



No. 13-291981-00007-0000

Fecha: 2015-11-06 11:29:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 518 520



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO

BENZOXAZEPINONAS FUSIONADAS COMO MODULADORAS

DE CANALES IONICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE GILEAD SCIENCES, INC. _____

DOMICILIO FOSTER CITY, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ANDRES RINCON USCATEGUI

74. APODERADO 79.780.910 de Bogotá _____

22. BOGOTÁ, D.C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-291981- -00007-0000 Fecha: 2015-11-06 11:29:12 Dep. 2020 DIR NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 851 DIVISIONAL Folios: 518	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 15-265006- -00000-0000 Fecha: 2015-11-06 11:29:12 Dep. 2020 DIR NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 518
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

GILEAD SCIENCES, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América	Foster City
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

RINCÓN USCÁTEGUI Andrés

Documento de identificación

C.C. 79.780.910

Tarjeta profesional

T.P.A. 114.908

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente_____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente : 13.291.981

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente_____

De: _____

A: _____

5.

Comprobante de Pago No 15-120369

Fecha 2015/11/05

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$478.000.

☒

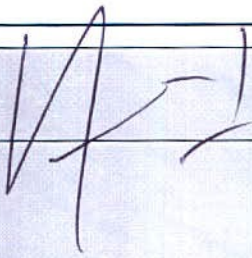
Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI	
C.C. 79.780.910 de Bogotá	Tarjeta Profesional 114.908

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 13.291.981 La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No 64549 de 17 de Septiembre de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto 13 de Diciembre de 2015 y las prioridades que allí se reivindican el 01 de julio de 2011 y 30 de Diciembre de 2011

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 13.291.981

BENZOXAZEPINONAS FUSIONADAS COMO MODULADORAS DE CANALES IÓNICOS

Referencia Cruzada con Solicitudes Relacionadas

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de conformidad con 35 U.S.C. 119(e) sobre las Solicitudes Provisionales de EE.UU Nos. de Serie 61/503.980, presentada el 1 de Julio de 2011, y 61/582.160, presentada el 30 de Diciembre de 2011, el contenido de las cuales se acompaña para su referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos y a su uso en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo enfermedades cardiovasculares y la diabetes. La divulgación también se refiere a métodos para la preparación de los compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

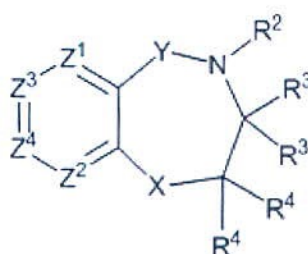
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] La corriente tardía de sodio (INaL) es un componente sostenido de la corriente rápida de Na⁺ de miocitos cardíacos y neuronas. Muchas afecciones neurológicas y cardíacas comunes están asociadas con un aumento anormal de (INaL), lo que contribuye a la patogenia de la disfunción eléctrica y contráctil en mamíferos. Véase, por ejemplo,, Pathophysiology y Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current", Pharmacology y Therapeutics 119 (2008) 326-339. Por consiguiente, los compuestos que inhiben selectivamente (INaL) en mamíferos son útiles en el tratamiento de tales estados de enfermedad.

[0004] Un ejemplo de un inhibidor selectivo de la (INaL) es RANEXA[®], un compuesto aprobado por la FDA para el tratamiento de la angina crónica estable. RANEXA[®] también ha demostrado ser útil para el tratamiento de una variedad de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la lesión por isquemia-reperfusión, arritmia y angina inestable, y también para el tratamiento de la diabetes. Sería deseable proporcionar nuevos compuestos que inhiban selectivamente la (INaL) en mamíferos y que tengan una selectividad similar o mejorada con respecto a la inhibición máxima de INa del canal de sodio cardíaco, como RANEXA[®].

