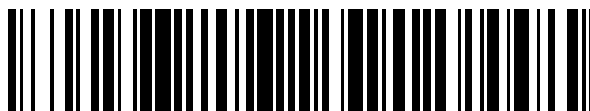


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 541**

51 Int. Cl.:

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2014 PCT/US2014/070920**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15095370**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2014 E 14824313 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3083608**

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

30 Prioridad:

19.12.2013 US 201361918247 P

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

27.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KALLA, RAO;
PERRY, THAO y
ZABLOCKI, JEFF**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 691 541 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos condensados como moduladores de canales iónicos

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad según la 35 U.S.C. § 119(e) de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º de Serie 61/918.247, presentada el 19 de diciembre de 2013.

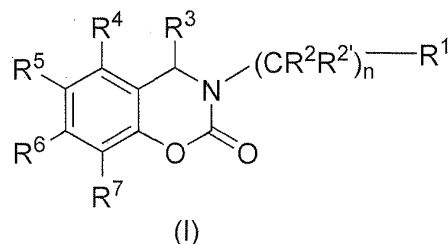
10 Campo

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos y a su uso en el tratamiento de enfermedades, incluyendo enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades neurológicas y enfermedades relacionadas. La divulgación se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprende estos compuestos.

15 La corriente tardía de sodio (INaL) o I_{Na} tardía es un componente sostenido de la corriente rápida de Na^+ de miocitos cardíacos y neuronas. Muchas de las afecciones neurológicas y cardíacas están asociadas con una mejora anormal de INaL, lo cual contribuye a la patogénesis de la disfunción contráctil y eléctrica en mamíferos, en particular 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 los seres humanos, son útiles en el tratamiento de dichas patologías. Por lo tanto, es deseable descubrir nuevos compuestos que inhiban/bloqueen INaL.

25 Sumario

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona nuevos compuestos que son útiles como bloqueadores del canal de sodio tardío. En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula



30 en la que

R^1 es un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros en el que cada grupo heteroarilo o heterocíclico contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y en la que el grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C_1-C_6 , -cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , halógeno, haloalquilo, -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , y -C(O)alquilo C_1-C_6 ; R^2 y R^2' son en cada caso independientemente H o -alquilo C_1-C_6 ; o un conjunto de R^2 y R^2' se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^3 es H, -alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^4 es H, -alquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , -cicloalquilo C_3-C_6 , o halo;

R^5 es un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C_1-C_6 , -alqueno C_2-C_6 , -alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , -O-arilo, y halo; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -alquilo C_1-C_6 , o -haloalquilo C_1-C_6 ; y

en donde el grupo -O-arilo del sustituyente está opcionalmente sustituido con -alquilo C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , o -Ohaloalquilo C_1-C_6 ; y en donde dos sustituyentes en el anillo de arilo, heteroarilo, o heterocíclico de R^5 se combinan opcionalmente para formar un anillo bicíclico de 8-12 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno; y en donde el anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , -cicloalquilo C_3-C_6 , y halo;

R^6 es H, -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , o halo; o R^6 se combina con el anillo de arilo, heteroarilo o heterocíclico de R^5 para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , -cicloalquilo C_3-C_6 , y halo;

R^7 es H, -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , o halo;

$n = 1 - 4$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un método para usar los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento, en el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero, particularmente un ser humano que es susceptible de ser tratado por un bloqueador de canales de sodio tardío. Dichas enfermedades incluyen enfermedades cardiovasculares tales como arritmias auriculares (por ejemplo, fibrilación auricular), arritmias ventriculares (por ejemplo, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular), insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica o insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina inducida por el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, síndromes de QT largo (LQT1, LQT2, LQT3, LQT4 o LQT5), cardiomiopatía hipertrófica (HCM), enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente. Estas enfermedades también pueden incluir diabetes y afecciones relacionadas con diabetes, por ejemplo, neuropatía periférica diabética. Dichas enfermedades también pueden incluir condiciones que afectan al sistema neuromuscular provocando dolor, convulsiones o parálisis. Por lo tanto, se contempla la posibilidad de que los compuestos de la divulgación y su sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros y/o formas de tautómeros sean potencialmente útiles como medicamentos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

Descripción detallada

1. Definiciones y parámetros generales

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

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo mono-radical ramificada o no ramificada saturada que tiene (a menos que se indique otra cosa) de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono, o según se especifique. Por ejemplo, el término alquilo C₁-C₆ representa grupos alquilo que tienen de 1 a seis átomos de carbono, incluyendo grupos de cadena lineal o ramificada. De forma similar, el término alquilo C₀-C₆ o como se indica, representa un enlace (C₀) o grupos alquilo que tienen de 1 a seis átomos de carbono, incluyendo grupos de cadena lineal o ramificada. Por lo tanto, los grupos alquilo se ilustran por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, dodecilo y similares.

El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que carece de un sustituyente o que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) o según se indique, seleccionados de los grupos indicados tales como alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, o grupos que se divulgan en el presente documento.

El término "alquileno" se refiere a un diradical de cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada, en algunas realizaciones, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, 1-10 átomos de carbono o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término se ilustra por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-), y similares. Como se usa en el presente documento, un radical alquilo sustituido adicionalmente con más de un sustituyente ha de tratarse como un radical alquileno. Por lo tanto, un radical alquilo opcionalmente sustituido, cuando está sustituido, es equivalente a un grupo alquileno.

El término "conjunto de R² y R^{2'}" se refiere al R² y R^{2'} particular unido a un átomo de carbono particular en la cadena -(CR²R^{2'})_n-, donde n es un número entero como se define en el presente documento. Por lo tanto, un conjunto de R² y R^{2'} que se ciclan para formar un grupo cicloalquilo con el átomo de carbono al que están unidos ambos producirán solo un grupo cicloalquilo.

El término "alquileno opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquileno como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para el alquilo sustituido.

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

similares.

De forma similar, el término "alquilarilo" se refiere a un grupo alquilo o alquileno unido covalentemente a un grupo arilo (lectura de izquierda a derecha). "Alquilarilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo o alquileno opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo arilo opcionalmente sustituido. Dichos grupos alquilarilo se ilustran por metilfenilo, metilfenofenilo, y similares.

El término "-O-arilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un anclaje o grupo central nombrado o definido a través de un enlazador de oxígeno.

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

Los términos "-O-alquilo (C₁-C_n)" y "(alcoxi C₁-C_n)" se usan de forma intercambiable en el presente documento, en donde n es un número entero, en solitario o junto con otro radical. Cualquier término pretende indicar un átomo de oxígeno unido adicionalmente a un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de -O-alquilo (C₁-C_n) incluyen, pero sin limitación, metoxi (-OCH₃), etoxi (-OCH₂CH₃), propoxi (-OCH₂CH₂CH₃), 1-metiletoxi (*iso*-propoxi; -OCH(CH₃)₂) y 1,1-dimetiletoxi (*terc*-butoxi; -O-C-(CH₃)₃). Cuando un radical -O-alquilo (C₁-C_n) está sustituido, se entiende que está sustituido en la porción alquilo (C₁-C_n) del mismo, de tal manera que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como se reconocen por los expertos en la técnica. Por lo tanto, el término "alcoxi" se refiere al grupo -OR, donde R es alquilo y donde alquilo, incluyendo alquilo opcionalmente sustituido, es como se define en el presente documento.

El término "haloalquilo C₁-C_n" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono y sustituidos por átomos de halógeno según se indica o se permite. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos covalentemente a de 1 a 6, o de 1 a 3, halógenos, donde alquilo y halógeno se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, haloalquilo C₁₋₆ 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. Otros grupos haloalquilo, por ejemplo, haloalquilo C₁-C₃ siguen el mismo principio excepto por la longitud de átomos de carbono y el posible número de átomos de halógeno unido a los mismos.

El término "cicloalquilo C₃-C_n" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 al número entero n átomos de carbono, o según se indica. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃-C₈" tiene de 3 a 8 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo individual, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares.

El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo o cicloalqueno que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, o como se divulga en el presente documento.

El término "bicíclico" se refiere a estructuras de dos anillos condensados que tienen átomos de carbono saturados o insaturados y que tienen opcionalmente dentro del anillo uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los grupos bicíclicos incluyen por ejemplo, adamantanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo o grupos cíclicos a los que está condensado un grupo arilo, tales como, por ejemplo, indanilo, y similares, con la condición de que el punto de unión sea a través del grupo cíclico. Por lo tanto, según se define, los grupos bicíclicos pueden ser carbocíclicos o heterocíclicos y pueden incluir grupos arilo condensados o heteroarilo condensados.

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 18 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo, fluorenilo y antrilo). En algunas realizaciones, los arilos incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo y similares.

A menos que se limite otra cosa por la definición, para el sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), según se indica.

El término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O- o -O-arilo, en el que el grupo está unido a través del átomo de oxígeno a la porción restante (núcleo o anclaje) de la molécula, y en donde el grupo arilo es como se ha definido anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos también como se ha definido anteriormente.

Los términos "heterociclilo", "heterociclo", y "heterocíclico" se usan como sinónimos a menos que se indique otra cosa, y se refieren a un grupo saturado monoradical que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, que tienen (a menos que se indique otra cosa) de 3 a 18 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos, o 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.

A menos que se limite otra cosa por la definición, para el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos

pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, o como se describe en el presente documento.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende un único o múltiples anillos que comprenden de 5 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo. El término "heteroarilo" es genérico a los términos "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado". El término "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático, independientemente del punto de unión. Los ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina.

A menos que se limite otra cosa por la definición, para el sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) según se indica. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo). Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos que contienen nitrógeno incluyen, pero sin limitación, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares, así como compuestos heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

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

El término "amino sustituido" se refiere a un grupo del tipo $-NRR$ donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, bicíclico, heteroarilo y heterociclico o como se define, con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno o un grupo $-Y-Z$, en el que Y está opcionalmente sustituido alqueno y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes como se define o se divulga.

El término "alquil amina" se refiere a $R-NH_2$ en la que R es alquilo opcionalmente sustituido.

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

El término "trialquil amina" se refiere a NR_3 en la que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

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

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

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

El término "acilo" representa el grupo $-C(O)R$, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo.

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

El término "aciloxi" se refiere al grupo $-OC(O)-R$, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclico, arilo, heteroarilo, y $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "carbamatos" o "éster carbámico" se refiere a compuestos de fórmula general R_2NCOOR en la que cada R es igual o diferente. Se forma un carbamato cíclico cuando un grupo R del grupo amino está unido al grupo R del éster.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo. "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describen posteriormente pueden

sucedoer o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia sucede y casos en los que no.

5 Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monoradical está unido a un solo átomo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una ramificación), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo puente diradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando así un anillo fusionado en el grupo sustituido.

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

15 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros resultado de la definición de sustituyentes con sustituyentes adicionales para los mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que se sustituye con un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados a su inclusión en el presente documento. Tampoco se incluyen números infinitos de sustituyentes, si los sustituyentes son iguales o diferentes. En tales casos, el número máximo de dichos sustituyentes es tres. Cada una de las definiciones anteriores se ve limitada por una limitación de que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos están limitados a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

25 Un compuesto de Fórmula pretende incluir los compuestos de la divulgación y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, isómeros, tautómeros, solvatos, isótopos, hidratos, y polimorfos de dichos compuestos, a menos que se indique otra cosa. Además, 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 el 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 las cuales están destinadas para representarse mediante las estructuras de la presente memoria descriptiva a menos que se indique específicamente lo contrario.

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

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

45 "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.

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

50 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.

55 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. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

65 Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz", y "dosis terapéuticamente eficaz", son sinónimos y se refieren a una cantidad de un compuesto que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define posteriormente, cuando se administra a un mamífero, en particular, un ser humano, que necesita dicho tratamiento tomado según lo prescrito o administrado por un cuidador competente. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del

sujeto y la afección de la enfermedad que se esté tratando, del peso y de la edad del sujeto, la gravedad de la afección de la enfermedad, de la forma de administración y similares, que se puede determinar fácilmente por el experto en la técnica.

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

10 El término "profármaco" se refiere a compuestos de la Fórmula I que incluyen grupos químicos que, *in vivo*, pueden ser convertidos y/o pueden ser separados del resto de la molécula para proporcionar el fármaco activo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito biológicamente activo del mismo.

15 Los compuestos terapéuticos etiquetados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades DMPK (metabolismo del fármaco y farmacocinética) mejoradas, con respecto a distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio pueden 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 isotópicamente de esta divulgación y sus
20 profármacos generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación 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.

25 La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el 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. A menos que se indique otra cosa, 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.
30

El término "tratamiento" o "tratar" significa la administración de uno o más compuestos de la invención, por o en la dirección de un cuidador competente, a un mamífero, en particular, un ser humano, que tiene una enfermedad o que necesita dicha administración para propósitos que incluyen:

- 35
- (i) prevención de la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad de no se desarrollen;
 - (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o
 - 40 (iii) alivio de la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos.

En algunos casos, los compuestos de esta divulgación son capaces de formar sales de ácidos y/o bases.

45 El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Además se pueden preparar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas y 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, tal como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil
50 aminas, alquil aminas sustituidas, aminas di(alquilo sustituidas), aminas tri(alquilo sustituidas), alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas sustituidas, aminas di(alquenilo sustituidas), aminas tri(alquenilo sustituidas), mono, di o tri cicloalquil aminas, mono, di o tri arilaminas o aminas mixtas, etc. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, isopropilamina, trimetil amina, dietilamina, tri(iso-propil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina,
55 morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

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

65 Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y cada uno de los disolventes aceptables, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, y similares. El uso de

dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse en las composiciones principios activos complementarios.

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

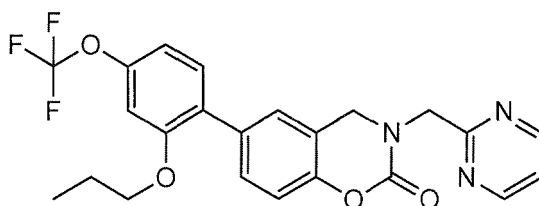
10 "Claudicación intermitente" significa el dolor asociado con enfermedad arterial periférica. "Enfermedad arterial periférica" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). PAD afecta a las arterias fuera del corazón y el cerebro. El síntoma más común de PAD son calambres dolorosos en las caderas, muslos o pantorrillas al caminar, subir escaleras o hacer ejercicio. El dolor se denomina claudicación intermitente. Cuando se enumeran los síntomas de la claudicación intermitente, se pretende abarcar tanto PAD como PVD.

Arritmia se refiere a cualquier ritmo cardíaco anormal. La bradicardia se refiere a un ritmo cardíaco anormalmente lento mientras que la taquicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente rápida. Como se usa en el presente documento, el tratamiento de las arritmias pretende incluir el tratamiento de taquicardias supraventriculares tal como fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia por reentrada nodal AV, taquicardia auricular, fibrilación ventricular (VF), o la taquicardia ventricular (VT). VT incluye taquicardia ventricular idiopática, síndrome de pre-excitación y Torsade de Pointes (TdP).

2. Nomenclatura

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

30



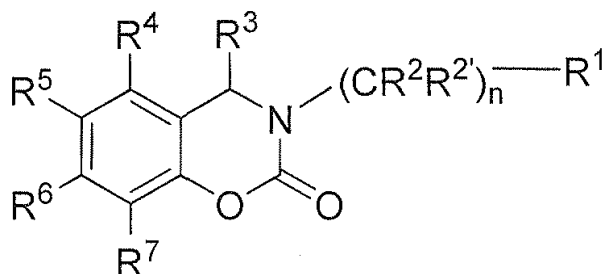
que se denomina: 6-(2-propoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona.

35

3. Compuestos

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

40



(I)

en la que

45 R¹ es un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros en el que cada grupo heteroarilo o heterocíclico contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y en la que el grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆,

alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, y -C(O)alquilo C₁-C₆;

R² y R^{2'} son en cada caso independientemente H o -alquilo C₁-C₆; o un conjunto de R² y R^{2'} se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆;

R³ es H, -alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆,

R⁴ es H, alquilo, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, o halo;

R⁵ es un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -O-arilo, y halo; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -alquilo C₁-C₆, o -haloalquilo C₁-C₆; y

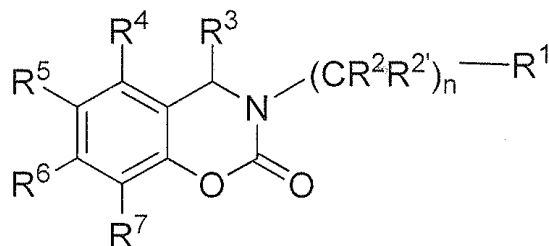
en donde el grupo -O-arilo del sustituyente está opcionalmente sustituido con -alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, o -Ohaloalquilo C₁-C₆; y en donde dos sustituyentes en el anillo de arilo, heteroarilo, o heterocíclico de R⁵ se combinan opcionalmente para formar un anillo bicíclico de 8-12 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno; y en donde el anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, y halo;

R⁶ es H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, o halo; o R⁶ se combina con el anillo de arilo, heteroarilo o heterocíclico de R⁵ para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, y halo;

R⁷ es H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, o halo; n = 1 - 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización más, la divulgación proporciona compuestos de fórmula (I)



en la que

30 R¹ es un grupo pirimidinilo, piridinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o triazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, y -C(O)alquilo C₁-C₆;

R² y R^{2'} son en cada caso independientemente H o alquilo C₁-C₆; o un conjunto de R² y R^{2'} se combina con el átomo de carbono al que ambos están unidos para formar un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;

R³ es H o -alquilo C₁-C₆;

R⁴ es H, -alquilo C₁-C₆, o halo;

R⁵ es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -O-arilo, y halo; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; en donde el grupo -O-arilo del sustituyente está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, o -Ohaloalquilo C₁-C₆; en donde dos sustituyentes en el anillo de fenilo de R⁵ se combinan opcionalmente para formar un anillo bicíclico que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno; y en donde el anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆ y halógeno;

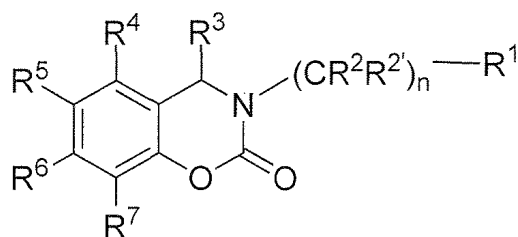
R⁶ es H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, o halo; o R⁶ se combina con el anillo de fenilo de R⁵ para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, y halo;

R⁷ es H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, o halo;

n = 1 - 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)

