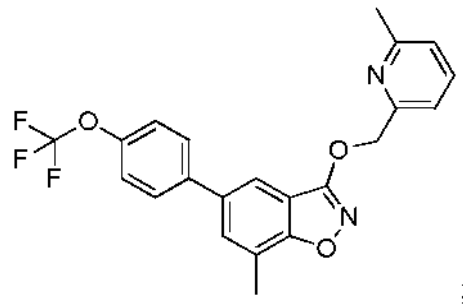
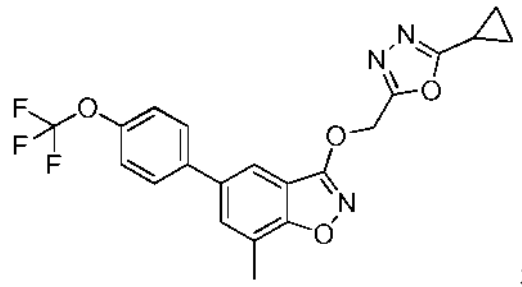
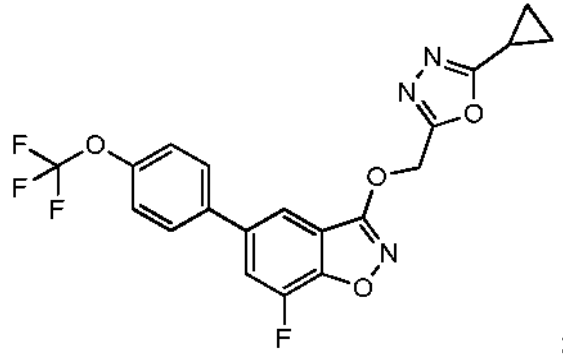
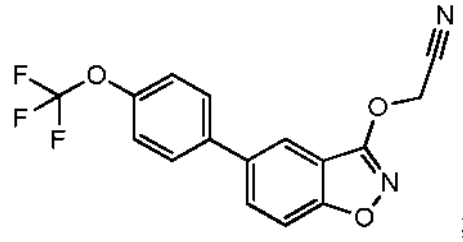
;

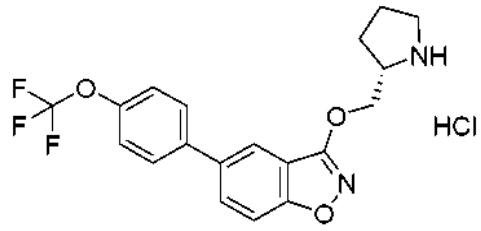


;

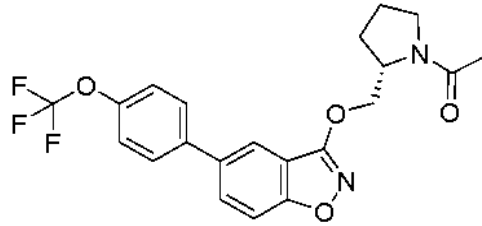


;

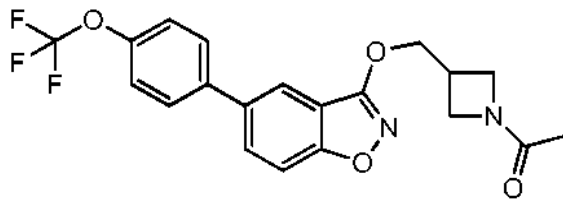




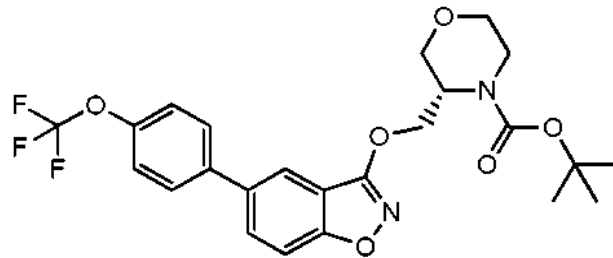
;