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0005] Por consiguiente, las formas de realización típicas de la presente divulgación proporcionan nuevos compuestos que funcionan como bloqueadores tardíos de los canales de sodio. En una forma de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I:



I

en donde:

Z^1 y Z^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 y N;

Z^3 y Z^4 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 , C-Q- R^1 y N, siempre que uno de Z^3 y Z^4 sea C-Q- R^1 y el otro de Z^3 y Z^4 sea CR^7 o N y, además, siempre que solamente uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 sea N;

X es -O- o -NR⁶-;

Y es -C(O)-, -C(R¹¹)₂- o -S(O)₂-;

Q es un enlace covalente, -O-alquileo C_{0-2} , -NR¹¹-alquileo C_{0-2} , alquileo C_2 , alquienilo C_2 o alquinilo C_2 ;

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

en donde dicho arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo

5 están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C_{1-6} , alqueno C_2 -4, alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

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

R² es -alquileo C_{1-6} -R⁵, -L-R⁵, -L-alquileo C_{1-6} -R⁵, -alquileo C_{1-6} -L-R⁵ o -alquileo C_{1-6} -L-alquileo C_{1-6} -R⁵;

en donde cada -alquileo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquinilo C_{2-4} , halo, -NO₂, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,

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

L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$, o $-NHC(O)-$; siempre que
 cuando Y es $-C(R^{11})_2-$, entonces R^2 es $-L-R^5$, $-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$, $-alquileo$
 5 $C_{1-6}-L-R^5$ o $-alquileo$ $C_{1-6}-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$ y L no es $-C(O)-$; y
 cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$,
 $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

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

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

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

20 en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo,
 heterociclilo o heteroarilo, están opcionalmente además
 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$,
 $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y
 25 $-O-R^{20}$;

o cuando Y es $-C(O)-$, entonces R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el
 átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{26})$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

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

o dos R^3 o dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

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

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

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

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

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo;

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

R⁷ es hidrógeno, halo, -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

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

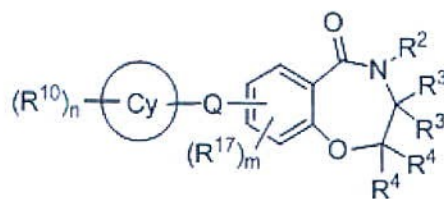
cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

siempre que, cuando Y es -C(O)-, X es -O-, cada R⁴ es hidrógeno, R² y R³ junto con el átomo al cual están unidos forman una piperazina la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo y Q es un enlace, entonces R¹ no es fenilo o morfolinilo no sustituido; y que cuando Y es -S(O)₂-, X es -O-, R² es bencilo, cada R³ es hidrógeno, Z⁴ es C-Q-R¹ y Q es un enlace y R¹ es arilo o heteroarilo, entonces ambos R⁴ son hidrógeno.

[0006] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IA:



IA

en donde:

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

Q es un enlace covalente, -O-alquileo C₀₋₂, -NR¹¹-alquileo C₀₋₂, alquileo C₂, alquilenilo C₂ o alquinileno C₂;

m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

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

alquileo C₁₋₆-L-alquileo C₁₋₆-R⁵;

en donde cada -alquileo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de

alquinilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, $-CN$, $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

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

10 L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$; siempre que, cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquilenos $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$; y

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

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

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

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{26})$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, -

NO_2 , $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
 $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
 5 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquínilo C_{2-4} ,
 halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-$
 $\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, oxo y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

10 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o
 heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
 de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo,
 heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
 15 $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o
 heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos
 o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
 que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$,
 20 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^{17} es halo, $-\text{O}-\text{R}^{20}$ o alquilo C_{1-6} ;

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

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquénilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , cicloalquilo,
 heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con
 uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido

5 con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o

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

10

cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos

15

con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

siempre que, cuando cada R⁴ es hidrógeno, R² y R³ junto con el átomo al cual están unidos forman una piperazina, la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo, Q es un enlace y Cy es fenilo o morfolinilo, entonces n es 1, 2, 3, 4 ó 5.

20

[0007] Algunas formas de realización proporcionan un método para usar los compuestos de Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII, o

25 Fórmula(s) adicionales descritas a lo largo del presente documento, en el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero que responde al tratamiento con un bloqueador tardío del canal de sodio. Tales enfermedades incluyen enfermedades cardiovasculares,

como arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca (la que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable e inestable, angina inducida por ejercicio, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto al miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente. Tales enfermedades también pueden incluir la diabetes y afecciones relacionadas con la diabetes, por ejemplo, neuropatía diabética periférica. Tales enfermedades también pueden incluir afecciones que afectan al sistema neuromuscular que producen dolor, convulsiones o parálisis. Por lo tanto, se contempla que los compuestos de la divulgación y su sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros y/o formas tautoméricas tienen uso potencial como medicamentos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

[0008] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o Fórmulas adicionales descritas a lo largo del presente documento), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0009] En ciertas formas de realización, el compuesto es:

- 4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-1);
- 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-3);
- 4-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-4);
- 4-((2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-5);
- 4-(quinolin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-

ona (II-7);

(R)-2-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-

benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-8);

4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-

5 ona (II-10);

(S)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-

dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-12);

(R)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-

dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-13);

10 6-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-4(5H)-

il)metil)picolinonitrile (II-14);

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,4-

dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-15);

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,4-

15 dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-16);

4-((6-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (II-17);

(2R,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobzeno[f]pirrolo[2,1-

c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-21);

20 (R)-2-(2,2-difluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-

benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-22);

(R)-2-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-

c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-23);

(S)-2-(2,2-difluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-

25 benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-24);

(S)-2-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-

c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-25);

- 4-(pirazin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-31);
- 4-((5-metiloxazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-33);
- 5 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-35);
- terc-butil (2R,11aR)-5-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,5,11,11a-hexahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-2-ilcarbamate (II-39);
- 4-((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-41);
- 10 4-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-42);
- etil 3-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H-il)metil)benzoato (II-43);
- 15 4-(2-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-44);
- 4-(3,4-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-45);
- 4-(2-clorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-47);
- 20 4-(2,6-diclorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-48);
- 4-(2,6-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-49);
- 25 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-50);
- (2S,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-

c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-51);

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

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

5 (II-57);

(R)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-59);

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-61);

10 4-(4-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-62);

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

4-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

15 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-65);

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

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

20 4-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-69);

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

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

25

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

- 4-((3-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-75);
- (R)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-83);
- 5 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-p-tolil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-87);
- 7-(4-clorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-88);
- 7-(4-isopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-89);
- 10 7-(4-etilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-91);
- 7-(4-ciclopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-92);
- (R)-4-(1-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-95);
- 15 7-(4-isobutoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-97);
- 7-(4-terc-butilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-98);
- 7-(4-ciclopropoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-102);
- 20 7-(4-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-104);
- 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-105);
- 25 7-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-106);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-

- 5(2H)-ona (II-107);
- 7-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-110);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-3,4-
- 5 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-113);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-115);
- 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-117);
- 10 1-(4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenil)ciclopentanecarbonitrile (II-122);
- 7-(4-etoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-123);
- 7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-
- 15 ona (II-124);
- 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-129);
- 4-((4-morfolinopirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-133);
- 20 4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-134);
- 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-135);
- 7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-136);
- 25 4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-137);
- 4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

- dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-138);
 4-((4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-139);
 4-((4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
 5 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-140);
 4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-141);
 4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-143);
 7-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
 10 5(2H)-ona (II-144);
 7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
 5(2H)-ona (II-145);
 7-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-
 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-146);
 15 4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-147);
 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-
 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-148);
 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
 20 5(2H)-ona (II-150);
 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-
 ona (II-151);
 4-((1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-152);
 25 4-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-153);
 4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

- dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-154);
4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-155);
4-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
- 5 diidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-156);
7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(II-157);
7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(II-158);
- 10 7-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-
ona (II-159);
4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-160);
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
- 15 (II-162);
7-(3,4-difluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(II-163);
4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-164);
- 20 4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(II-165);
4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(II-166);
4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
- 25 (II-167);
4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(II-168);

- 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-169);
- 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-170);
- 5 4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenil trifluorometanosulfonato (II-171);
- 4-((5-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-172);
- 2,2,3,3-tetradeutero-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-174);
- 10 4-((6-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-175);
- 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-176);
- 15 N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)bencenosulfonamida (II-177);
- N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)ciclopropanosulfonamida (II-179);
- 4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-186);
- 20 4-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-187);
- 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-189);
- 25 N-ciclopropil-3-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)propano-1-sulfonamida (II-190);
- N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-

il)etil)pirimidina-2-carboxamida (II-192);

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

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

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

7-(4-terc-butilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (V-1);

10 7-ciclohexenil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (V-3);

7-(4-metilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (V-5);

7-(2-terc-butoxipiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-4);

15 7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-12);

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-26);

7-(2-isopropiltiazol-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-30);

20 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-31);

7-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-32);