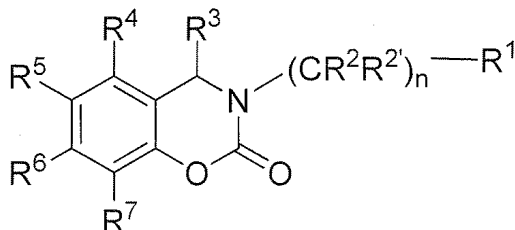


en la que:

- 5 R^1 es un grupo pirimidinilo, piridinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o triazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- R^2 y $R^{2'}$ son en cada caso independientemente H o alquilo C_1-C_3 ; o un conjunto de R^2 y $R^{2'}$ opcionalmente se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;
- 10 R^3 es H o -alquilo C_1-C_6 ;
- R^4 es H, o -alquilo C_1-C_6 ;
- R^5 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , -alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , -O-arilo, y halo;
- 15 R^6 es H, -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , o halo; o R^6 se combina con el anillo de fenilo de R^5 para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , -cicloalquilo C_3-C_6 , y halo;
- R^7 es H, -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , o halo;
- $n = 1 - 2$;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En otra realización más, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)

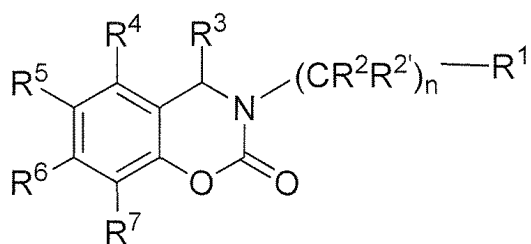


en la que

25

- R^1 es un grupo pirimidinilo, piridinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o triazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- R^2 y $R^{2'}$ son en cada caso independientemente H o alquilo C_1-C_3 ; o un conjunto de R^2 y $R^{2'}$ opcionalmente se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;
- 30 R^3 es H o -alquilo C_1-C_6 ;
- R^4 es H, o -alquilo C_1-C_6 ;
- R^5 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , -alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , -O-arilo, y halo;
- 35 R^6 es H, -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , o halo; o R^6 se combina con el anillo de fenilo de R^5 para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , -cicloalquilo C_3-C_6 , y halo;
- 40 R^7 es H, -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , o halo;
- $n = 1 - 2$;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula I

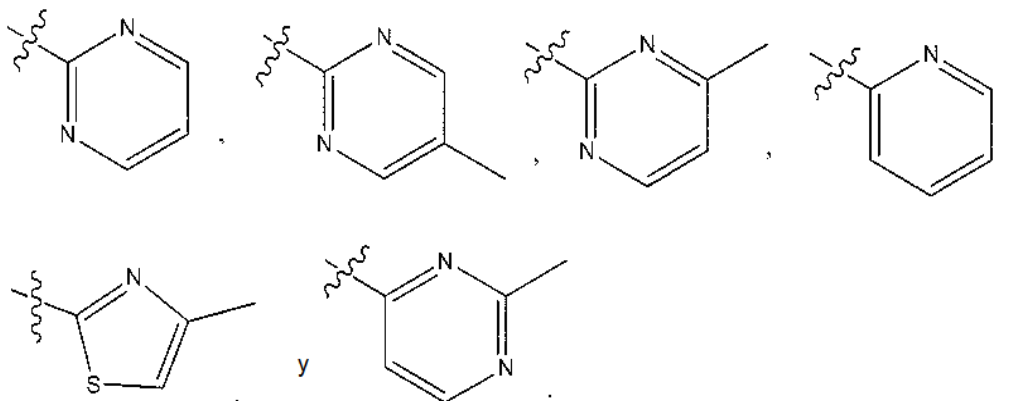


en la que,

- 5 R^1 es un grupo piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, o tiazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 y halo;
- R^2 y $R^{2'}$ son en cada caso independientemente H o alquilo C_1-C_3 ; o un conjunto de R^2 y $R^{2'}$ opcionalmente se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo ciclopropilo;
- R^3 es H o -alquilo C_1-C_6 ;
- R^4 es H;
- 10 R^5 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , y halo;
- R^6 es H, o -alquilo C_1-C_3 ;
- R^7 es H, o -alquilo C_1-C_3 ;
- $n = 1 - 2$;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

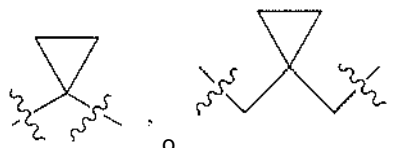
En una realización, R^1 es piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R^1 es pirimidinilo o piridinilo. En otra realización más, R^1 es tiazolilo o imidazolilo. En otra realización más, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

20



En una realización, n es 1, 2 o 3. En otra realización, n es 1 o 2. En otra realización más, n es 1.

- 25 En una realización $(CR^2R^{2'})_n$ constituye $-CH_2-$. En otra realización, $(CR^2R^{2'})_n$ constituye $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$. En otra realización más, $(CR^2R^{2'})_n$ constituye



- 30 En una realización, R^3 es H o alquilo C_1-C_3 . En otra realización R^3 es H o CH_3 . En otra realización, R^3 es H.

En una realización, R^4 es H, -alquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , -cicloalquilo C_3-C_6 , o halo. En otra realización, R^4 es H, -alquilo C_1-C_3 , o halo. En otra realización más, R^4 es H.

- 35 En una realización, R^5 es un grupo arilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo, -alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , o -O-arilo; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ;

En una realización, R⁵ es un grupo arilo sustituido con dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, cicloalquilo, -alquilo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, y -Ohaloalquilo C₁-C₃; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; y en donde los dos sustituyentes en el arilo se combinan opcionalmente para formar un anillo bicíclico que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno; y en donde el anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆ y halógeno.

En una realización, R⁵ es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -Ohaloalquilo C₁-C₃ y halo. En otra realización más, R⁵ es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -Ohaloalquilo C₁-C₃, y halo.

En otra realización más, R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, o trifluorometoxi.

En una realización, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en: H, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, o halo; o R⁶ se combina con el anillo de arilo de R⁵ para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -COOH, y halo; En una realización, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en: H, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -Ohaloalquilo C₁-C₆, o halo. En otra realización más, R⁶ es H o alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, o halo. En otra realización más, R⁶ es H o alquilo C₁-C₃.

En una realización, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: H, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -Ohaloalquilo C₁-C₃, o halo. En otra realización, R⁷ es H, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, o halo. En otra realización más, R⁷ es H o -alquilo C₁-C₃ o halo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la que:

R¹ es un grupo piridina, pirimidina, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, y -C(O)alquilo C₁-C₆;

R² y R² son en cada caso independientemente H o alquilo C₁-C₆; o un conjunto de R² y R² se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆;

R³ es H o -alquilo C₁-C₆;

R⁴ es H, o -alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -O-arilo, y halo; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; en donde el grupo -O-arilo del sustituyente está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, o -Ohaloalquilo C₁-C₆; en donde dos sustituyentes en el anillo de fenilo de R⁵ se combinan opcionalmente para formar un anillo bicíclico que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno; y en donde el anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆ y halógeno;

R⁶ es H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, o halo; o R⁶ se combina con el anillo de fenilo de R⁵ para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, y halo;

R⁷ es H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, o halo;

n = 1 - 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que,

R¹ es un grupo pirimidinilo, piridinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o triazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, y cicloalquilo C₃-C₆;

R² y R² son en cada caso independientemente H o alquilo C₁-C₃; o un conjunto de R² y R² opcionalmente se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆;

R³ es H o -alquilo C₁-C₆;

R⁴ es H, o -alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -Ohaloalquilo C₁-C₃, -O-arilo, y halo;

R⁶ es H, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₃, o halo; o R⁶ se combina con el anillo de fenilo de R⁵ para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, y halo;

R⁷ es H, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, o halo;

n = 1 - 4; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que,

- 5 R^1 es un grupo pirimidinilo, piridinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o triazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_6 ;
 R^2 y R^2 son en cada caso independientemente H o alquilo C_1-C_3 ; o un conjunto de R^2 y R^2 opcionalmente se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_6 ;
 R^3 es H o -alquilo C_1-C_6 ;
 R^4 es H, o -alquilo C_1-C_6 ;
10 R^5 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , -alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , -O-arilo, y halo;
 R^6 es H, -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , o halo; o R^6 se combina con el anillo de fenilo de R^5 para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , -cicloalquilo C_3-C_6 , y halo;
15 R^7 es H, -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , o halo;
 $n = 1 - 2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 20 R^1 es un grupo piridina, pirimidina, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , y -C(O)alquilo C_1-C_6 ;
 R^2 y R^2 son en cada caso independientemente H o alquilo C_1-C_6 ; o un conjunto de R^2 y R^2 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_6 ;
25 R^3 es H o -alquilo C_1-C_6 ;
 R^4 es H, o -alquilo C_1-C_6 ;
 R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C_1-C_6 , -alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -Oalquilo C_1-C_6 , -Ohaloalquilo C_1-C_6 , -O-arilo, y halo; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -alquilo C_1-C_6 , o -haloalquilo C_1-C_6 ; y
30 n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 35 R^1 es un grupo heterocíclico de 5 miembros;
un conjunto de R^2 y R^2 se combina para formar un grupo ciclopropilo;
 R^3 y R^4 son cada uno H;
 R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , y halo;
40 R^6 y R^7 son ambos H; y
 n es 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 45 R^1 es un grupo heterocíclico de 5 miembros;
Un conjunto de R^2 y R^2 se combina para formar un grupo ciclopropilo;
 R^3 y R^4 son cada uno H;
 R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , y halo;
50 R^6 y R^7 son ambos H; y
 n es 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 55 R^1 es un grupo heterocíclico de 5 miembros;
Un conjunto de R^2 y R^2 se combina para formar un grupo ciclopropilo;
 R^3 y R^4 son cada uno H;
 R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , y halo;
60 R^6 y R^7 son ambos H; y
 n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 65 R^1 es un heterocíclico de 6 miembros
 R^2 y R^2 son ambos H;

R³ es H o -alquilo (C₁-C₆);
 R⁴ es H o -alquilo (C₁-C₆);
 R⁵ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de
 5 R⁶ y R⁷ son ambos H; y
 n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

10 R¹ es un pirimidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;
 R² y R^{2'} son ambos H;
 R³ es CH₃;
 R⁴ es H;
 15 R⁵ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de -
 OCF₃, halógeno, CH₃, u -OCH₃;
 R⁶ y R⁷ son ambos H; y
 n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

20 R¹ es un pirimidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;
 R² y R^{2'} son ambos H;
 R³ es H;
 R⁴ es H;
 25 R⁵ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de -
 OCF₃, halógeno, CH₃, u -OCH₃;
 R⁶ y R⁷ son ambos H; y
 n es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

R¹ es tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;
 R² y R^{2'} son ambos H;
 35 R³ es H;
 R⁴ es H;
 R⁵ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de CH₃,
 -OCF₃, halógeno, o -OCH₃;
 R⁶ y R⁷ son ambos H; y
 n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;
 R² y R^{2'} son ambos H;
 45 R³ es H;
 R⁴ es H;
 R⁵ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de CH₃,
 -OCF₃, halógeno, o -OCH₃;
 R⁶ y R⁷ son ambos H; y
 50 n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente divulgación incluyen compuestos que comprenden una combinación de realizaciones
 de R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ como se divulga en el presente documento de tal forma que cada combinación de
 55 variables R¹-R⁷ representa una realización de un compuesto de la divulgación útil como se divulga en el presente
 documento.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto o compuestos de combinación divulgados en
 el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada
 60 de diabetes, retinopatía diabética, enfermedad renal, arritmias auriculares, arritmias ventriculares, insuficiencia
 cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica,
 insuficiencia cardíaca aguda, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina inducida por
 el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de
 miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias periféricas, síndrome de LQT, cardiomiopatía
 hipertrófica, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente.

65 En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto o compuestos de combinación divulgados en

el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada de diabetes, retinopatía diabética, enfermedad renal, arritmias auriculares, arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina inducida por el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias periféricas, síndrome de LQT, cardiomiopatía hipertrófica, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente.

En una realización, el compuesto o compuestos de la divulgación se seleccionan del grupo que consiste en:

- 10 6-(2-propoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidrofluoreno[3,2-e][1,3]oxazin-2(10H)-ona,
- 15 6-(2-propoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2,2-difluorobenzod][1,3]dioxol-5-il)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
- 20 6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
- 25 6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
- 30 6-(2-propoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
- 35 6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
- 40 3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-((1-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
- 45 3-((1-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((1-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
- 50 3-((1-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((1-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
- 55 6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
- 60 6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
- 65 3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
5 6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
10 6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
15 3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
20 4-metil-6-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
4-metil-6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
25 6-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(3,4-diclorofenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
30 7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
35 6-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
40 6-(3,4-diclorofenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
45 6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
50 6-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
55 6-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
8-fluoro-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
60 8-fluoro-6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
65 6-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
5 4-metil-6-(3-fenoxifenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(3-(difluorometoxi)fenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
10 4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
1-(4-(4-metil-2-oxo-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-6-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo,
15 4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
20 3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(piridin-4-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
25 3-(piridin-4-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-propoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidrofluoreno[3,2-e][1,3]oxazin-2(10H)-ona,
30 6-(2-propoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona
6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
35 3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
40 6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona
45 3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-propoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
50 6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
55 3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona
3-((1-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-
60 benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-((1-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-
2-ona,
65 6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3 -((1-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)metil)-3,4-dihidro-2H-
benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

3-((1-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

5 6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((1-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

10 6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

15 3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

20 6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

3-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

25 6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2 -ona,

6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

30 6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,

3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

35 6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,

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

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

40 6-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

6-(3,4-diclorofenil)-4-metil-3 -(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

45 6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

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

50 7-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

55 6-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(3,4-diclorofenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

60 6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

65 3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,

6-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
5 6-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
8-fluoro-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
10 8-fluoro-6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
15 6-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
3-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
20 4-metil-6-(3-fenoxifenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
25 6-(3-(difluorometoxi)fenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
30 1-(4-(4-metil-2-oxo-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-6-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo,
4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona,
35 3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona,
3-(piridin-4-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona, y
40 3-(piridin-4-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e][1,3]oxazin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 **4. Realizaciones adicionales**

En algunas realizaciones, En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados por la presente divulgación pueden ser eficaces en el tratamiento de las afecciones o enfermedades conocidas para responder a la administración de bloqueadores de canal de sodio tardío, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades
50 cardiovasculares tales como arritmias auriculares (por ejemplo, fibrilación auricular), arritmias ventriculares (por ejemplo, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, isquemia y lesión por reperfusión en el corazón, riñón, hígado y cerebro, angina inducida por el ejercicio, hipertensión pulmonar, enfermedad cardíaca congestiva incluyendo insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica, e infarto de miocardio. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados por la presente divulgación pueden usarse en el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema neuromuscular provocando dolor, picor,
55 convulsiones o parálisis, o en el tratamiento de diabetes o sensibilidad a la insulina reducida, y patologías relacionadas con la diabetes, tal como neuropatía periférica diabética.

Ciertos compuestos de la divulgación pueden poseer también una actividad suficiente en la modulación de canales de sodio neuronales, es decir, Na_v 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.7, y/o 1.8, y pueden tener propiedades farmacocinéticas apropiadas de tal forma que puedan ser activos con respecto al sistema nervioso central y/o periférico. Por consiguiente, los compuestos de la presente divulgación también pueden ser útiles en el tratamiento de la epilepsia o dolor o comezón o dolor de cabeza de origen neuropático.

65 En una realización, esta divulgación proporciona un método de tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente un ser humano que se alivia mediante el tratamiento con un agente capaz de reducir la corriente

tardía de sodio, que comprende administrar a dicho mamífero, en particular, un ser humano, que lo necesite, una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I u otros compuestos novedosos o combinación de compuestos divulgados en el presente documento. En otra realización, la patología es una enfermedad cardiovascular seleccionada de una o más de arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina inducida por el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias periféricas, hipertensión pulmonar, y claudicación intermitente.

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) divulgado en el presente documento para el tratamiento de síndrome de QT largo que comprende administrar una dosis eficaz de dicho compuesto de fórmula (I) a un ser humano que lo necesita. Específicamente, en una realización, la divulgación proporciona un compuesto útil para el tratamiento del síndrome de QT largo seleccionado del grupo que consiste en LQT1, LQT2, LQT3, LQT4, y LQT5, que comprende administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto de fórmula (I) a un ser humano que lo necesita.

El "síndrome de QT largo" o "LQTS" es causado por una disfunción de estructuras de proteínas en las células del corazón llamadas canales iónicos o estructuras proteicas que modulan la actividad de canales iónicos. Estos canales controlan el flujo de iones como moléculas de potasio, sodio y calcio. El flujo de estos iones dentro y fuera de las células produce la actividad eléctrica del corazón. Las anomalías de estos canales pueden ser adquiridas o heredadas. La forma adquirida usualmente es causada por medicamentos recetados, sin embargo, la forma hereditaria se produce cuando una mutación se desarrolla en uno de varios genes que producen o "codifican" uno de los canales iónicos que controlan la repolarización eléctrica. El gen mutante produce canales anormales a formarse, y de esta forma estos canales anormales son disfuncionales y la repolarización eléctrica del corazón lleva más tiempo. Esto se manifiesta en el electrocardiograma (ECG, EKG) por un intervalo de QT prolongado.

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

El LQTS congénito es causado por mutaciones en al menos uno de los quince genes con mutaciones en tres genes que representan aproximadamente el 70 % de los casos positivos del genotipo (LQT1-LQT3):

Enfermedad	Gen	Cromosoma	Canal de iones o proteína
LQT1	KCNQ1 (KVLQT1)	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}

*Los portadores homocigotos de las mutaciones novedosas de KVLQT1 tienen síndrome de Jervell, Lange-Nielsen. KVLQT1 y MinK se co-ensamblan para formar el canal I_{Ks} .

Las enfermedades LQT y los canales iónicos enumerados en la tabla anterior son los mismos para LQTS adquirido como son de LQTS heredado. La forma hereditaria de LQTS se produce cuando una mutación se desarrolla en uno de varios genes que producen o "codifican" uno de los canales iónicos o moduladores del canal iónico que controlan la repolarización eléctrica. Hay al menos quince formas diferentes de LQTS hereditario, caracterizadas como LQT1 - LQT15. Originalmente se caracterizan por la diversidad de la forma de la traza del ECG, y posteriormente se han asociado con mutaciones genéticas específicas. La forma de LQT1 es más frecuente, representando aproximadamente el 30-35 % de los pacientes de genotipado. LQT2 es el siguiente a aproximadamente el 25-30 %, y LQT3, de 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 nuevas técnicas genéticas.