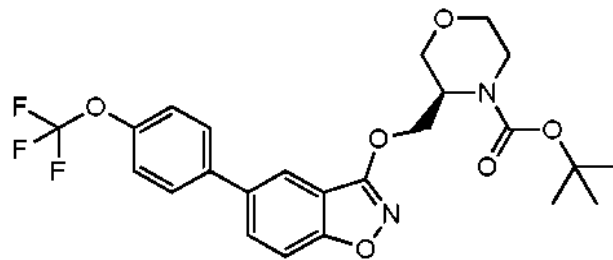
;



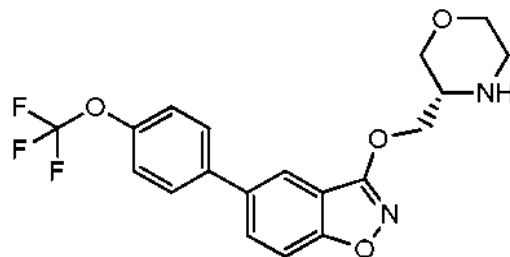
;



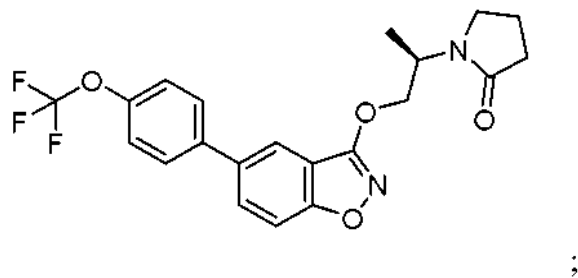
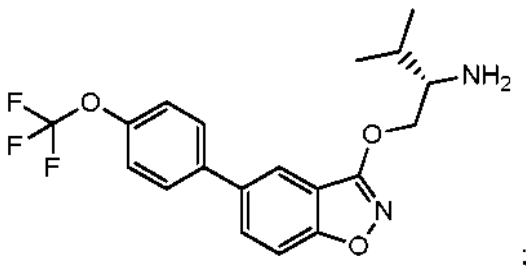
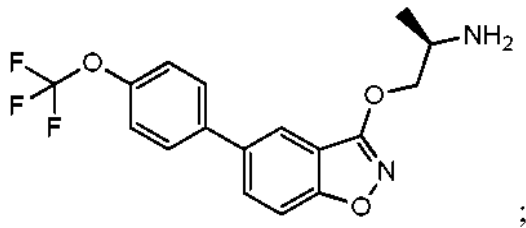
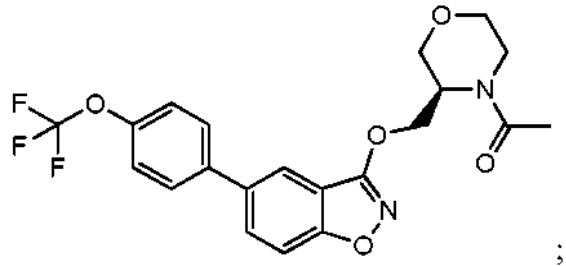
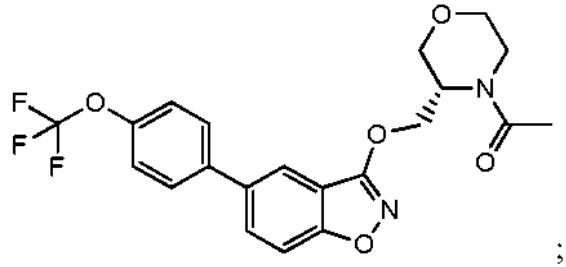
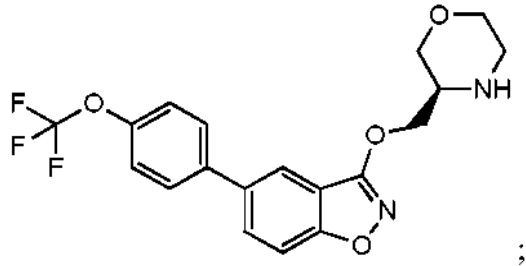
;