25 7-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-36); i

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-

- 5(2H)-ona (VI-37);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-((4-(trifluorometoxi)fenil)etnil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-4);
- 7-(feniletinil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-5);
- 5 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-6);
- 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-7);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
- 10 5(2H)-ona (VIII-8);
- 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-9);
- (E)-4-bencil-7-(4-(trifluorometil)stiril)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-10); i
- 15 4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-11);
- 2-((pirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (IX-2);
- 2-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (IX-3);
- 20 4-(2-(benciloxi)etil)-1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (X-7);
- 4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (X-8);
- 4-bencil-1-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,4]diazepin-2,5-diona
- 25 (X-11);
- 5-bencil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-benzo[f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-6(5H)-ona (X-12);

- 4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-1);
- 4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-2);
- 5 4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-3);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-5);
- 4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-8);
- 10 4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-9);
- 4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-10);
- 15 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-11);
- 4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-14);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-1);
- 20 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenoksi)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-2);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenilamino)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-3);
- 25 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-4);
- 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenilamino)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (XIII-6); or

7-(metil(4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-10);

o una sal, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero farmacéuticamente

5 aceptable de los mismos

[0010] En otras formas de realización, el compuesto es:

4-(2,2-difluoroetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-6);

4-(2-metoxietil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-11);

(R)-3-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-19);

4-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-46);

(S)-3-isopropil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-77);

15 3-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-142);

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)etansulfonamida (II-178); o

4-(3-(azetidín-1-ilsulfonil)propil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-191);

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

[0011] En otras formas de realización, el compuesto es:

pirimidin-2-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-

25 il)metanona (III-1);

fenil(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-4);

- (1-metilciclopropil)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-10);
- (3,3-difluorociclobutil)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-11);
- 5 (1-metil-1H-pirazol-4-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-12);
- (1H-pirazol-3-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-15);
- pirazin-2-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-23);
- 10 piridazin-3-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-24);
- 2-(piridin-2-il)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etanona (III-29);
- 15 2-(pirimidin-2-il)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etanona (III-30);
- (1-metil-1H-imidazol-5-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-32);
- (1H-imidazol-2-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-33);
- 20 (1-metil-1H-imidazol-2-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-37);
- (R)-(2-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)(pirimidin-2-il)metanona (III-38);
- 25 2-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazine-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (III-40);
- (1H-1,2,4-triazol-3-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-

il)metanona (III-50);o

(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-58);

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

[0012] Las invenciones de esta divulgación se describen a lo largo del presente documento. Además, en la presente se describen formas de realización específicas de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 1. *Definiciones y Parámetros Generales*

[0013] Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases están destinadas, en general, a tener los significados indicados a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

[0014] El término “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada monorradical saturada
15 ramificada o no ramificada que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono, o desde 1 a 15 átomos de carbono, o desde 1 a 10 átomos de carbono, o desde 1 a 8 átomos de carbono, o desde 1 a 6 átomos de carbono, o desde 1 a 4 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo, y similares.

20 [0015] El término “alquilo sustituido” se refiere a:

1) un grupo alquilo como se definió anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5
 sustituyentes, (en algunas formas de realización, 1, 2 o 3 sustituyentes)
 seleccionados del grupo consiste de alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo,
 cicloalquenilo, cicloalcoxi , cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino,
25 amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno,
 hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio,
 heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo,

aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que estén limitados de algún otro modo

por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

2) un grupo alquilo como se definió anteriormente, que está interrumpido por 1-10 átomos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR^a, donde R^a es elegido de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden ser además opcionalmente sustituidos por alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

3) un grupo alquilo como se definió anteriormente que tiene tanto 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes tal como se definió anteriormente y está también interrumpido por 1 a 10 átomos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) como se definió anteriormente.

[0016] El término “alquilo inferior” se refiere a una cadena hidrocarbonada monorradical saturada ramificada o no ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, y similares

[0017] El término “alquilo inferior sustituido” se refiere a un alquilo inferior, como se definió anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas formas de realización, 1,

2 o 3 sustituyentes), como se definió para alquilo sustituido o un grupo alquilo inferior, como se definió anteriormente, que está interrumpido por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se definió para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior, como se definió anteriormente, que tiene tanto 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se definió anteriormente y está también interrumpido por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se definió anteriormente.

[0018] El término “alquileo” se refiere, en algunas formas de realización, a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada ramificado o no ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-10 átomos de carbono o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término se ejemplifica por grupos tales como metileno (CH_2 -), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), los isómeros de propileno (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), y similares.

[0019] El término “alquileo inferior” se refiere en algunas formas de realización a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada ramificado o no ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

[0020] El término “alquileo sustituido” se refiere a un grupo alquileo, como se definió anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas formas de realización, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se definió para alquilo sustituido.