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (I) divulgado en el presente documento para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de Fórmula (I) a un ser humano que lo necesita. La "cardiomiopatía hipertrófica" es una enfermedad en la que el músculo cardíaco (miocardio) se vuelve anormalmente grueso o hipertrofiado. Este del músculo cardíaco engrosado puede hacer que sea más difícil para el corazón bombear la sangre. La cardiomiopatía hipertrófica también puede afectar el sistema eléctrico del corazón. La HCM es la enfermedad cardíaca genética más común, que afecta aproximadamente a 1 de cada 500 personas. Es causada por mutaciones autosómicas dominantes en los genes que codifican componentes críticos del sarcómero cardíaco. La HCM es reconocida clínicamente como hipertrofia ventricular izquierda (LV) inexplicable (normalmente ≥ 15 mm de espesor de la pared ventricular) en ausencia de otros problemas cardíacos o afecciones sistémicas con capacidad

para 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 HCM es una de las principales causas de muerte súbita en adultos jóvenes.

5 En otra realización, la patología adecuada para el tratamiento con un compuesto de fórmula I es diabetes o neuropatía periférica diabética. En una realización más, la patología da como resultado uno o más de dolor neuropático, epilepsia, dolor de cabeza, convulsiones o parálisis.

10 En una realización, esta divulgación proporciona un método para tratar la diabetes en un mamífero, en particular, un ser humano, que comprende administrar a un mamífero, particularmente un ser humano, que lo necesite una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I u otros compuestos novedosos o combinaciones divulgadas en el presente documento. La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia; metabolismo alterado de lípidos, carbohidratos y proteínas; y un mayor riesgo de complicaciones de la enfermedad vascular. La diabetes es un problema de salud pública creciente, ya que está asociado tanto con el aumento de la edad y la obesidad.

15 Hay dos tipos principales de diabetes mellitus: 1) Tipo I, también conocida como diabetes insulino-dependiente (IDDM) y 2) Tipo II, también conocida como diabetes independiente de insulina o no insulino-dependiente (NIDDM). Ambos tipos de diabetes mellitus se deben a cantidades insuficientes de insulina circulante y/o una disminución en la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina.

20 La diabetes tipo I es el resultado de la insuficiencia del cuerpo para producir insulina, la hormona que "desbloquea" las células del cuerpo, para que la glucosa ingrese y las alimente. Las complicaciones de la diabetes tipo I incluyen enfermedad cardíaca e ictus; retinopatía (enfermedad ocular); enfermedad renal (nefropatía); neuropatía (daños en los nervios); así como el mantenimiento de una buena salud en la piel, pies y bucal.

25 La diabetes 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 es producida naturalmente por el cuerpo. La afección en la que el cuerpo no puede usar la insulina de manera óptima se denomina resistencia a la insulina. La diabetes tipo II va a menudo acompañada por presión sanguínea alta y esto puede contribuir a enfermedad cardíaca. En pacientes con diabetes mellitus tipo II, el estrés, una infección y medicamentos (tales como los corticoesteroides) también pueden llevar a niveles muy elevados de azúcar en la sangre. Acompañada por deshidratación grave, la elevación de azúcar en sangre en pacientes con diabetes tipo II puede conducir a un aumento en la osmolaridad sanguínea (estado hiperosmolar). Esta afección puede llevar a que se presente coma.

30 Se ha sugerido que la ranolazina (RANEXA®, un inhibidor selectivo de I_{Na} tardía (INaL)) puede ser un agente antidiabético que provoca la preservación de linfocitos β y aumenta la secreción de insulina de modo dependiente de glucosa en ratones diabéticos (véase Y. Ning et al. J Pharmacol Exp Ther. 2011, 337(1), 50-8). Por lo tanto, se contempla la posibilidad de que los compuestos de Fórmula (I) o los compuestos novedosos o combinaciones divulgadas en el presente documento puedan ser útiles como agentes antidiabéticos para el tratamiento de diabetes por separado o junto con la ranolazina u otros agentes antidiabéticos.

5. Composiciones farmacéuticas y administración

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

50 Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tengan utilidades similares, incluyendo, por ejemplo, rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como un inhalador, o a través de un dispositivo impregnado o recubierto tal como una endoprótesis, por ejemplo, o un polímero cilíndrico inserto en la arteria. Un experto en la técnica es consciente de los métodos y procedimientos para la preparación y/o la administración de formulaciones descritas en el presente documento.

60 Un modo de administración es parenteral, especialmente mediante inyección. Las formas en las que las composiciones novedosas de la presente divulgación pueden incorporarse para administración por inyección incluyen suspensiones acuosas o de aceite o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla

- de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. También se usan convencionalmente soluciones acuosas en una solución salina para inyección. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas de los mismos adecuadas), 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, timerosal y similares.
- Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación en la cantidad requerida en el solvente apropiado con diversos ingredientes diferentes como se enumera anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtrado. Generalmente, 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. Para administración parenteral, se preparan soluciones inyectables estériles que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, de 0,1 mg a 700 mg, de un compuesto descrito en el presente documento. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.
- La administración oral es otra ruta para administración de compuestos de acuerdo con la presente divulgación. La administración puede ser a través de cápsulas o comprimidos con cubierta entérica, o similares. En la fabricación de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento, el principio activo se diluye generalmente en un excipiente y/o se incluye en tal vehículo que puede estar en forma de cápsula, sobrecito, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en la forma de un material sólido, semi-sólido, o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, vehículo o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, 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 arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como metil y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saporíferos.
- Las composiciones de la divulgación pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio o principios activos después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármaco de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con polímeros o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se presentan en las Patentes de Estados Unidos N.º 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente divulgación emplea dispositivos de administra transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una 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 Nos. 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para administración continua, pulsátil, o bajo demanda de agentes farmacéuticos.
- Las composiciones pueden formularse preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, capsula, o ampolla). Los compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Para administración oral, cada unidad de dosificación puede contener de 1 mg a 1 g, o como alternativa, de 100 mg a 500 mg, 200 mg a 400 mg, o 400 mg a 800 mg, de un compuesto descrito en el presente documento. Para administración parenteral, una dosis adecuada puede ser de 0,1 mg a 700 mg, 1 mg a 300 mg, o como alternativa, 5 mg a 100 mg, de un compuesto en un compuesto descrito en el presente documento. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada por un médico, en vista de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto

o compuestos reales administrados y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición 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, significa que el principio activo se dispersa uniformemente 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 descripción pueden estar recubiertas o compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de acción prolongada, o para proporcionar protección contra 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. Preferiblemente, las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones preferiblemente en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una mascarilla, o máquina de respiración con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión, o polvo pueden administrarse, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

Terapia de combinación

Los pacientes que están siendo tratados por la administración de los bloqueadores de canal de sodio tardío de la divulgación pueden presentar enfermedades o afecciones que se benefician de un tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o afecciones pueden ser de naturaleza cardiovascular o pueden estar relacionadas con trastornos pulmonares, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Además, algunos pacientes coronarios tratados por la administración de los bloqueadores de canal de sodio tardío de la divulgación presentan condiciones que pueden beneficiarse del tratamiento con agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos y/o antidepresivos y agentes ansiolíticos.

Terapia de combinación de agentes cardiovasculares

Las enfermedades o afecciones cardiovasculares que pueden beneficiarse de un tratamiento de combinación de los bloqueadores del canal de sodio tardío de la divulgación con otros agentes terapéuticos incluyen, sin limitación, angina incluyendo angina estable, angina inestable (UA), angina inducida por ejercicio, angina variante, arritmias, claudicación intermitente, infarto de miocardio incluyendo infarto de miocardio no STE (NSTEMI), hipertensión pulmonar incluyendo hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (o crónica) e insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (disfunción diastólica), insuficiencia cardíaca aguda o isquemia recurrente.

Los agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de enfermedades o afecciones cardiovasculares incluyen anti-anginales, agentes de insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos y agentes de reducción de lípidos.

La co-administración de los bloqueadores de canal de sodio tardío de la divulgación con agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de afecciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares permite la mejora en el estándar de terapia de atención que el paciente está recibiendo actualmente. En algunas realizaciones, los bloqueadores de canal de sodio tardío de la divulgación se co-administran con ranolazina (RANEXA®).

Anti-anginales

Los anti-anginales incluyen beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de calcio y nitratos. Los beta-bloqueadores reducen la necesidad de oxígeno del corazón reduciendo su carga de trabajo, dando como resultado una disminución de la frecuencia cardíaca y una contracción cardíaca menos vigorosa. Los ejemplos de beta-bloqueantes incluyen acebutolol (Sectral®), atenolol (Tenormin®), betaxolol (Kerlone®), bisoprolol/hidroclorotiazida (Ziac®), bisoprolol (Zebeta®), carteolol (Cartrol®), esmolol (Brevibloc®), labetalol (Normodyne®, Trandate®),

metoprolol (Lopressor®, Toprol® XL), nadolol (Corgard®), propranolol (Inderal®), sotalol (Betapace®), y timolol (Blocadren®).

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

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

15 *Agentes de insuficiencia cardíaca*

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

20 Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE) reducen la carga de trabajo del corazón mediante la expansión de los vasos sanguíneos y la disminución de la resistencia al flujo sanguíneo. Los ejemplos de inhibidores de ACE incluyen benazeprilo (Lotensin®), captoprilo (Capoten®), enalaprilo (Vasotec®), fosinopril (Monopril®), lisinopril (Prinivil®, Zestril®), moexiprilo (Univasc®), perindopril (Aceon®), quinapril (Accupril®), ramipril (Altace®), y trandolapril (Mavik®).

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

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

40 *Agentes antitrombóticos*

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

45 Los inhibidores de plaquetas inhiben la actividad de coagulación de las plaquetas, reduciendo así la coagulación en las arterias. Los ejemplos de inhibidores de plaquetas incluyen ácido acetilsalicílico (Aspirina), ticlopidina, clopidogrel (Plavix®), prasugrel (Effient®), dipiridamol, cilostazol, persantina sulfpirazona, dipiridamol, indometacina e inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa, tal como abciximab, tirofiban y eptifibatida (Integrelin®). Los beta-bloqueadores y bloqueadores del canal de calcio tienen también un efecto inhibitorio de plaquetas.

50 Los anticoagulantes evitan que los coágulos de sangre crezcan más grandes y previenen la formación de nuevos coágulos. Los ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina (Angiomax®), warfarina (Coumadin®), heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, danaparoid, lepirudín y argatroban.

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

55 *Agentes antiarrítmicos*

Los agentes antiarrítmicos se usan para tratar trastornos del ritmo y la frecuencia cardíaca. Los ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, dronedarona, quinidina, procainamida, lidocaína y propafenona. Los glucósidos cardíacos y beta-bloqueadores también se utilizan como agentes antiarrítmicos.

60 Las combinaciones con amiodarona y dronedarona son de interés (véase la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2010/0056536 y la Publicación de Solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2011/0183990, cuya totalidad se incorpora en el presente documento).

65 *Agentes antihipertensivos*

Los agentes antihipertensivos se usan para tratar la hipertensión, una afección en la que la presión sanguínea es

consistentemente superior a lo normal. La hipertensión se asocia con muchos aspectos de la enfermedad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis y formación de coágulos. Los ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen antagonistas adrenérgicos alfa-1, tales como prazosina (Minipress®), mesilato de doxazosina (Cardura®), clorhidrato de prazosina (Minipress®), prazosina, politiazida (Minizide®), y clorhidrato de terazosina (Hytrin®); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal®), nadolol (Corgard®), timolol (Blocadren®), metoprolol (Lopressor®), y pindolol (Visken®); agonistas de alfa-adrenoceptor central, tales como clorhidrato de clonidina (Catapres®), clorhidrato de clonidina y clortalidona (Clorpres®, Combipres®), acetato de guanabenz (Wytensin®), clorhidrato de guanfacina (Tenex®), metildopa (Aldomet®), metildopa y clortiazida (Aldoclor®), metildopa e hidrocortiazida (Aldoril®); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne®, Trandate®), carvedilol (Coreg®); agentes bloqueadores adrenérgicos de neuronas, tales como guanetidina (Ismelin®), reserpina (Serpasil®); antihipertensivos que actúan en el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres®), metildopa (Aldomet®), guanabenz (Wytensin®); agentes anti-angiotensina II; inhibidores de ACE, tales como perindoprilol (Aceon®) captoprilol (Capoten®), enalaprilol (Vasotec®), lisinoprilol (Prinivil®, Zestril®); antagonistas de los receptores de angiotensina II, tales como candesartán (Atacand®), eprosartán (Teveten®), irbesartán (Avapro®), losartán (Cozaar®), telmisartán (Micardis®), valsartán (Diovan®); bloqueadores de los canales de calcio, tales como verapamilo (Calan®, Isoptin®), diltiazem (Cardizem®), nifedipina (Adalat®, Procardia®); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusiato (Nipride®), diazóxido (Hyperstat® IV), hidralazina (Apresoline®), minoxidilo (Loniten®), verapamilo; y activadores del canal de potasio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandilo y pinacidilo. Un paciente que padece hipertensión puede beneficiarse del tratamiento con una terapia de combinación que comprende administrar al paciente de la Fórmula I según se divulga en el presente documento junto con al menos un agente terapéutico antihipertensivo.

Agentes de reducción de lípidos

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

En esta divulgación, el paciente que presenta un caso de enfermedad coronaria aguda a menudo padece afecciones médicas secundarias tal como uno o más de un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular periférico, o un trastorno gastrointestinal. Dichos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento de una terapia de combinación que comprende la administración al paciente de un compuesto de Fórmula I junto con al menos un agente terapéutico (agentes terapia de combinación potenciales divulgados en el presente documento), a un paciente que lo necesita.

Terapia de combinación de trastornos pulmonares

Trastorno pulmonar se refiere a cualquier enfermedad o afección relacionada con los pulmones. Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, sin limitación, hipertensión pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis y enfisema. Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores que incluyen agonistas beta2 y anticolinérgicos, corticoesteroides y suplementos electrolíticos. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos utilizados para tratar los trastornos pulmonares incluyen epinefrina, terbutalina (Brethaire®, Bricanil®), albuterol (Proventil®), salmeterol (Serevent®, Serevent Diskus®), teofilina, bromuro de ipratropio (Atrovent®), tiotropio (Spiriva®), metilprednisolona (Solu-Medrol®, Medrol®), magnesio y potasio.

La hipertensión arterial pulmonar (PAH) es una forma de trastorno pulmonar. Los compuestos útiles para el tratamiento de PAH incluyen los antagonistas de los receptores de endotelina, antagonistas de los receptores de PDE5, etc. Algunos ejemplos de agentes útiles para el tratamiento de PAH incluyen, por ejemplo, ambrisentán (Letairis®), Bosentán (Tracleer®), macicentán (Opsumit®), riociguat (Adempas®), Epoprostinol de sodio (Flolan®), tresprostnilol (Remodulin®), Tyvaso®, sildenafilol (Revatio®), tadalafilo (Adcirca®).

Los compuestos de la divulgación en el presente documento pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de los trastornos pulmonares que comprenden la administración de una combinación de dicho compuesto de la presente divulgación y un agente o agentes utilizados para tratar los trastornos pulmonares.

Terapia de combinación de trastornos metabólicos

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

Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes

antihipertensivos y agentes de reducción de lípidos, como se describe en la sección de "Terapia de combinación de agentes cardiovasculares" anterior. Otros agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa y miméticos de incretina. Los compuestos de la divulgación en el presente documento pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de trastornos metabólicos que comprenden la administración de dicho compuesto de la presente divulgación individualmente o junto con un agente o agentes utilizados para tratar trastornos metabólicos, a un paciente que lo necesita.

Terapia de combinación de trastornos vasculares periféricos

Los trastornos vasculares periféricos son trastornos de los vasos sanguíneos (venas y arterias) ubicados fuera del corazón y el cerebro, incluyendo, por ejemplo, enfermedad arterial periférica (PAD), una afección que se desarrolla cuando las arterias que suministran sangre a los órganos internos, los brazos y las piernas se bloquean completa o parcialmente como resultado de la aterosclerosis. Los compuestos de la divulgación en el presente documento pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de trastornos vasculares periféricos que comprenden la administración de dicho compuesto de la presente divulgación individualmente o junto con un agente o agentes utilizados para tratar trastornos vasculares periféricos, a un paciente que lo necesita.

Terapia de combinación de trastornos gastrointestinales

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

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

Terapia de combinación de antibióticos, analgésicos, antidepresivos y agentes anti-ansiedad

Los pacientes que presentan un evento de enfermedad coronaria aguda pueden presentar afecciones que se benefician de la administración de un agente o agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, antidepresivos y agentes anti-ansiedad junto con un compuesto como se divulga en el presente documento.

Antibióticos

Los antibióticos son agentes terapéuticos que aniquilan o detienen el crecimiento de microorganismos, incluyendo bacterias y hongos. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen antibióticos β-lactama, incluyendo penicilinas (amoxicilina), cefalosporinas, tales como cefazolina, cefuroxima, cefadroxilo (Duricef®), cefalexina (Queflex®), cefradina (Velosef®), cefaclor (Ceclor®), cefuroxima axetil (Ceftin®), cefprozilo (Cefzil®), loracarbef (Lorabid®), cefixima (Suprax®), cefpodoxima proxetilo (Vantin®), ceftibuten (Cedax®), cefdinir (Omnicef®), ceftriaxona (Rocephin®), carbapenemas y monobactamas; tetraciclinas, tal como tetraciclina; antibióticos macrólidos, tal como eritromicina; aminoglucósidos, tales como gentamicina, tobramicina, amikacina; quinolonas tal como ciprofloxacina; péptidos cíclicos, tales como vancomicina, estreptograminas, polimixinas; lincosamidas, tal como clindamicina; oxazolidinonas, tal como linezolid; y antibióticos sulfa, tal como sulfisoxazol. Los compuestos de la divulgación en el presente documento pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de infecciones bacterianas que comprenden la administración de dicho compuesto de la presente divulgación individualmente o junto con un agente o agentes utilizados para tratar las infecciones bacterianas, a un paciente que lo necesita.

Analgésicos

Los analgésicos son agentes terapéuticos que se utilizan para aliviar el dolor. Los ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos y morfomiméticos, tales como fentanilo y morfina; paracetamol; AINE e inhibidores de COX-2. Dada la capacidad de los bloqueadores de canal de sodio tardío de la divulgación para tratar el dolor neuropático por medio de la inhibición de los canales de sodio Na_v1.7 y 1.8, se contempla la combinación con analgésicos. Véase la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 20090203707.