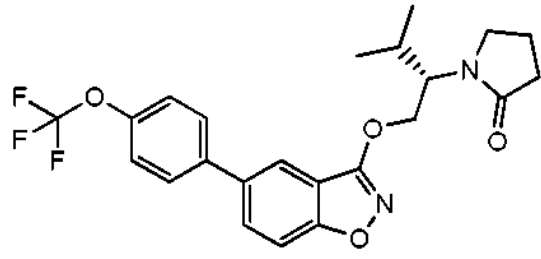


;

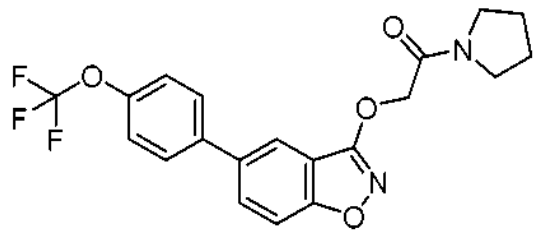


;

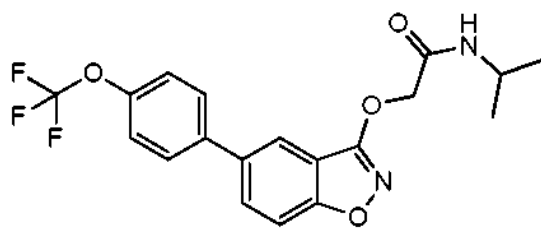




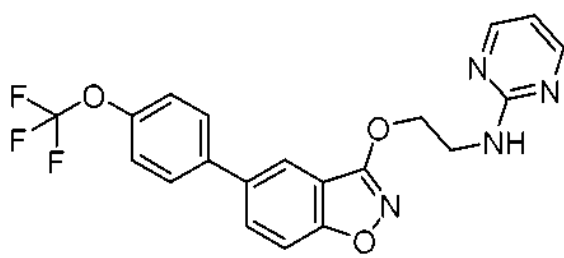
;



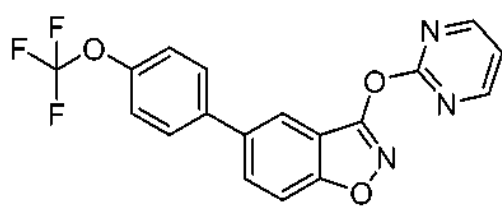
;



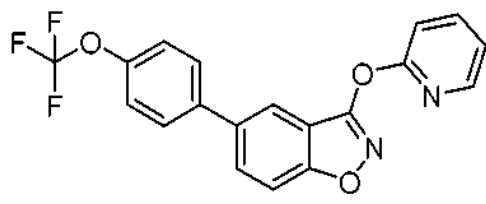
;



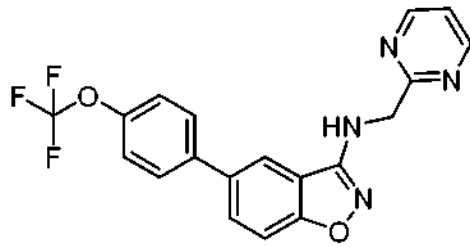
;



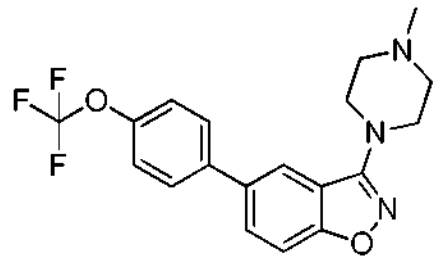
;



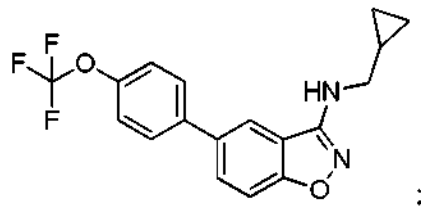
;