Agentes antidepresivos y anti-ansiedad

Los agentes antidepresivos y anti-ansiedad incluyen los agentes usados para tratar los trastornos de ansiedad, depresión y aquellos utilizados como sedantes y tranquilizantes. Los ejemplos de agentes antidepresivos y anti-ansiedad 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®); paroxetine (Paxil®, Seroxat®, Aropax®); trazodona (Desyrel®); amitriptilina (Elavil®); y bupropión (Wellbutrin®).

Zyban®).

Por consiguiente, un aspecto de la divulgación proporciona una composición que comprende los bloqueadores de canal de sodio tardío de la divulgación y al menos un agente terapéutico divulgado en el presente documento para el tratamiento de combinación o profilaxis. En una realización alternativa, la composición comprende bloqueadores de canal de sodio tardío de la divulgación y al menos dos agentes terapéuticos en el presente documento para el tratamiento de combinación o profilaxis. En realizaciones alternativas adicionales, la composición comprende bloqueadores de canal de sodio tardío de la divulgación y al menos tres agentes terapéuticos, los bloqueadores de canal de sodio tardío de la divulgación y, al menos, cuatro agentes terapéuticos, o los bloqueadores de canal de sodio tardío de la divulgación y al menos cinco agentes terapéuticos.

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

6. Síntesis de los compuestos a modo de ejemplo

Los compuestos de la divulgación pueden prepararse utilizando los métodos divulgados en el presente documento y modificaciones de rutina de los mismos que serán evidentes dada la divulgación en el presente documento y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden utilizar métodos de síntesis convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas del presente documento. La síntesis de los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, compuestos con estructuras descritas por la Fórmula I, II u otras fórmulas o compuestos descritos en el presente documento, podrán 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.

Síntesis generales

Las realizaciones típicas de compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden sintetizarse mediante esquemas de reacción generales que se describen a continuación. Será evidente que un producto dado deseado para el cual se definen los grupos de sustituyentes, los materiales de partida necesarios generalmente pueden determinarse mediante inspección basada en el régimen general divulgado en el presente documento. Los materiales de partida se obtienen normalmente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar los compuestos que son realizaciones de la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar con respecto a los esquemas divulgados en el presente documento proporcionará la identidad de cada grupo de sustituyentes. =

Parámetros de las reacciones de síntesis

Los compuestos de esta divulgación pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, usando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.); también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas y adecuadas pueden variar con los reactantes particulares o el disolvente usado, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina o por referencia a la técnica.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores apropiados para diversos grupos funcionales, así como también las condiciones apropiadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a Edición, Wiley, Nueva York, y referencias citadas en el anterior.

Además, los compuestos de esta divulgación pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros individuales o diastereómeros, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del ámbito de la divulgación, a menos que se indique otra cosa. Se pueden preparar estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos ya conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas de dichos compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, reactivos de resolución quiral y similares.

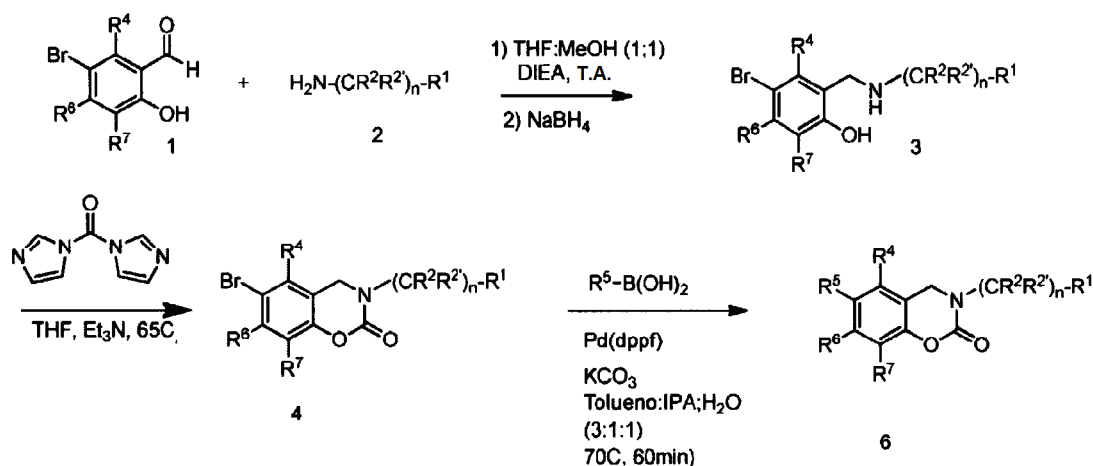
Los materiales de partida para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o se pueden preparar por medio de procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida se encuentran disponibles a partir de proveedores comerciales tales como Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos), Bachem (Torrance, California, Estados Unidos), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, Estados Unidos). Otros se pueden preparar mediante procedimientos, o modificaciones obvias de los mismos, que se describen 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 Complementos (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5ª Edición, 2001), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

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

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

Síntesis de los compuestos de Fórmula I

Esquema 1

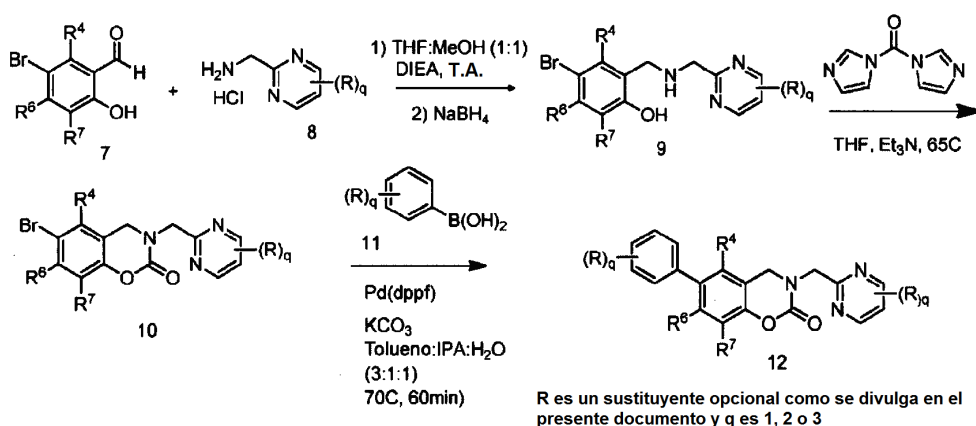


En general, un derivado de salicinaldehído de fórmula (1) que tiene sustituyentes R^4 , R^6 , y R^7 deseados se emplea como material de partida con un grupo saliente adecuado, por ejemplo, un bromo u otro grupo saliente adecuado. El compuesto de fórmula (1) se hace reaccionar en una reacción de aminación reductora con una amina apropiada que tiene el grupo deseado $(CR^2R^2)_n-R^1$ de Fórmula (I) para formar el producto (3) acoplado a amina secundaria. Un experto en la técnica es consciente de métodos para realizar reacciones de aminación reductora. El compuesto (3) se cicla a través de una reacción de inserción de carbonilo utilizando bisimidazolil carbonilo (también denominado carbonil diimidazol (CDI) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina) y un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, para formar el compuesto de benzoisoxazinona 4. El acoplamiento de paladio catalizado (Suzuki) del intermedio (4) y una fuente de ácido borónico o éster borónico del grupo R^5 proporcionan el compuesto de fórmula (6) como se muestra.

Un experto en la técnica es consciente de que otros grupos R^5 que tienen núcleos arilo, heteroarilo o heterocíclicos de acuerdo con el compuesto deseado de fórmula (I) u otros compuestos o divulgados en el presente documento, pueden introducirse como el compañero de acoplamiento de ácido borónico u otros compañeros de reacción de acoplamiento para preparar un análogo deseado del compuesto (6) o un compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo R^5 arilo, heteroarilo, o heterocíclico.

La preparación de los compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo R^1 heterocíclico, por ejemplo, imidazolilo, pirimidina o tiazolilo puede lograrse a partir de una amina que tiene un extremo heterocíclico. El Esquema 2 a continuación es un ejemplo específico del esquema general 1 anterior que muestra la formación del compuesto (12) en el que R^1 es heterocíclico, por ejemplo, pirimidinilo.

Esquema 2



- 5 Como se muestra en el esquema 2 anterior, se hace reaccionar 2-hidroxi,5-bromo benzaldehído (7) opcionalmente sustituido con clorhidrato de 2-aminometilpirimidina (8) opcionalmente sustituido en condiciones de aminación reductora para proporcionar el producto de amina acoplado (9). Por ejemplo, la aminación reductora puede realizarse usando un agente reductor tal como borohidruro sódico; en un disolvente adecuado o mezclas de disolventes, tal como tetrahidrofurano o 1:1 de THF/MeOH; una base adecuada, tal como diisopropil etilamina; y en condiciones de temperatura adecuadas, por ejemplo, aproximadamente temperatura ambiente, para proporcionar el producto acoplado (9). Después, el producto acoplado (9) se hace reaccionar con carbonildiimidazol (CDI) en condiciones de inserción de carbonilo conocidas o como se divulga en el presente documento en la sección de ejemplos. Por ejemplo, el acoplamiento puede realizarse en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano; una base adecuada, tal como trietilamina; y en condiciones de temperatura adecuadas, por ejemplo, aproximadamente 65° C, para proporcionar el producto de carbamato (10). Después, el carbamato (10) se hace reaccionar con un ácido fenil borónico opcionalmente sustituido (11) (u otro ácido borónico o éster de arilo, heteroarilo, o heterocíclico) en condiciones de reacción catalítica adecuadas (por ejemplo, Pd(dppf), K₂CO₃, mezcla de tolueno/IPA/H₂O (3:1:1)) para proporcionar el compuesto deseado (12) o análogo de fórmula (I), un otra realización en el presente documento.

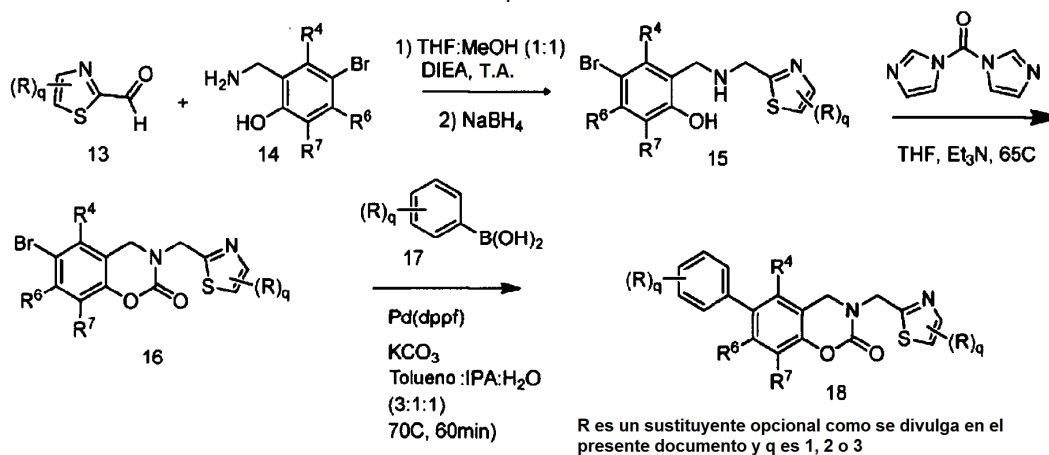
20

Síntesis de núcleo opcional

- En una realización, los compuestos de la divulgación pueden fabricarse invirtiendo la fuente de aldehído y amina para producir el producto de aminación reductora. Por ejemplo, el esquema 3, destaca el uso de compañeros de aminación reductora invertidos para formar compuestos de fórmula (I) u otra realización divulgada en el presente documento, donde R¹ es heterocíclico (por ejemplo, tiazolillo opcionalmente sustituido). El esquema también es aplicable a compuestos de la divulgación en los que R¹ es arilo o heteroarilo. En el esquema (3), el aldehído (13) se hace reaccionar con el compuesto bencil amina (14) en condiciones de aminación reductora para proporcionar el compuesto (15). El compuesto (15) se carbonila para formar el carbamato cíclico (16) que después se acopla con un ácido fenil borónico opcionalmente sustituido (17) o éster (o ácido borónico o éster de heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido) a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki para obtener el compuesto (18).

30

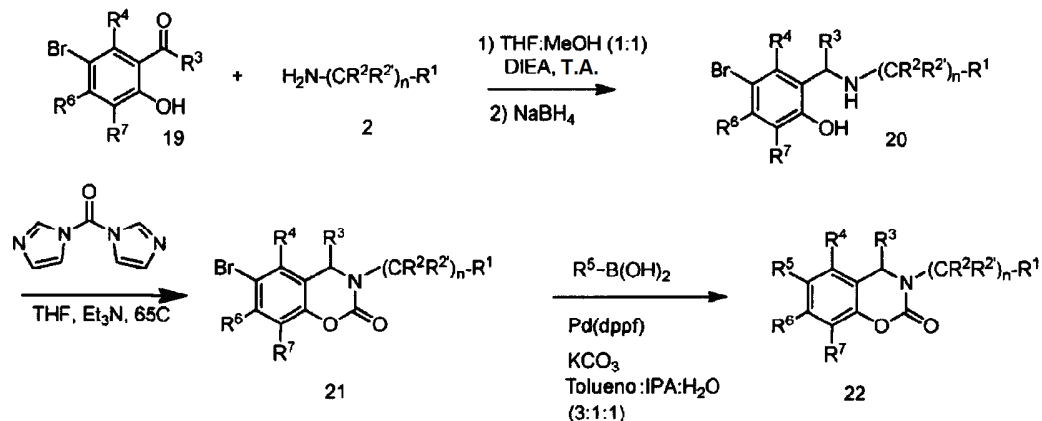
Esquema 3



Los compuestos de fórmula (I) u otra realización divulgada en el presente documento en la que R³ es alquilo u otro sustituyente divulgado, pueden prepararse utilizando una cetona correspondiente en lugar del aldehído.

Esquema 4

5

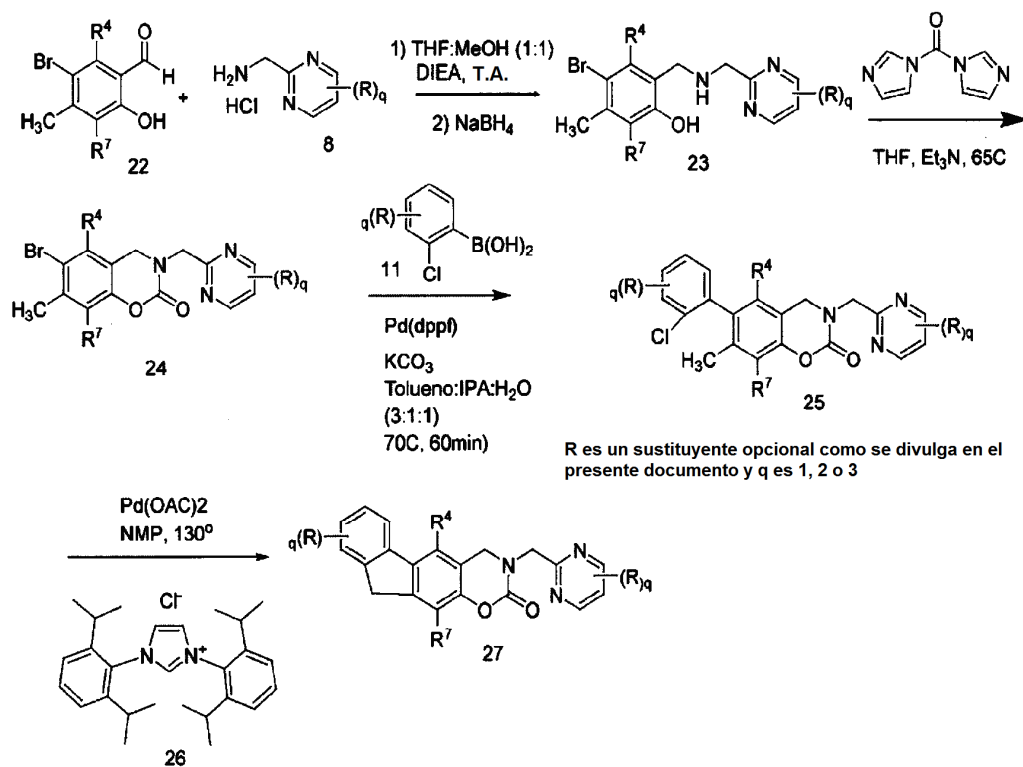


Por ejemplo, el esquema 4 muestra la formación del compuesto (22), un compuesto Fórmula (I) partiendo de la cetona (19). La cetona (19) se amina de forma reductora con la amina (2) para producir la amina acoplada secundaria (19) después de los procedimientos descritos previamente. La amina (19) se carbonila para formar el carbamato (20). El carbamato (20) se acopla con un grupo R⁵ introducido como el ácido borónico o éster para proporcionar el compuesto (22).

10

Los compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ se combina con el anillo de fenilo de R⁵ para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos, pueden prepararse siguiendo el procedimiento del Esquema 5 a continuación, o modificaciones del mismo conocidas por un experto en la técnica.

15



Como se muestra en el Esquema 5, un derivado de salicilaldehído sustituido apropiadamente que tiene un alquilo, por ejemplo, sustituyente metilo en la posición R⁶ del compuesto de fórmula (I), puede hacerse reaccionar con la

amina (8) en condiciones de aminación reductora para producir el compuesto (23). El compuesto (23) se cicla entonces para formar el carbamato (24) usando procedimientos de inserción de carbonilo descritos en el presente documento. Después, el carbamato (24) se acopla a una fuente de ácido borónico que tiene un grupo saliente apropiadamente sustituido, por ejemplo, halógeno, para formar el intermedio (25) usando procedimientos de acoplamiento de Suzuki descritos previamente. El producto acoplado (25) luego se cicla a través de la activación catalizada con paladio del enlace C-H bencílico al producto del anillo tetracíclico (27) usando ligandos apropiados (por ejemplo, cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1H-imidazol-3-io) y las condiciones de reacción que se divulgan en el presente documento o que se conocen por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Tao, TinWu et al., Synthesized of methylene-bridge Polyarenes through Palladium Catalyzed Activation of Benzylic Carbon-Hydrogen Bond, *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 3267-3274.

En los esquemas anteriores, también se apreciará que las reacciones pueden dar como resultado la producción de una serie de productos isoméricos, cualquiera o todos los cuales pueden ser aislados y purificados usando técnicas convencionales.

Ejemplos

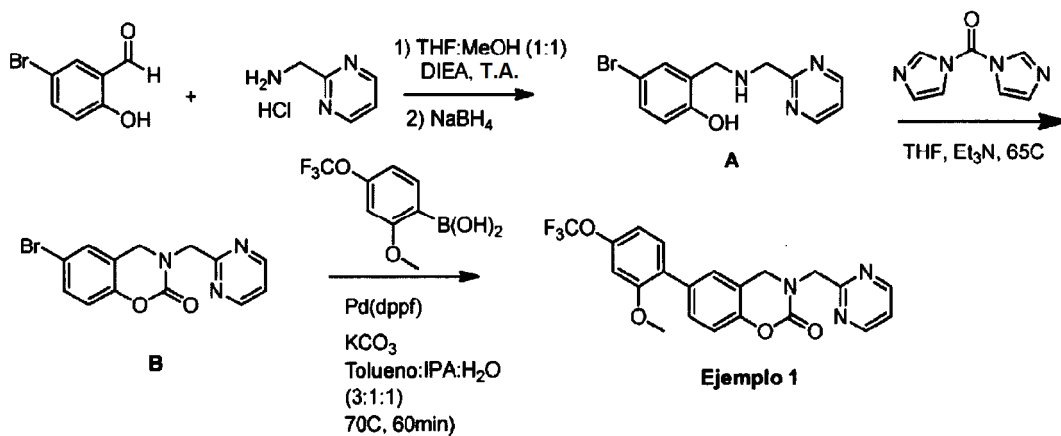
Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas divulgadas en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por los inventores para que funcionen bien en la práctica de la divulgación, y por lo tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, Los expertos en la técnica, a la luz de la presente divulgación, deberían apreciar que se pueden hacer cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún así obtener un resultado similar o parecido sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación.

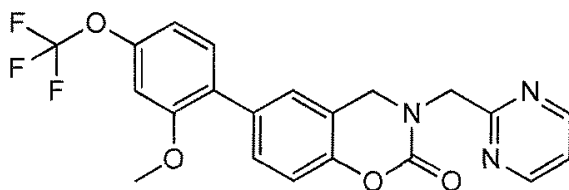
Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
°C	Grado Celsius
anal	Analítica
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
AE	Alcohol etílico
ECF	Fluido extracelular
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
EGTA	Ácido etilenglicol tetraacético
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
Cl ₅₀	La concentración inhibidora máxima media
IMR-32	Línea celular de neuroblastoma humano
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
kHz	Kilohertzio
LCMS/LC-MS	Cromatografía líquidos-espectrometría de masas
M	Molar
m	múltiple
m/z	relación masa-carga

M+	Pico de masa
M+H	Pico de masa más hidrógeno
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahertzio
min/m	Minuto
ml	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nmol	Nanomol
mOsmol	Miliosmol
MRM	Microscopía de resonancia magnética
MS	Espectroscopía de masas
ms	Milisegundo
mV	Milivoltio
mw	Microondas
N	Normal
mol	Mol
RMN	Resonancia magnética nuclear
pA	Picoamp
Ph	Fenilo
prep.	Preparativa
c.s.	Cantidad suficiente para conseguir una función indicada
Fr	Factor de retención
TA/ta	Temperatura ambiente
s	Segundo
s	Singlete
SEM	Error estándar de la media
t	Triplete
TB	Bloque tónico
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TTX	Tetrodotoxina
UDB	Bloque dependiente del uso
WT	Tipo silvestre
δ	Desplazamiento químico
μg	Microgramo
μl	Microlitro
μM	Micromolar
μm	Micrómetro
μmol	Micromol

Ejemplos



Ejemplo 1**6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona**

5

Se combinaron 5-bromosalicilaldehído (2,49 mmol) y 2-aminometilpirimidina HCl (3,73 mmol) en una mezcla THF:MeOH (20:2 ml) seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (5-7 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a TA durante varias horas. Después de la finalización completa, o sustancialmente completa, de la reacción, se añadió 1 equiv. de NaBH₄ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El exceso de hidruro se inactivó con HCl 1 N. La mezcla se concentró para retirar la mayor parte de los disolventes orgánicos. Se añadió agua y la fase orgánica se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró para dar A.

10

A (2,49 mmol) se disolvió en THF (50 ml) seguido de la adición de carbonildiimidazol (CDI) (3,73 mmol) y trietilamina (2 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2-4 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado B. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en DCM. El concentrado se lavó con HCl 1 N. El disolvente orgánico se retiró y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

B (0,625 mmol), ácido (2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (0,75 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano [Pd(dppf)CH₂Cl₂] (0,031 mmol) y carbonato potásico (1,25 mmol) se combinaron con Tolueno (3 ml), 2-propanol (1 ml), y agua (1 ml) en un tubo de reacción para microondas (ronda de 2-5 ml de tamaño). La mezcla de reacción bifásica se calentó a 70°C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó por TLC preparativa (MeOH al 5 %:CH₂Cl₂) seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del Ejemplo 1. *m/z* (ESI) = 432 [M + H]⁺.

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,53 - 7,28 (m, 4H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

25

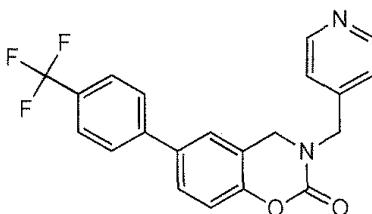
Se emplearon procedimientos similares para preparar el compuesto del Ejemplo 1 para los siguientes compuestos de ejemplo. Un experto en la técnica es consciente de usar los materiales de partida análogos necesarios para introducir las variaciones correspondientes a los grupos en el compuesto del ejemplo 1 para obtener el producto deseado. Por ejemplo, se puede usar un 5-bromosalicilaldehído apropiadamente sustituido para introducir sustituyentes en el grupo fenilo del núcleo de benzoisoxazinona. De forma similar, se emplea una amina apropiadamente opcionalmente sustituida en lugar de 2-aminometil piridina para conseguir el grupo -(CR²R^{2'})_n-R¹ deseado, así como un reactivo o análogo de ácido borónico apropiadamente sustituido que se emplea para lograr el sustituyente R⁵ deseado de fórmula I.

30

35

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

40



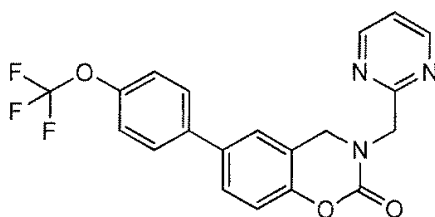
m/z (ESI) = 385,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 - 8,59 (m, 2H), 7,95 - 7,75 (m, 4H), 7,70 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,62 (s, 2H).

45

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

50

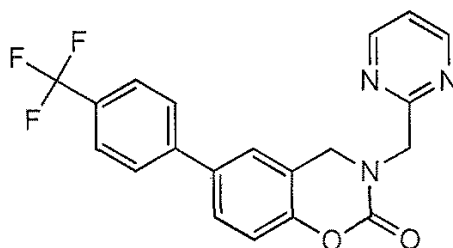


m/z (ESI) = 402 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,88 - 7,68 (m, 2H), 7,70 - 7,50 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

Ejemplo 4

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

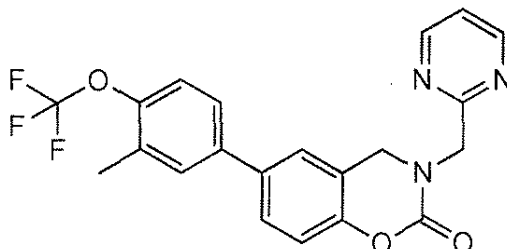


m/z (ESI) = 386 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,77 (s, 2H).

Ejemplo 5

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

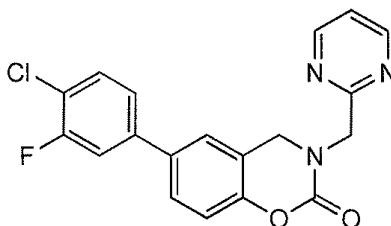


m/z (ESI) = 416,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,73 - 7,51 (m, 4H), 7,51 - 7,33 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 6

6-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

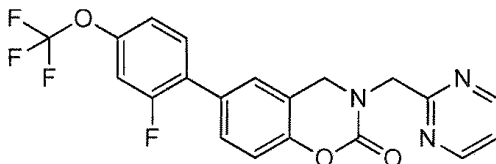


m/z (ESI) = 370,0 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,81 - 7,61 (m, 4H), 7,60 - 7,48 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (s, 2H).

Ejemplo 7

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



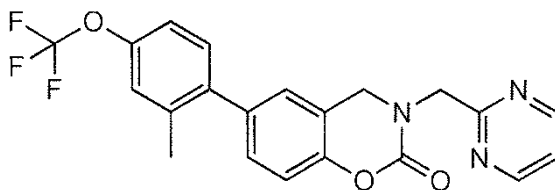
5

 m/z (ESI) = 420,0 [M + H]⁺.¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,67 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,40 (m, 4H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (s, 2H).

10

Ejemplo 8

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



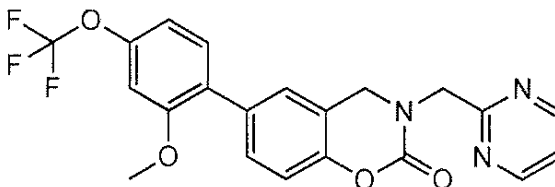
15

 m/z (ESI) = 416,1 [M + H]⁺.¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

20

Ejemplo 9

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



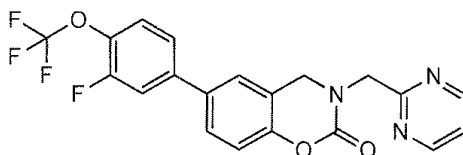
25

 m/z (ESI) = 432,1 [M + H]⁺.¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 - 8,74 (m, 2H), 7,50 - 7,29 (m, 4H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 7,02 (dt, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

30

Ejemplo 10

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



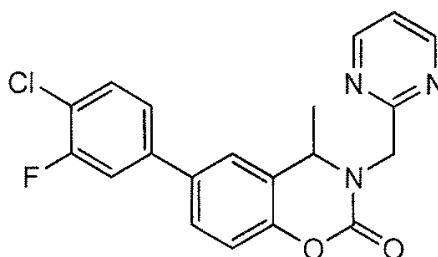
35

 m/z (ESI) = 420,0 [M + H]⁺.¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,84 (dd, *J* = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,55 (m, 4H), 7,45 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (s, 2H).

40

Ejemplo 11

6-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

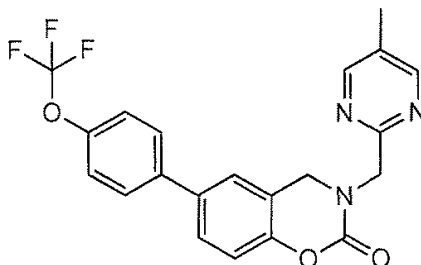


m/z (ESI) = 384,0 [M + H]⁺.

- 5 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 11,1, 2,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 3H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 12

- 10 3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

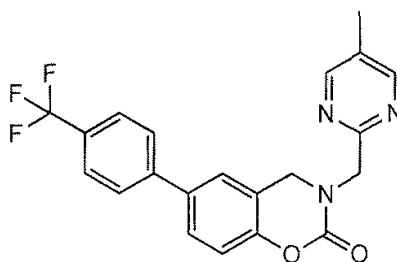


m/z (ESI) = 416,1 [M + H]⁺.

- 15 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,83 - 7,70 (m, 2H), 7,71 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 13

- 20 3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

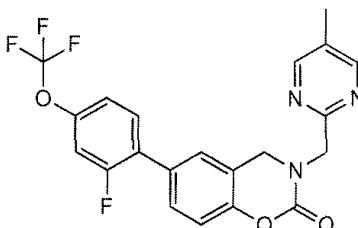


m/z (ESI) = 400,1 [M + H]⁺.

- 25 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,94 - 7,76 (m, 4H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 14

- 30 6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

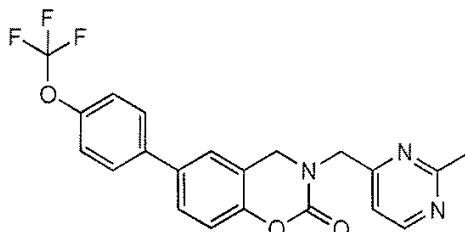


m/z (ESI) = 434,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

5 Ejemplo 15

3-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona



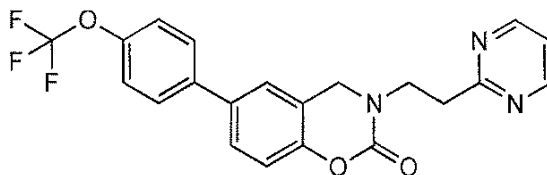
10

m/z (ESI) = 416,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

15 Ejemplo 16

3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona



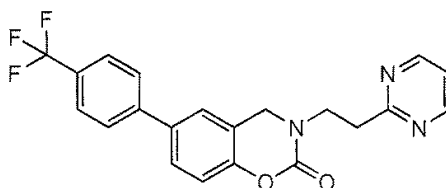
20

m/z (ESI) = 416,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,85 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

25 Ejemplo 17

3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona



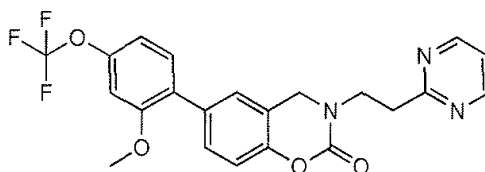
30

m/z (ESI) = 400,2 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,98 - 7,73 (m, 4H), 7,75 - 7,55 (m, 2H), 7,37 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,85 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

35 Ejemplo 18

6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona



40

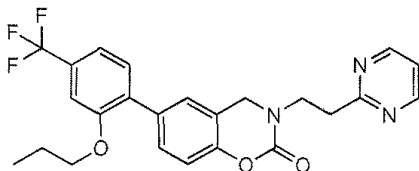
m/z (ESI) = 446,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (m, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 7,21 - 7,08 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 3,90 - 3,75 (m,

5H), 3,24 (m, 2H).

Ejemplo 19

5 6-(2-propoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirimidin-2-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona



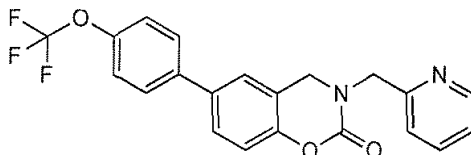
m/z (ESI) = 458,1 [M + H]⁺.

10 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,74 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,57 - 7,43 (m, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,68 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 20

15

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

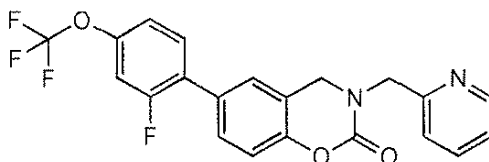


m/z (ESI) = 401,2 [M + H]⁺.

20 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,78 - 8,71 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,73 (s, 2H).

Ejemplo 21

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



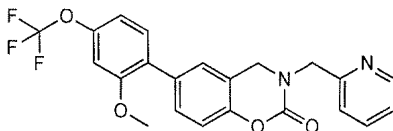
30

m/z (ESI) = 419,2 [M + H]⁺.

1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,72 (s, 2H).

Ejemplo 22

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



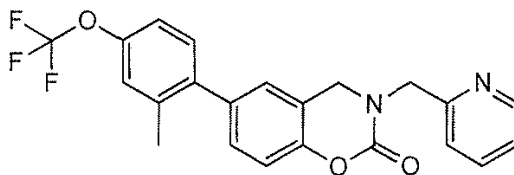
40

m/z (ESI) = 431,2 [M + H]⁺.

1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,82 - 8,73 (m, 1H), 8,20 - 8,08 (m, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

45

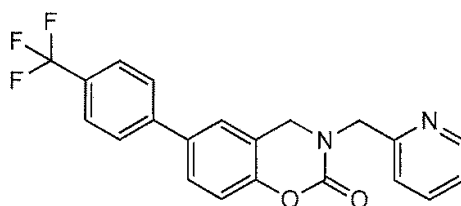
Ejemplo 23

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

- 5 m/z (ESI) = 415,2 [M + H]⁺.
 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,84 - 8,72 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,72 - 7,59 (m, 1H), 7,24 - 6,97 (m, 6H), 5,03 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 24

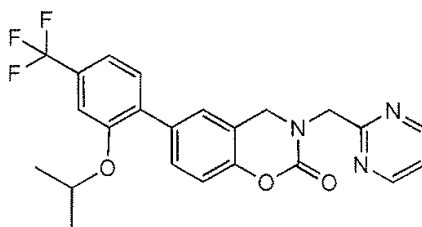
10

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

- 15 m/z (ESI) = 385,2 [M + H]⁺.
 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,22 - 8,08 (m, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,75 - 7,56 (m, 5H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,76 (s, 2H).

Ejemplo 25

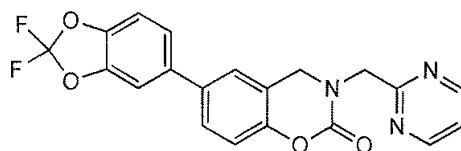
20

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

- 25 m/z (ESI) = 444,1 [M + H]⁺.
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,59 - 7,26 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,79 - 4,66 (m, 3H), 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 5H).

Ejemplo 26

30

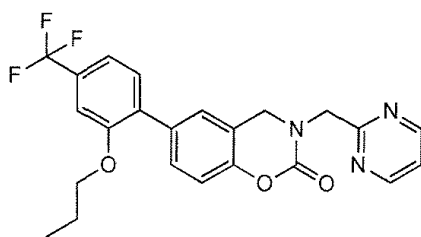
6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e] [1,3]oxazin-2-ona

- 35 m/z (ESI) = 498,1 [M + H]⁺.
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,52 (m, 2H), 7,52 - 7,38 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (s, 2H).