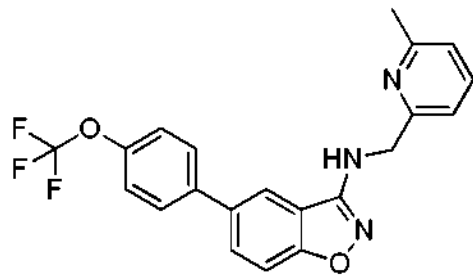
;



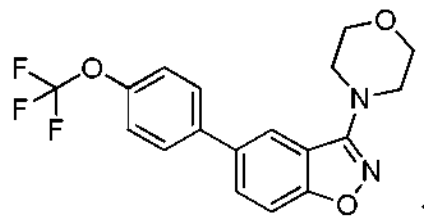
;



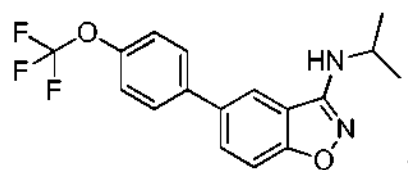
;



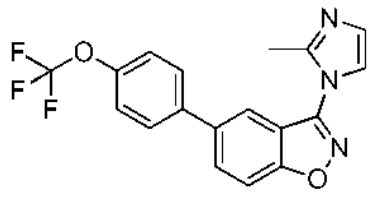
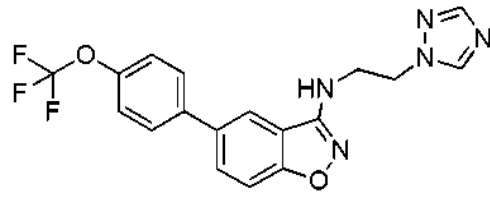
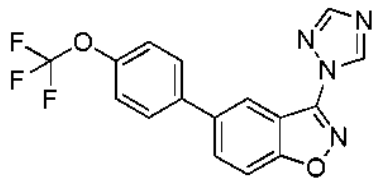
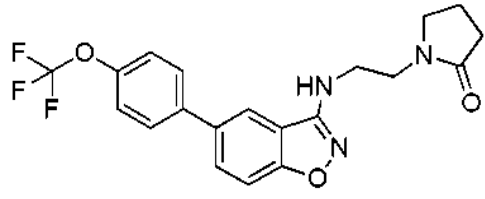
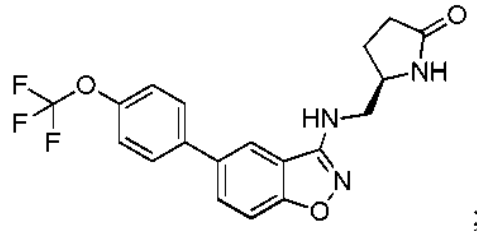
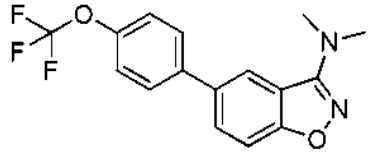
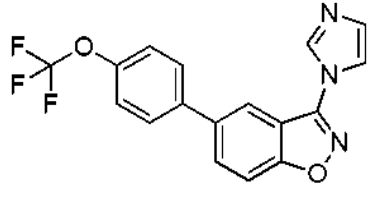
;