Ejemplo 27

40

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

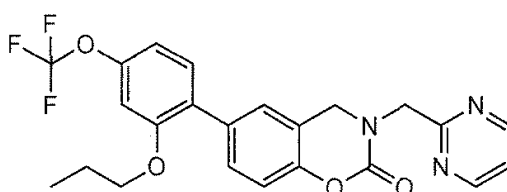


m/z (ESI) = 444,1 [M + H]⁺.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,60 - 7,28 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,68 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 28

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

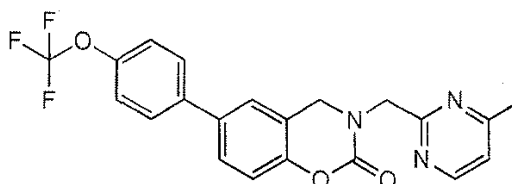


m/z (ESI) = 460,1 [M + H]⁺.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,54 - 7,31 (m, 5H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 29

3-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e] [1,3] oxazin-2-ona

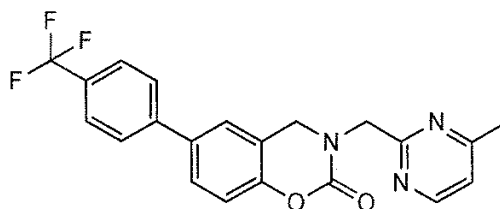


m/z (ESI) = 416,1 [M + H]⁺.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,70 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,76 (m, 4H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 30

3-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e] [1,3] oxazin-2-ona

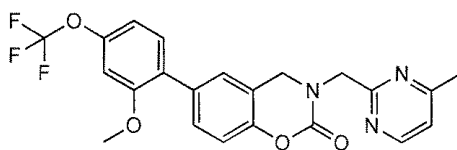


m/z (ESI) = 400,1 [M + H]⁺.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,77 (m, 4H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 31

6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo [e] [1,3] oxazin-2-ona

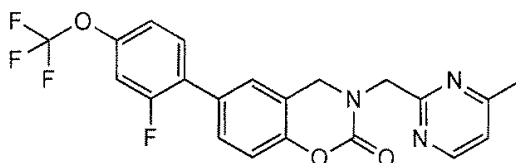


m/z (ESI) = 446,1 [M + H]⁺.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 7,00 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,72 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 32

6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3] oxazin-2-ona

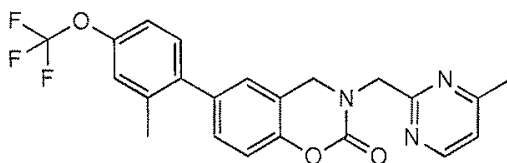


m/z (ESI) = 434,1 [M + H]⁺.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 3H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,74 (m, 4H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 33

6-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

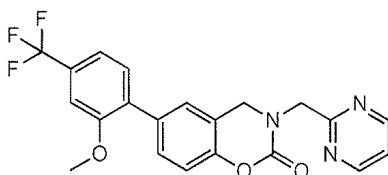


m/z (ESI) = 430,1 [M + H]⁺.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,74-4,72 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 34

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

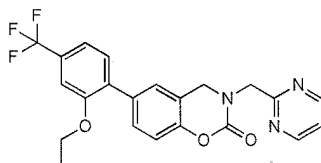


m/z (ESI) = 416,1 [M + H]⁺.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,55 - 7,40 (m, 3H), 7,37-7,36 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 35

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

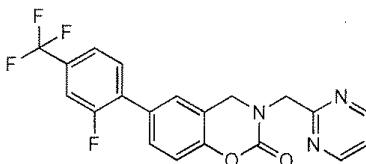


m/z (ESI) = 430,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,15 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 36**

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



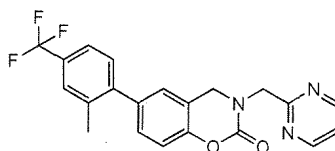
10

m/z (ESI) = 404,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,78 (s, 2H).

15 **Ejemplo 37**

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



20

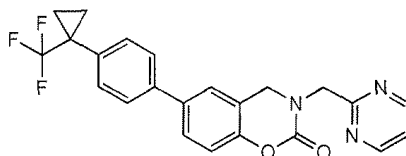
m/z (ESI) = 400,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

25

Ejemplo 38

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



30

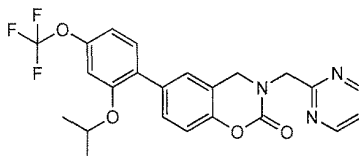
m/z (ESI) = 426,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,71 - 7,49 (m, 6H), 7,45 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 1,36 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 1,16 (s, 2H).

35

Ejemplo 39

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



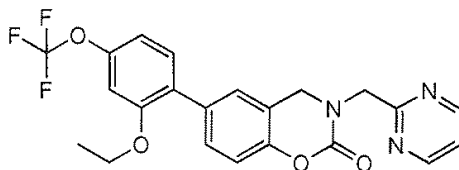
40

m/z (ESI) = 460,2 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,54 - 7,32 (m, 4H), 7,20 - 7,04 (m, 2H), 7,06-6,93 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,78-4,59 (m, 3H), 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

45

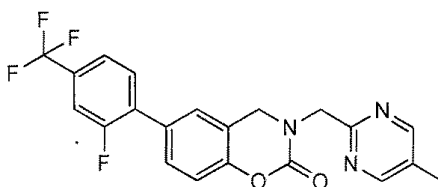
Ejemplo 40

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

- 5 m/z (ESI) = 446,2 [M + H]⁺.
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,50 - 7,35 (m, 4H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 1,27 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 41

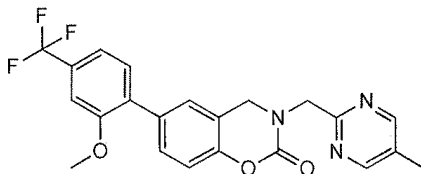
10

6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e] [1,3] oxazin-2-ona

- 15 m/z (ESI) = 418,1 [M + H]⁺.
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,88 - 7,72 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,76-4,73 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 42

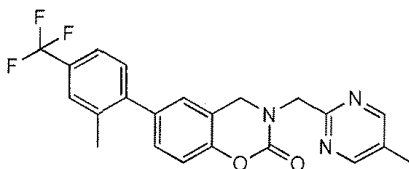
20

6-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e] [1,3]oxazin-2-ona

- 25 m/z (ESI) = 430,1 [M + H]⁺.
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

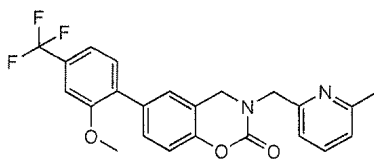
Ejemplo 43

30

6-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-3-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e] [1,3] oxazin-2-ona

- 35 m/z (ESI) = 414,1 [M + H]⁺.
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75-4,71 (m, 4H), 2,29 (s, 3H) 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 44**6-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-((6-metilpiridin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e] [1,3] oxazin-2-ona**

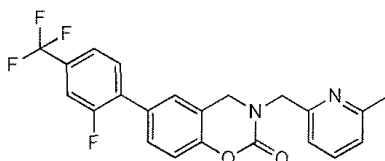


m/z (ESI) = 429,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86-7,80 (m, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 45

6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((6-metilpiridin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

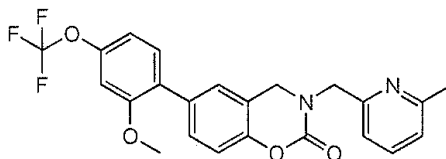


m/z (ESI) = 417,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 - 7,64 (m, 4H), 7,63 - 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,71-4,67 (m, 4H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 46

6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((6-metilpiridin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

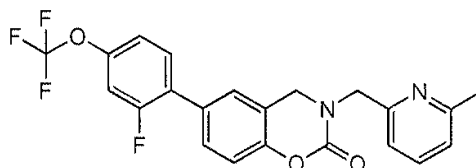


m/z (ESI) = 445,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 47

6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((6-metilpiridin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona



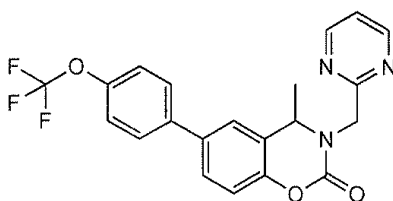
m/z (ESI) = 433,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89-7,80 (m, 1H), 7,65 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 3H), 7,43 - 7,29 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos 48-51 se prepararon de una manera similar al compuesto del Ejemplo 1-47 excepto que se empleó 5'-bromo-2'-hidroxiacetona en lugar de 5-bromosalicilaldehído.

Ejemplo 48

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

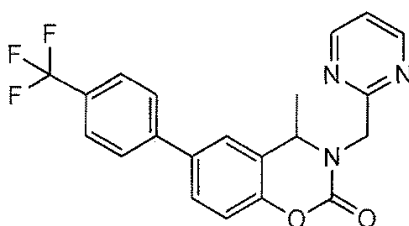


m/z (ESI) = 416,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,80 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 49

10 **4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona**

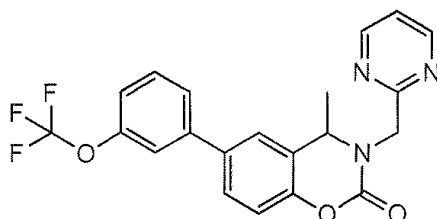


m/z (ESI) = 400,1 [M + H]⁺.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,82 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 50

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

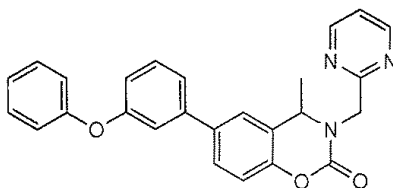


25 m/z (ESI) = 416,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,78 - 7,62 (m, 4H), 7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 2H), 7,23 - 7,11 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,81 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 51

30 **4-metil-6-(3-fenoxifenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona**

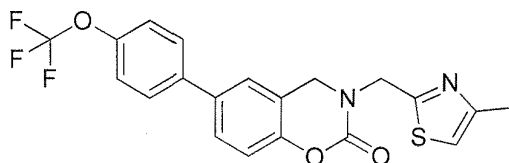


35 m/z (ESI) = 424,1 [M + H]⁺.

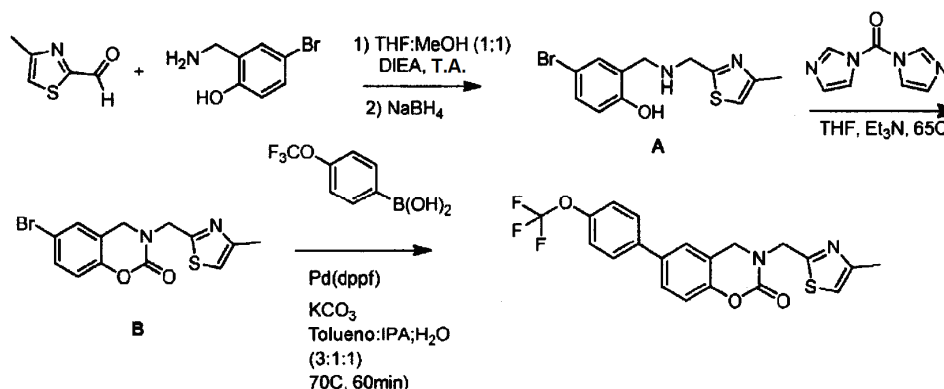
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 - 7,32 (m, 6H), 7,15 (ddt, *J* = 8,4, 7,2, 1,1 Hz, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 5,01 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,81 (c, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

40

Ejemplo 52



5 El compuesto del Ejemplo 52 se preparó siguiendo el procedimiento a continuación



10 Se añadieron 4-metil-2-tiazolcarboxaldehído (1,98 mmol) y 2-Aminometil-4-bromofenol (2,97 mmol) a una mezcla de THF:MeOH (20:2 ml) seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (5-7 mmol) y se agitó en atmósfera de N_2 a TA. La mezcla resultante se agitó durante varias horas. Se añadió 1,0 equiv. de $NaBH_4$ y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante una noche. El exceso de hidruro se inactivó con HCl 1 N. La mezcla se concentró para retirar la mayor parte del disolvente orgánico. Se añadió agua y la fase orgánica se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró para dar **A**.

15 **A** (1,60 mmol) se disolvió en THF (20 ml) seguido de adiciones de carbonil diimidazol (CDI) (2,40 mmol) y trietilamina (2 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2-4 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado **B**. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en DCM. El concentrado se lavó con HCl 1 N. El disolvente orgánico se retiró y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

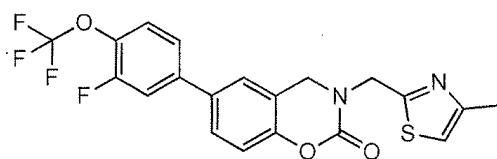
20 **B** (0,074 mmol), ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (0,088 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano [$Pd(dppf)CH_2Cl_2$] (0,004 mmol) y carbonato potásico (0,148 mmol) se combinaron con Tolueno (3 ml), 2-propanol (1 ml) y agua (1 ml) en un tubo de reacción para microondas (ronda de 2-5 ml de tamaño). La mezcla de reacción bifásica se calentó a 70 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó por TLC preparativa (MeOH al 5 %: CH_2Cl_2) seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto deseado del Ejemplo 59. m/z (ESI) = 421,1 $[M + H]^+$.

30 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,36 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52 usando los reactivos análogos apropiados para obtener el compuesto deseado respectivo.

35 Ejemplo 53

6-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metilthiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

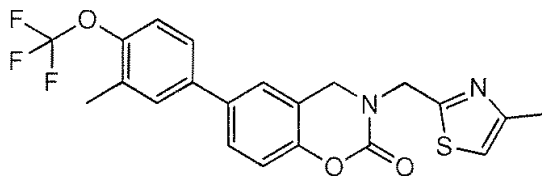


40 m/z (ESI) = 439,0 $[M + H]^+$.
 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,83 (dd, $J = 12,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,75 - 7,55 (m, 4H), 7,26 (c, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,18 (d,

$J = 9,1$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,35 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 54

5 6-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

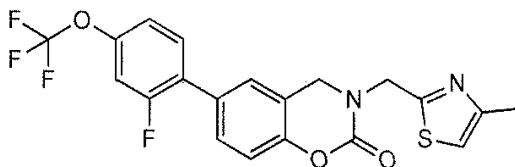


m/z (ESI) = 435,1 [M + H]⁺.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (c, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 6H).

Ejemplo 55

15 6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

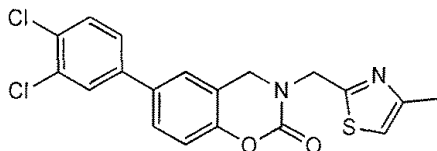


m/z (ESI) = 439,0 [M + H]⁺.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,60 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,29 - 7,12 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,35 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 56

25 6-(3,4-diclorofenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

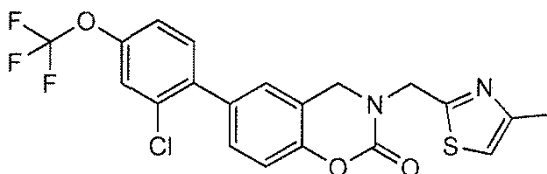


m/z (ESI) = 405,0 [M + H]⁺.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,79 - 7,55 (m, 4H), 7,26 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,36 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 57

35 6-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

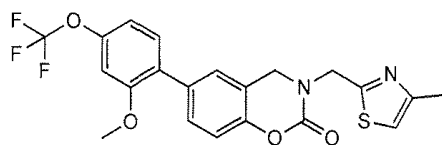


m/z (ESI) = 455,0 [M + H]⁺.

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 58

45 6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

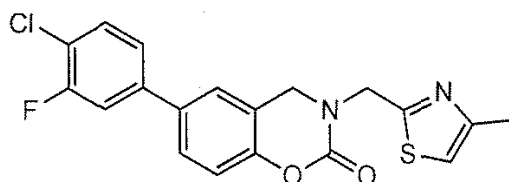


m/z (ESI) = 451,1 [M + H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 - 7,32 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,06 - 6,93 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 59

6-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-((4-metilthiazol-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona

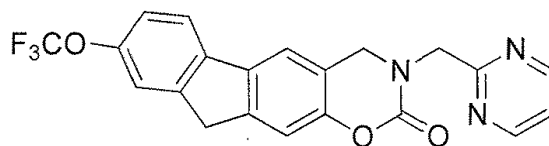


m/z (ESI) = 389,0 [M + H]⁺.

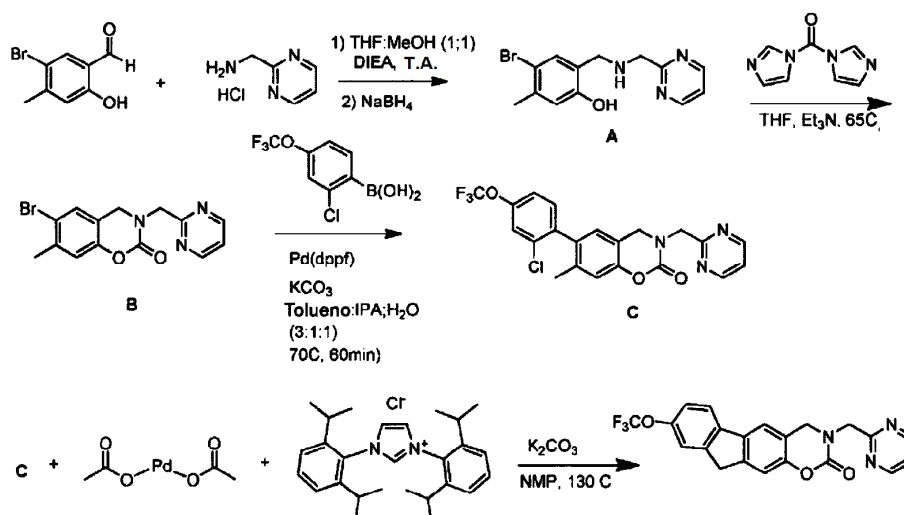
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 - 7,59 (m, 4H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,36 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H).

Ejemplo 60

3-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidrofluoreno[3,2-e][1,3]oxazin-2(10H)-ona



El compuesto del Ejemplo 47 se prepara siguiendo el procedimiento a continuación.



Se combinaron 5-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzaldeído (0,94 mmol) y 2-Aminometilpiridina HCl (1,4 mmol) en THF:MeOH (10:1 ml) seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (2 mmol) y se agitaron en atmósfera de N₂ a TA. La mezcla resultante se agitó durante 2 h. Después, se añadió 1,0 equiv. de NaBH₄ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El exceso de hidruro se inactivó con HCl 1 N. La mezcla se concentró para retirar la mayor parte de los disolventes orgánicos. Se añadió agua y la fase orgánica se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró para dar **A**. **A** (0,79 mmol) se disolvió en THF (10 ml) seguido de la adición de carbonildiimidazol (CDI) (1,2 mmol) y trietilamina (2 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2-4 horas.

El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado **B**. La mezcla de reacción se concentró y el concentrado se disolvió en DCM. La solución de DCM se lavó con HCl 1 N. El disolvente orgánico se retiró y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

5 **B** (0,287 mmol), ácido (2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (0,345 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano [Pd(dppf)CH₂Cl₂] (0,014 mmol) y carbonato potásico (0,431 mmol) se combinaron con Tolueno (3 ml), 2-propanol (1 ml), y agua (1 ml) en un tubo de reacción para microondas (ronda de 2-5 ml de tamaño). La mezcla de reacción bifásica se calentó a 70 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó por TLC preparativa (MeOH al 5 %:CH₂Cl₂) seguido de HPLC preparativa para dar **C**.

10 **C** (0,11 mmol), cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1H-imidazol-3-io (IPr-HCl)(0,004), acetato de paladio (0,002 mmol), K₂CO₃ (0,11 mmol), y NMP se combinaron en un tubo de reacción para microondas (ronda de 2-5 ml de tamaño). La mezcla se calentó a 130 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la solución se extrajo con tolueno y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por HPLC prep. para producir el compuesto del Ejemplo 60. *m/z* (ESI) = 414,1 [M + H]⁺.
1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,27 (m, 3H), 4,81 (d, J = 14,5 Hz, 4H), 4,01 (s, 2H).

20 Los Ejemplos 61 a 70 a continuación son ilustrativos de formulaciones que pueden prepararse usando un compuesto de fórmula I, II, otros compuestos novedosos o combinaciones novedosas de los mismos descritas en el presente documento.

Ejemplo 61

25 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

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

Ejemplo 62

35 Se prepara una Fórmula de comprimido que comprende un compuesto de la divulgación usando, por ejemplo, los ingredientes a continuación:

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

Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.

Ejemplo 63

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

Ingrediente	% en peso
Principio activo	5
Lactosa	95

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

Ejemplo 64

Los comprimidos, que contienen cada uno 30 mg de principio activo, se preparan como se indica a continuación:

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

Polivinilpirrolidona (como solución al 10 % en agua estéril)	una 4,0 mg
Almidón carboximetil sódico	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

5 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 vigorosamente. 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 de 50 °C a 60 °C y se pasan a través de un tamiz de malla 16 de Estados Unidos. El almidón carboximetil sódico, magnesio estearato y talco, pasados previamente a través de un tamiz de malla N.º 30 de Estados Unidos, se añaden entonces 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.

10 **Ejemplo 65**

Los supositorios, que contienen cada uno 25 mg de principio activo, se fabrican como se indica a continuación:

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

15 El principio activo se pasa a través de un tamiz de malla N.º 60 de Estados Unidos y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos con el mínimo calor necesario. La mezcla se vierte luego en un molde de supositorio con una capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

20 **Ejemplo 66**

Las suspensiones, que contienen cada uno 50 mg de principio activo por 5,0 ml de dosis, se fabrican como se indica a continuación:

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
Aroma y colorante	q.v.
Agua purificada hasta	5,0 ml

25 El principio activo, la sacarosa y la 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 aroma, y el colorante se diluyen con parte del agua y se añaden con agitación. Después se añade una cantidad suficiente de agua para producir el volumen requerido.

30 **Ejemplo 67**

Una formulación subcutánea puede prepararse como se indica a continuación:

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

35 **Ejemplo 68**

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. para 1,0 ml
Gas nitrógeno, NF	c.s.

Ejemplo 69

Se prepara una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

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

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

10 **Ejemplo 70**

Composición de liberación sostenida

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

15 Las formulaciones de liberación sostenida de esta divulgación se preparan como se indica a continuación: compuesto y un aglutinante dependiente de pH y cualquier excipiente opcional se mezclan íntimamente (mezclados en seco). La mezcla combinada en seco después se granula en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se pulveriza en el polvo mezclado. El granulado se seca, se criba, se mezcla con lubricantes opcionales (tal como talco o estearato de magnesio) y se comprime en comprimidos. Las soluciones acuosas de bases fuertes son soluciones de hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de potasio o de sodio, preferiblemente hidróxido de sodio, en agua (que opcionalmente contienen hasta un 25 % de disolventes miscibles en agua tal como alcoholes inferiores).

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

35 Los comprimidos preferiblemente tienen 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 300 a 1100 mg de base libre de compuesto. Preferiblemente, los comprimidos incluirán cantidades de la base libre de compuesto que varían de 400-600 mg, 650-850 mg y 900-1100 mg.

40 A fin de influir en la velocidad de disolución, el tiempo durante el cual el compuesto que contiene polvo mezclado húmedo está controlado. Preferiblemente, el tiempo de mezcla en polvo total, es decir, el tiempo durante el cual el polvo está expuesto a una solución de hidróxido de sodio, variará de 1 a 10 minutos, y preferiblemente de 2 a 5 minutos. Después de la granulación, las partículas se eliminan del granulador y se colocan en un secador de lecho de fluido para su secado a aproximadamente 60 °C.

Ejemplo 71

45 Se realizan pruebas de actividad en los Ejemplos ilustrativos a continuación usando los métodos descritos en el presente documento y/o conocidos en la técnica.

Ensayos de cribado actuales de sodio cardíaca:

Se realizaron ensayos corriente tardía de sodio cardíaca (I_{Na} tardía) y la corriente pico de sodio (I_{Na} pico) en una plataforma automatizada de electrofisiología, QPatch 16X o QPatch HT (Sophion Bioscience, Copenhagen, Dinamarca) utilizando la técnica de fijación de voltaje de células enteras para medir corrientes a través de la membrana celular. El ensayo utiliza una línea celular HEK293 (riñón embrionario humano) expresando de forma heteróloga el canal de sodio cardíaco humano de tipo silvestre, $hNa_v1.5$, que se adquirió en Millipore (Billerica, MA). No se coexpresó ninguna subunidad beta con la subunidad alfa del canal de Na. Las células se mantuvieron con los procedimientos de cultivo de tejidos estándares y la expresión de canal estable se mantuvo con 400 $\mu\text{g/ml}$ de Geneticina en el medio de cultivo. Los experimentos se realizaron a 23-25 °C.

Tanto para los ensayos I_{Na} tardía como I_{Na} pico, la compensación de resistencia en serie se ajusta al 100 % y la resistencia en serie y la composición de células enteras se realizan automáticamente. Las corrientes se digitalizan en 25 kHz y se filtran por paso bajo a 5 kHz y se almacenan en la base de datos Oracle de Sophion Bioscience Oracle (Sophion Bioscience, Copenhagen, Dinamarca). El análisis se realiza usando un software de ensayo QPatch y los datos se compilan en Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, Estados Unidos).

Habitualmente se preparan soluciones madre del compuesto por el banco de muestras de Gilead en viales a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se hacen en etanol al 100 %. Las soluciones madre se someten a sonicación según sea necesario. La solución extracelular para el cribado de 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 se ajustó a 7,35 usando NaOH. La solución intracelular contiene: CsF 105 mM, CsCl 20 mM, NaF 10, EGTA 2 mM, HEPES 10 mM y Dextrosa 10 mM con pH se ajustó a 7,35 con CsOH. Los compuestos se diluyen en solución extracelular utilizando un MicroLab Nimbus (Hamilton Robotics, Reno, NV) entre 0,3 y 3 μM en viales de vidrio y se transfirieron a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células. La solución extracelular de Na 0 mM (ONa-ECF) utilizada al final de cada experimento para los ensayos de I_{Na} tardía e I_{Na} pico para medir la corriente inicial 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 se ajustó a 7,35 con CsOH.

Ensayo de cribado de I_{Na} tardía:

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

Los compuestos se ensayaron para determinar su actividad en el bloqueo de la corriente de sodio tardía. La I_{Na} tardía se generó añadiendo Teflutrina 10 μM (piretroide) a la solución extracelular. A los efectos del cribado, la I_{Na} tardía se define como la corriente media entre 240 ms y 265 ms durante el paso de voltaje a -20 mV. Después de establecer la configuración de registro de toda la célula, se añade el activador de la I_{Na} tardía a cada pocillo 4 veces durante un periodo de 15 minutos para que el componente tardío de la corriente de Na alcance un valor estable. Luego se añadieron compuestos (normalmente a 0,3 o 1 μM), 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 tercera adición de 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 informan como bloque de porcentaje de I_{Na} tardía y los resultados se analizaron mediante la incorporación de la corrección de parada para la I_{Na} tardía. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 19 inhibió (o redujo) la corriente de sodio tardía en un 68 % a una concentración de 1 μM (véase la Tabla 1 para obtener datos adicionales sobre los compuestos).

Ensayo de cribado de I_{Na} pico:

Los compuestos fueron evaluados para determinar su efecto de I_{Na} pico $Na_v1.5$. Se contempla que los compuestos de Fórmula I eviten bloqueos significativos de I_{Na} pico. Dado que la I_{Na} pico en las células utilizadas 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 el reemplazo isosmótico de Na^+ con colina (véase a continuación).

El Bloque Tónico (TB) de la I_{Na} pico se midió usando un paso de voltaje a -20 mV desde un potencial de mantenimiento de -100 mV a una baja frecuencia de estimulación de 0,1 Hz. El Bloque Dependiente del Uso (UDB) de la I_{Na} pico se midió durante el impulso número 50 de un tren de impulsos (-20 mV, 20 ms, 50 pulsos, 3 Hz) desde un potencial de mantenimiento de -100 mV.

El bloqueo de la I_{Na} pico cardíaca por los compuestos de esta divulgación se aumenta normalmente con un aumento en la frecuencia de estimulación de 0,1 a 3 Hz (frecuencias encontradas en el corazón normal o durante taquicardia).

La solución extracelular para el cribado de I_{Na} pico está compuesta por: NaCl 40 mM, Colina 100 mM-Cl, KCl 4 mM, CaCl_2 1,8 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 10 mM y Dextrosa 10 mM con pH se ajustó a 7,35 usando NaOH. La solución intracelular usada para el ensayo de I_{Na} pico es la misma que se describe para el ensayo de I_{Na} tardía (véase

ES 2 691 541 T3

anteriormente).

Después de establecer la configuración de registro de toda la célula, se estimuló la apertura de los canales con baja frecuencia (0,1 Hz) para poder controlar el registro y puede evaluarse la extensión de estabilización del registro.

- 5 El compuesto de ensayo se aplica entonces a 1 o 3 μM , se añadió 2 veces a intervalos de 60 segundos. Después de la segunda adición de compuestos, se impuso un periodo de espera de 200 segundos para permitir el equilibrio. Los protocolos de voltaje para TB y UDB se realizaron en ausencia y presencia del compuesto y TB y UDB se calcularon con respecto a la condición de compuesto libre. Tanto TB como UDB se analizaron mediante la incorporación de la corrección de parada para la I_{Na} -pico. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 19 mostró un TB de I_{Na} pico del 26,7 % y un UDB de I_{Na} pico del 9,6 %, ambos medidos a 3 μM . Se proporcionan datos adicionales en la Tabla 1.

15 Los datos anteriores demuestran la selectividad del Compuesto del Ejemplo 1 para bloquear la I_{Na} Tardía en comparación con la I_{Na} máxima (68,3 % frente al 26,7 % para el TB de I_{Na} pico; y 68,3 % frente al 9,6 % para el UDB de I_{Na} pico) y sugiere que el Compuesto del Ejemplo 1 debería mostrar efectos mínimos o nulos en la conducción a través del corazón (que es impulsado por la I_{Na} máxima) a concentraciones que bloquean eficazmente la I_{Na} tardía.

20 Los compuestos se ensayaron usando los métodos de ensayo descritos en el presente documento. Los datos se obtienen probando los compuestos enumerados a una concentración de 1 o 3 μM en los ensayos de I_{Na} Tardía e I_{Na} Pico (y otras concentraciones según sea necesario, como se presenta a continuación). Los datos se proporcionan como % de inhibición en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados del ensayo de I_{Na} tardía, I_{Na} pico, Nav1.1 y Nav1.2

Ejemplo	I_{Na} tardía Nav1.5 1 μM	TB pico Nav1.5 3 μM	UDB pico Nav1.5 3 Hz 3 μM	UDB Nav1.1 25 Hz 1 μM	UDB Nav1.1 25 Hz 10 μM	UDB Nav1.2 25 Hz 1 μM	UDB Nav1.2 25 Hz 10 μM
1	45,0	18,9	<5	<5	34,4	7,9	37,0
2	41,5	18,5	16,2	9,7	22,6	19,8	28,1
3	51,8			42,6	91,6		
4	53,9			49,9	76,5		
5	37,3	10,1	<5	<5	15,3	<5	24,9
6	43,3	19,9	<5	26,7	65,2		
7	42,3	14,9	<5	5,7	42,4	18,0	56,3
8	52,7	12,5	<5	<5	11,6	<5	11,0
9	45,0	18,9	<5	<5	34,4	7,9	37,0
10	57,2	14,2	10,8	35,0	75,9	30,2	75,0
11	32,5	19,4	5,6	21,0	81,1	29,9	77,2
12	50,5	16,6	<5	7,5	73,9	15,4	68,8
13	49,6	29,4	5,6	37,5	88,8	21,4	63,4
14	39,3	24,0	<5	<5	43,8	<5	59,9
15	30,0						
16	48,5	22,1	5,3	17,3	52,2	23,4	52,9
17	45,0	12,9	<5	34,8	60,9	34,2	56,6
18	31,4	12,1	<5	16,9	73,4	9,1	54,9
19	68,3	26,7	9,6	30,8	78,4	30,6	64,0
20	53,7	32,8	5,1	29,1	82,0	30,2	69,8
21	44,7	23,0	<5	<5	50,8	<5	59,4
22	48,3	24,9	<5	<5	56,3	<5	55,6
23	30,5	19,4	<5	5,2	75,2	<5	56,0
24	55,8	28,5	5,9	44,9	79,6	32,7	71,4
25	54,0	29,7	<5	31,7	75,3	29,9	72,1
26	35,2	20,7	<5	14,8	66,1	28,0	71,1
27	60,1	32,0	8,1	28,4	77,5	42,2	80,6
28	45,4	12,9	6,9	25,2	67,4	17,1	58,0
29	61,6	36,1	14,1	44,7	86,8	36,1	81,7
30	54,5	36,5	13,2	49,7	87,5	47,1	79,6
31	34,4	12,2	<5	6,0	53,3	13,2	45,7
32	43,4	33,1	<5	10,8	61,8	8,1	41,0
33	33,0	27,8	<5	5,5	61,4	17,2	55,2
34	44,6	27,7	<5	26,9	76,1	38,8	78,5
35	49,4	20,2	9,7	37,6	80,4	39,3	75,1
36	43,6	11,5	5,9	22,8	68,7	19,1	55,9
37	41,1	14,0	<5	7,3	67,7	7,8	27,1
38	54,2	55,6	<5	49,0	78,1	34,1	71,8
39	33,7	17,5	5,9	39,1	73,4	16,0	59,3

40	49,4	22,4	10,2	22,6	71,3	16,7	62,5
41	45,7	17,5	<5	<5	29,0	7,1	36,2
42	42,7	12,7	<5	11,5	47,9	13,3	47,4
43	37,9	19,2	<5	<5	51,4	<5	48,9
44	44,8	21,6	<5	25,0	84,5	20,9	68,4
45	53,6	33,5	<5	19,9	72,8	10,4	62,3
46	51,3	34,7	<5	19,0	78,6	22,4	77,2
47	52,8	44,3	<5	<5	69,2	14,1	55,6
48	53,2	12,1		32,5	73,3		
49	41,5			21,5	82,4		
50	34,9	17,7	12,1	10,1	71,2		
51	41,6						
52	58,0	11,9	<5	32,9	57,6	20,8	63,7
53	60,3	19,8	<5	52,7	87,6	32,3	73,6
54	31,0	11,2	<5	<5	36,7	6,1	43,5
55	35,3	16,1	<5	<5	55,0	22,6	61,8
56	39,0	<5	<5	<5	10,7	<5	15,2
57	34,1	<5	<5	<5	48,8	12,8	61,5
58	44,1	7,9	<5	7,8	68,7	10,6	58,7
59	50,3	13,0	<5	20,7	39,9	<5	41,2
60	11,2						

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

5 En algunas realizaciones, los efectos de un compuesto de Fórmula I son específicos para la corriente de sodio tardía y muestran poca o ninguna actividad con respecto a uno o más de otros canales iónicos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un compuesto que tenga una actividad para reducir la corriente de sodio tardía también presentará poca o ninguna actividad con respecto al pico de corriente de sodio.

10

Ejemplo 72

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

15 *Expresión de ADNc Na_v1.1 humano*

Las células HEK-293 que expresan de forma estable hNa_v1.1 de tipo silvestre (WT) (SCN1A, NCBI n.º AB09354) se obtuvieron en Millipore (Cat. n.º CYL3009) y se usaron para registrar la I_{Na}. Las células se mantienen con procedimientos estándar de cultivo de tejidos y la expresión estable del canal se mantiene con 400 ug/ml de G418 en el medio de cultivo. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos se adquieren en Sigma-Aldrich (St. Luis, MO, Estados Unidos).

20

Electrofisiología

25 Los ensayos que miden el Bloqueo Dependiente del Uso (UDB) de Na_v1.2 se realizan en una plataforma automatizada de electrofisiología, QPatch 16X o QPatch HT (Sophion Bioscience, Copenhage, Dinamarca), utilizando la técnica de fijación de voltaje de células enteras para medir corrientes a través de la membrana celular. La compensación de resistencia en serie se ajusta al 100 % y la resistencia en serie y la composición de células enteras se realizan automáticamente. Las corrientes se almacenan en la base de datos Oracle de Sophion Bioscience (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza usando un software de ensayo QPatch y los datos se compilan en Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, Estados Unidos).

30

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

35

Habitualmente se preparan soluciones madre del compuesto por el banco de muestras de Gilead en viales a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se hacen en etanol al 100 %. Las soluciones madre se someten a sonicación según sea necesario. Los compuestos se diluyen en solución extracelular utilizando un MicroLab Nimbus (Hamilton Robotics, Reno, NV) entre 0,3 y 3 µM en viales de vidrio y se transfirieron a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células.

40

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 en intervalos de 60 segundos. Después de la segunda adición de compuestos, se impuso un periodo de espera de 200 segundos para permitir el equilibrio.

- 5 Las corrientes de fuga se restan utilizando un procedimiento en línea P/4 y todas las corrientes son Bessel de paso bajo, filtradas a 5 kHz y digitalizadas a 525 kHz.

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

15

Ejemplo 73

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

20 Se usaron las células HEK-293 que expresan de forma estable hNav1.2 de tipo silvestre (WT) (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 de tejidos y la expresión estable del canal se mantiene con 800 ug/ml de G418 y 3 ug/ml de puromicina en el medio de cultivo. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos se adquieren en Sigma-Aldrich (St. Luis, MO, Estados Unidos).