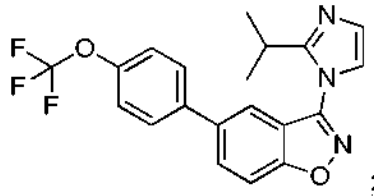
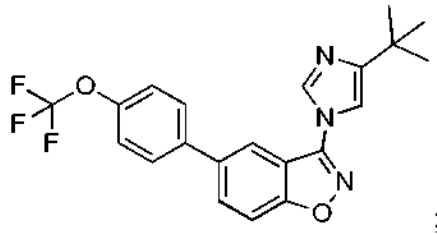
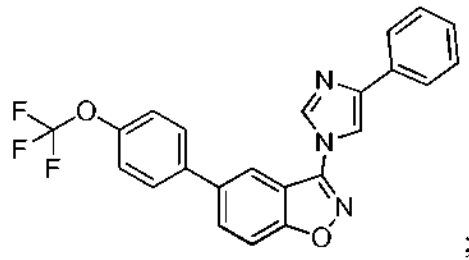
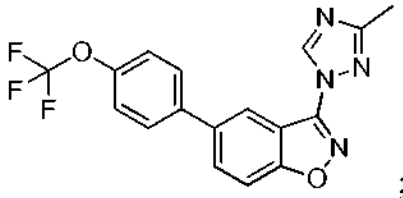
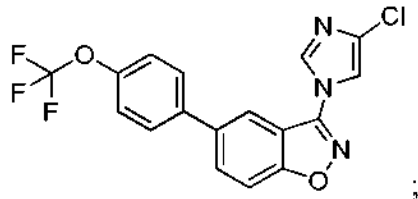
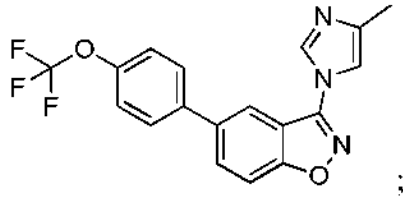


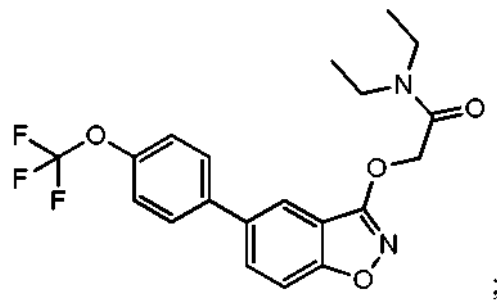
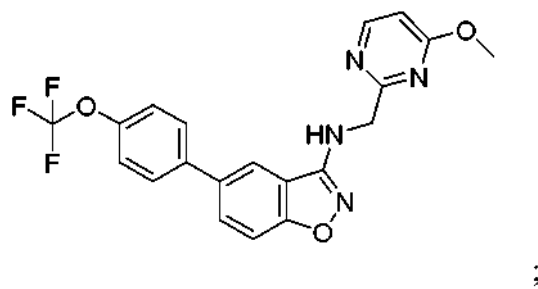
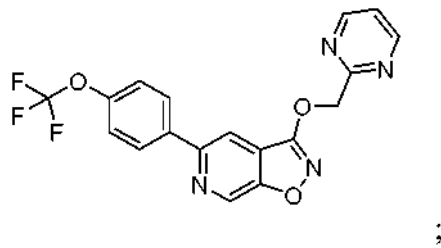
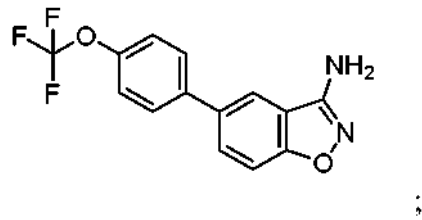
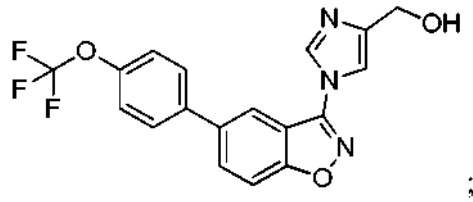
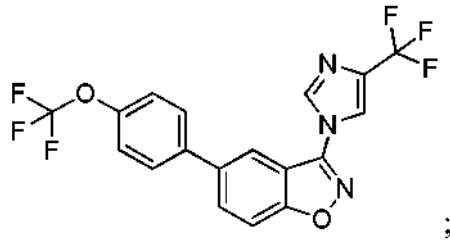
;