25

Electrofisiología

30 Los ensayos que miden el Bloqueo Dependiente del Uso (UDB) de $Na_v1.2$ se realizan en una plataforma automatizada de electrofisiología, QPatch 16X o QPatch HT (Sophion Bioscience, Copenhage, Dinamarca), utilizando la técnica de fijación de voltaje de células enteras para medir corrientes a través de la membrana celular. La compensación de resistencia en serie se ajusta al 100 % y la resistencia en serie y la composición de células enteras se realizan automáticamente. Las corrientes se almacenan en la base de datos Oracle de Sophion Bioscience (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza usando un software de ensayo QPatch y los datos se compilan en Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, Estados Unidos).

35

La solución interna (pipeta) consiste en (en mM) 105 CsF, NaF 10, CsCl 20, EGTA 2, HEPES 10, Dextrosa 10 con un pH de 7,35 y una osmolaridad de 300 mOsmol/kg. La solución externa (baño) contiene en (mM): NaCl 145, KCl 4, $CaCl_2$ 1,8, $MgCl_2$ 1, dextrosa 10, HEPES 10, con un pH de 7,35 y una osmolaridad de 310 mOsmol/kg. Los experimentos se realizaron a 23-25 °C.

40

Habitualmente se preparan soluciones madre del compuesto por el banco de muestras de Gilead en viales a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se hacen en etanol al 100 %. Las soluciones madre se someten a sonicación según sea necesario. Los compuestos se diluyen en solución extracelular utilizando un MicroLab Nimbus (Hamilton Robotics, Reno, NV) entre 0,3 y 3 μ M en viales de vidrio y se transfirieron 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 2 veces en intervalos de 60 segundos. Después de la segunda adición de compuestos, se impuso un periodo de espera de 200 segundos para permitir el equilibrio. Las corrientes de fuga se restan utilizando un procedimiento en línea P/4 y todas las corrientes son Bessel de paso bajo, filtradas a 5 kHz y digitalizadas a 525 kHz.

50

Los resultados se presentan como porcentaje medio de inhibición.

55

El bloque dependiente del uso de la corriente máxima de $Na_v1.2$ se mide durante el impulso número 20 de un tren de impulsos de voltaje (0 mV, 20 ms, 20 pulsos, 25 Hz) desde un potencial de mantenimiento de -120 mV.

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

60

El análisis de datos se realiza usando el software de ensayo QPatch 4.0, y Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, Estados Unidos). Los resultados se proporcionan en la Tabla 1 anterior.

65

Cuando se ensayó en el ensayo divulgado anteriormente para las isoformas de los canales de sodio hNav1.1 y hNav1.2 a una frecuencia de 25 Hz, el compuesto del Ejemplo 19 bloqueó tanto las isoformas hNav 1.1 como hNav 1.2 con una inhibición del 78,4 y el 64,0 % respectivamente. La inhibición de las isoformas hNav 1.1 y hNav 1.2 o la

inhibición de ambos canales cuando se estimulan a estas frecuencias apoyan la utilidad de los compuestos de esta divulgación para tratar pacientes con epilepsia.

Ejemplo 74

5

Inhibición dependiente de voltaje del canal de sodio Na_v1.3

Expresión de ADNc Na_v1.3 humano

10 Se usaron células HEK-293 que expresan de forma estable hNav1.3 de tipo silvestre (WT) (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 de tejidos y la expresión estable del canal se mantiene con 800 ug/ml de G418 y 3 ug/ml de puomicina en el medio de cultivo. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos se adquieren en Sigma-Aldrich (St. Luis, MO, Estados Unidos).

15

Electrofisiología

Los ensayos que miden el Bloqueo Dependiente del Voltaje (VDB) de Na_v1.3 se realizan en una plataforma automatizada de electrofisiología, QPatch 16X o QPatch HT (Sophion Bioscience, Copenhage, Dinamarca), utilizando la técnica de fijación de voltaje de células enteras para medir corrientes a través de la membrana celular. La compensación de resistencia en serie se ajusta al 100 % y la resistencia en serie y la composición de células enteras se realizan automáticamente. Las corrientes se almacenan en la base de datos Oracle de Sophion Bioscience (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza usando un software de ensayo QPatch y los datos se compilan en Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, Estados Unidos).

20

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

30

Habitualmente se preparan soluciones madre del compuesto por el banco de muestras de Gilead en viales a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, se hacen en etanol al 100 %. Las soluciones madre se someten a sonicación según sea necesario. Los compuestos se diluyen en solución extracelular utilizando un MicroLab Nimbus (Hamilton Robotics, Reno, NV) hasta 1 µM en viales de vidrio y se transfirieron a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células. Se deja que las células se establezcan 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 en intervalos de 120 segundos para permitir el equilibrio. Las corrientes se restaron usando un procedimiento P/4, Bessel de paso bajo, se filtraron a 5 kHz y se digitalizaron a 25 kHz. Los resultados se presentan como porcentaje medio de inhibición.

35

40 El bloqueo dependiente del voltaje de la corriente pico de Na_v1.3 se midió durante un paso de voltaje a 0 mV (20 ms) después de las etapas de preacondicionamiento de pasos de voltaje (-55 mV durante 10 seg seguido de -120 mV durante 10 ms). El potencial de retención fue de -120 mV y este protocolo de voltaje induce la inactivación media máxima de Na_v1.3. El protocolo de voltaje para VDB se realizó cada 45 segundos en ausencia y presencia de compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición con respecto a la condición de compuesto libre. Los datos para los compuestos ensayados de muestra se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

45

Tabla 2: Resultados del ensayo de Na_v1.3

Ejemplo N.º	% de inhibición de VDB Na_v1.3 a 1 µM
8	13,8
7	32
5	31

Ejemplo 75

50

Elevación del segmento ST inducida por isquemia en conejos anestesiados

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

55

Métodos:

Se adquirieron conejos hembra New Zealand (3,0-4,0 kg) de Western Oregon Rabbitry. Los animales se alojaron en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas y recibieron comida y agua de laboratorio estándar. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals publicada por The National Research Council y con el protocolo experimental aprobado por el Institutional Animal Care Committee of Gilead Sciences, Inc.

60

Los conejos fueron anestesiados con ketamina (35 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) por inyección intramuscular (im). Se realizó una traqueotomía y la tráquea se intubó con un tubo endotraqueal. El animal se ventiló con aire ambiente suplementado con oxígeno usando un ventilador de control de presión para animales (Kent Scientific Corp., Torrington, CT) a una frecuencia respiratoria de 40 latidos/min y una presión de inspiración máxima de 10 mmH₂O, que se ajustó para mantener los gases sanguíneos y el pH dentro del intervalo fisiológico (analizador clínico iSTAT, Heslca Corp.; Waukesha, WI). La arteria femoral izquierda se canuló para medir la presión arterial (PA). También se extrajeron muestras de sangre de la arteria femoral. La vena yugular externa derecha se canuló para la administración de fármaco/vehículo. Los electrodos de aguja se insertaron por vía subcutánea en las extremidades para registrar el electrocardiograma de superficie (ECG).

El corazón se expuso a través de una incisión en el cuarto espacio intercostal (las costillas cuarta y/o quinta se cortaron para una visión quirúrgica clara). El pecho se abrió y se formó una cuna pericárdica utilizando 4 retractores. Un oclisor de arteria coronaria, compuesto por una caja hecha de entubado de PE-10 de 5 cm con una sutura de polipropileno Prolene 6-0 en ésta, se colocó sin apretar alrededor de la arteria descendente anterior izquierda (LAD) en su origen. Dos electrodos unipolares, hechos con alambre de plata recubierto con teflón unido a un pequeño parche de papel de filtro, se unieron sobre la superficie de las regiones isquémica y normal del ventrículo izquierdo para registrar el electrocardiograma epicárdico.

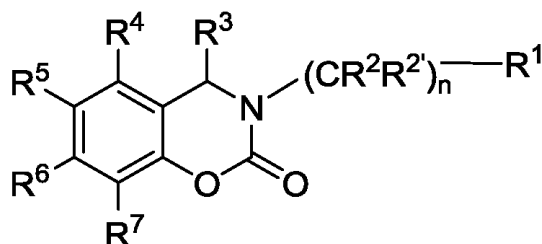
Se colocaron electrodos de referencia en la incisión abierta del cuello. La temperatura corporal del animal se controló mediante un termómetro rectal y se mantuvo a 37-40 ° C ajustando la temperatura de la superficie de la mesa quirúrgica. Se indujo isquemia regional (15 min) ligando la LAD seguida de 15 min de reperfusión causada por la liberación de la ligadura. El corazón se extirpó al final del experimento y la LAD se volvió a ligar. El área isquémica se visualizó perfundiendo el corazón con azul de Evans al 1 % en solución salina y se calculó como un porcentaje del peso ventricular total. Se excluyeron del análisis los conejos con un área isquémica inferior al 10 % o superior al 25 %. Los animales se asignaron aleatoriamente a grupos de vehículo y de compuesto de ensayo. Los compuestos de ensayo se disolvieron en NMP al 15 %, Solutol al 10 % y agua desionizada al 75 % (dH₂O). Los compuestos de ensayo se administraron como una infusión iv a una velocidad dirigida a alcanzar concentraciones plasmáticas de 1 µM. Después de 30 minutos de administración del compuesto, el corazón se sometió a 15 minutos de isquemia seguido de 15 minutos de reperfusión.

Resultados:

El compuesto del Ejemplo 1 u otros ejemplos de compuesto divulgados en el presente documento pueden prevenir la elevación del segmento ST inducida por isquemia. El compuesto del Ejemplo 1 presentó una inhibición del 58 % a una concentración 0,9 µM en el ensayo de elevación del segmento ST de conejo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

5 en la que

- R¹ es un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde cada grupo heteroarilo o heterocíclico contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y en donde el grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, y -C(O)alquilo C₁-C₆;
- R² y R^{2'} son en cada caso independientemente H o -alquilo C₁-C₆; o un conjunto de R² y R^{2'} se combina con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆; R³ es H, -alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆,
- R⁴ es H, -alquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, o halo;
- R⁵ es un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -O-arilo y halo; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -alquilo C₁-C₆, o -haloalquilo C₁-C₆; y en donde el grupo -O-arilo del sustituyente está opcionalmente sustituido con -alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, o -Ohaloalquilo C₁-C₆; y en donde dos sustituyentes en el anillo de arilo, heteroarilo o heterocíclico de R⁵ se combinan opcionalmente para formar un anillo bicíclico de 8-12 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno; y en donde el anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y halo;
- R⁶ es H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆ o halo; o R⁶ se combina con el anillo de arilo, heteroarilo o heterocíclico de R⁵ para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y halo;
- R⁷ es H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, o halo;
- n = 1 - 4;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que,

- R¹ es un grupo pirimidinilo, piridinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆ y -C(O)alquilo C₁-C₆;
- R² y R^{2'} son en cada caso independientemente H o alquilo C₁-C₆; o un conjunto de R² y R^{2'} se combina con el átomo de carbono al que ambos están unidos para formar un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;
- R³ es H o -alquilo C₁-C₆;
- R⁴ es H, -alquilo C₁-C₆ o halo;
- R⁵ es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -O-arilo y halo; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; en donde el grupo -O-arilo del sustituyente está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆ o -Ohaloalquilo C₁-C₆; en donde dos sustituyentes en el anillo de fenilo de R⁵ se combinan opcionalmente para formar un anillo bicíclico que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno; y en donde el anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆ y halógeno;
- R⁶ es H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆ o halo; o R⁶ se combina con el anillo de fenilo de R⁵ para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados

independientemente de alquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y halo;
 R⁷ es H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆ o halo;
 n = 1 - 4;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ es un grupo pirimidinilo, piridinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

10

R² y R² son en cada caso independientemente H o alquilo C₁-C₃; o un conjunto de R² y R² opcionalmente se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;

R³ es H o -alquilo C₁-C₆;

R⁴ es H o -alquilo C₁-C₆;

15

R⁵ es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -Ohaloalquilo C₁-C₃, -O-arilo y halo;

R⁶ es H, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₃ o halo; o R⁶ se combina con el anillo de fenilo de R⁵ para formar un anillo tetracíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆ y halo;

20

R⁷ es H, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃ o halo;

n = 1 - 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que,

R¹ es un grupo pirimidinilo, piridinilo, imidazolilo o tiazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y halo;

30

R² y R² son en cada caso independientemente H o alquilo C₁-C₃; o un conjunto de R² y R² opcionalmente se combina con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo ciclopropilo;

R³ es H o -alquilo C₁-C₆;

R⁴ es H;

R⁵ es un grupo fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -Oalquilo C₁-C₃, -Ohaloalquilo C₁-C₃ y halo;

35

R⁶ es H o -alquilo C₁-C₃;

R⁷ es H, o -alquilo C₁-C₃;

n = 1 - 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo o imidazolilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ es un grupo piridina, pirimidina, imidazolilo o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆ y -C(O)alquilo C₁-C₆;

45

R² y R² son en cada caso independientemente H o alquilo C₁-C₆; o un conjunto de R² y R² se combina con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆; R³ es H o -alquilo C₁-C₆;

R⁴ es H o -alquilo C₁-C₆;

50

R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₆, -Ohaloalquilo C₁-C₆, -O-arilo y halo; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -alquilo C₁-C₆, o -haloalquilo C₁-C₆; y

n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

60

6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;

6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;

6-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;

6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;

65

8-fluoro-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;

8-fluoro-6-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;

- 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
5 4-metil-6-(3-fenoxifenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
1-[4-[4-metil-2-oxo-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-6-il]fenil]ciclopropano-1-carbonitrilo;
10 4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-(piridin-4-ilmetil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
15 3-(piridin-4-ilmetil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-[[1-[(2-metilimidazol-1-il)metil] ciclopropil]metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-[[1-[(2-metilimidazol-1-il)metil] ciclopropil]metil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[[1-[(2-metilimidazol-1-il)metil]ciclopropil]metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-[[1-[(2-metilimidazol-1-il)metil] ciclopropil]metil]-6-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
20 6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[[1-[(2-metilimidazol-1-il)metil]ciclopropil]metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(1-piridin-2-ilciclopropil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(1-piridin-2-ilciclopropil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(1-piridin-2-ilciclopropil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-(1-piridin-2-ilciclopropil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
25 3-(1-piridin-2-ilciclopropil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
4-metil-6-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
4-metil-6-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
30 6-(3,4-diclorofenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-metil-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-6-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[(5-metilpirimidin-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
35 6-[2-etoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-propan-2-iloxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-(pirimidin-2-ilmetil)-6-[4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
40 6-[2-etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-6-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
45 3-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-propoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-propoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(pirimidin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
50 6-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-(3,4-diclorofenil)-3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
55 3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-6-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
60 6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
3-(piridin-2-ilmetil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
65 6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,3-benzoxazin-2-ona; y

3-(piridin-2-ilmetil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,3-benzoxazin-2-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
5 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y flúor.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- 10 R^1 es un grupo heterocíclico de 5 miembros;
un conjunto de R^2 y R^2 se combina para formar un grupo ciclopropilo;
 R^3 y R^4 son cada uno H;
 R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de
alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 y halo;
15 R^6 y R^7 son ambos H; y
n es 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona del grupo que consiste en:
imidazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_1-C_6 , preferiblemente el sustituyente del
20 grupo alquilo C_1-C_6 opcional es metilo.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- 25 R^1 es un grupo heterocíclico de 5 miembros;
un conjunto de R^2 y R^2 se combina para formar un grupo ciclopropilo;
 R^3 y R^4 son cada uno H;
 R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de
alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 y halo;
30 R^6 y R^7 son ambos H; y
n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- 35 R^1 es un heterocíclico de 6 miembros
 R^2 y R^2 son ambos H;
 R^3 es H o -alquilo (C_1-C_6);
 R^4 es H o -alquilo (C_1-C_6);
 R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de
alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -Oalquilo C_1-C_3 , -Ohaloalquilo C_1-C_3 , y halo
40 R^6 y R^7 son ambos H; y
n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- 45 R^1 es un pirimidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 ;
 R^{2a} y R^{2b} son ambos H;
 R^3 es CH_3 ;
 R^4 es H;
 R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de -
50 OCF_3 , halógeno, CH_3 u $-OCH_3$;
 R^6 y R^7 son ambos H; y
n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 55 R^1 es un pirimidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 ;
 R^{2a} y R^{2b} son ambos H;
 R^3 es H;
 R^4 es H;
60 R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de -
 OCF_3 , halógeno, CH_3 u $-OCH_3$;
 R^6 y R^7 son ambos H; y
n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ es tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;

R² y R^{2'} son ambos H;

R³ es H;

R⁴ es H;

5 R⁵ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de CH₃,

-OCF₃, halógeno u -OCH₃;

R⁶ y R⁷ son ambos H; y

n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;

R² y R^{2'} son ambos H;

R³ es H;

15 R⁴ es H;

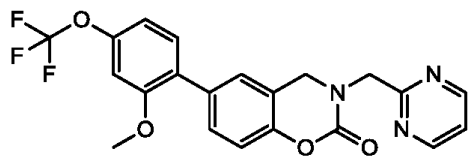
R⁵ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de CH₃,

-OCF₃, halógeno u -OCH₃;

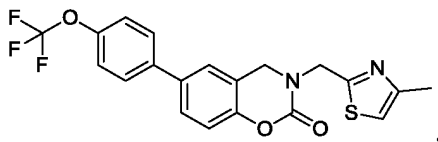
R⁶ y R⁷ son ambos H; y

20 n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

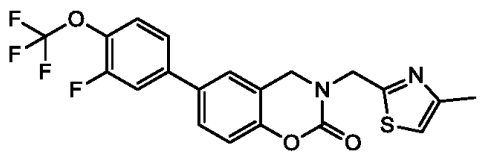
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la estructura:



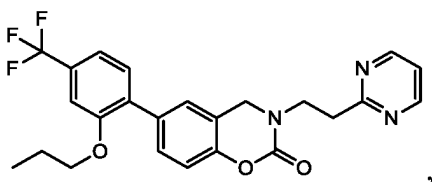
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
un compuesto representado mediante la estructura:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
un compuesto representado mediante la estructura:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
o un compuesto representado mediante la estructura:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en terapia, en donde la terapia es el tratamiento de una patología seleccionada de una enfermedad renal, una enfermedad cardiovascular

5 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 el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias periféricas, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente.

10 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en terapia, en donde la patología es diabetes, retinopatía diabética o neuropatía periférica diabética, en donde la patología da como resultado uno o más de dolor neuropático, epilepsia, migraña, convulsiones o parálisis.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en terapia, en donde la patología es el síndrome de QT largo (LQT).

15 23. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el síndrome de QT largo es LQT1, LQT2 o LQT3, en donde la patología es cardiomiopatía hipertrófica, en el que la patología es taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, o en donde la patología es fibrilación auricular.