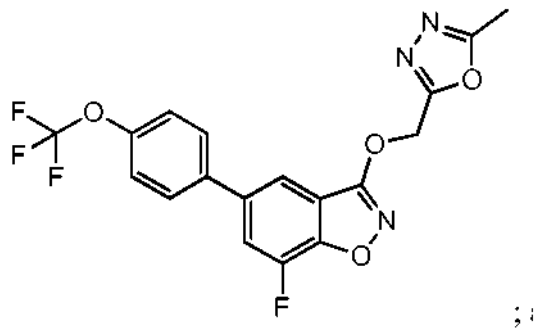
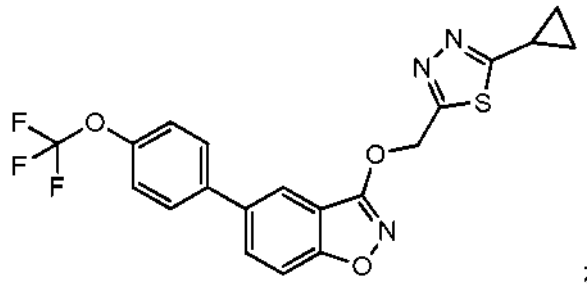
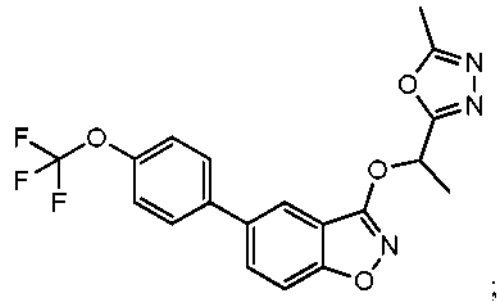
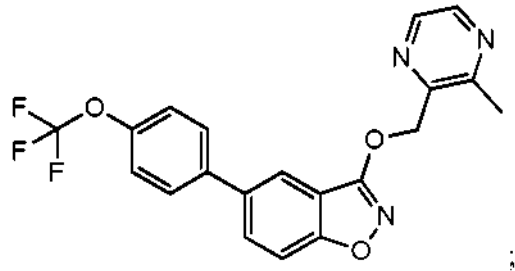
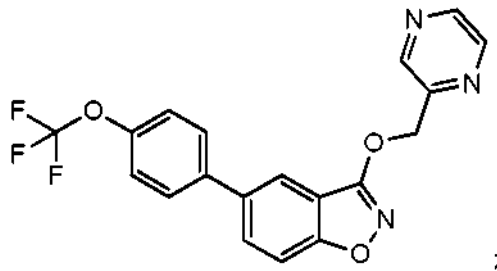


;

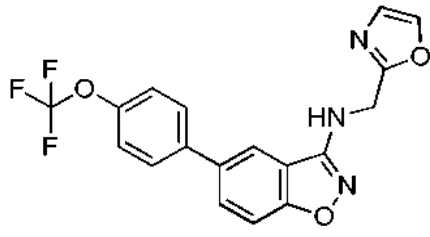








y



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

- 5 19. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso, o el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la fabricación de un medicamento para tratar un estado patológico en un ser humano que se puede aliviar mediante tratamiento con un agente capaz de reducir la corriente de sodio tardía, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, opcionalmente en donde el estado de enfermedad es una enfermedad cardiovascular seleccionada de una o más de arritmias auriculares, arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca (incluyendo, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina inducida por ejercicio, cardiopatía congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias periféricas, hipertensión pulmonar, síndrome del QT largo, miocardiopatía hipertrófica y claudicación intermitente; u, opcionalmente, en donde el estado de enfermedad es
- 15 20 diabetes o neuropatía periférica diabética; u, opcionalmente, en donde el estado de enfermedad da lugar a uno o más de dolor neuropático, epilepsia, migraña, convulsiones o parálisis.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en terapia.