[0021] El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo, donde arilo y alquileo están definidos en el presente documento. “Aralquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo están ejemplificados por bencilo, feniletilo, 3-(4- metoxifenil)propilo, y similares.

[0022] El término “aralquilo” se refiere al grupo $-\text{O}-\text{aralquilo}$. “Aralquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo están ejemplificados por benciloxi, feniletiloxi, y similares.

[0023] El término “alqueno” se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarburo

insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas formas de realización, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono. En algunas formas de realización, los grupos alquenilo incluyen etenilo (o vinilo, es decir, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propileno (o alilo, es decir, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropileno ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), y similares.

[0024] El término “alquenilo inferior” se refiere a alquenilo, tal como se definió anteriormente, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

[0025] El término “alquenilo sustituido” se refiere a un grupo alquenilo, como se definió anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas formas de realización, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se definió para alquilo sustituido.

[0026] El término “alquenileno” se refiere a un dirradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas formas de realización, desde 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono.

[0027] El término “alquinilo” se refiere, en algunas formas de realización, a un monorradical de un hidrocarburo insaturado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas formas de realización, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 triples enlaces carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono. En algunas formas de realización, los grupos alquinilo incluyen etinilo ($-\text{C}^\circ\text{CH}$), propargilo (o propinilo, es decir, $-\text{C}^\circ\text{CCH}_3$), y similares.

[0028] El término “alquinilo sustituido” se refiere a un grupo alquinilo, como se definió anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas formas de realización, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se definió para alquilo sustituido.

[0029] El término “alquinileno” se refiere, en algunas formas de realización, a un dirradical de un hidrocarburo insaturado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas formas de

realización, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 triples enlaces carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono.

[0030] El término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a un grupo –OH.

- 5 **[0031]** El término “alcoxi” se refiere al grupo R-O-, donde R es alquilo o -Y-Z, en el cual Y es alquilenilo y Z es alquenilo o alquinilo, donde alquilo, alquenilo y alquinilo son tal como se definen en el presente documento. En algunas formas de realización, los grupos alcoxi son alquilo-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

- 10 **[0032]** El término “alcoxi inferior” se refiere al grupo R-O- en los cual R es un alquilo inferior opcionalmente sustituido. Este término es ejemplificado por grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi, y similares.

- [0033]** El término “alcoxi sustituido” se refiere al grupo R-O-, donde R es alquilo sustituido o -Y-Z, en el cual Y es alquilenilo sustituido y Z es alquenilo sustituido o alquinilo sustituido, donde alquilo sustituido, alquenilo sustituido y alquinilo sustituido son como se definen en el presente documento.

- [0034]** El término “haloalquilo C₁₋₃” se refiere a un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 3 átomos de carbono covalentemente unido a, desde 1 hasta 7, o desde 1 hasta 6, o desde 1 hasta 3, halógeno(s); donde alquilo y halógeno son definidos en el presente documento. En algunas formas de realización, haloalquilo C₁₋₃ incluye, a modo de ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3-fluoropropilo.

- [0035]** El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono, o de 3 a 10 átomos de carbono, que tiene un anillo cíclico único o anillos condensados múltiples. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructuras de múltiples anillos tales como adamantanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo o grupos

alquilo cíclicos a los cuales está fusionado un grupo arilo, por ejemplo indanilo, y similares, siempre que el punto de unión sea a través del grupo alquilo cíclico.

[0036] El término “cicloalquenilo” se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un anillo cíclico único o anillos condensados múltiples y que tienen al

5 menos un enlace doble, y, en algunas formas de realización, desde 1 hasta 2 enlaces dobles.

[0037] Los términos “cicloalquilo sustituido” y “cicloalquenilo sustituido” se refieren a grupos cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes (en algunas formas de realización, 1, 2 ó 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste de

10 alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetoxi, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicililo, heterocicloxio,

15 hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterocicililo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterocicililo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. El término “cicloalquilo sustituido” también incluye

grupos cicloalquilo en donde uno o más de los átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo tiene un grupo oxo unido a éste. Adicionalmente, un sustituyente en el cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar unido al mismo átomo de carbono como, o es

20 geminal a, la unión del cicloalquilo o cicloalquenilo sustituido al sistema de 6,7-anillos. A menos que estén limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes

pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterocicililo, arilo, heteroarilo,

25 y -S(O)_nR^a, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0038] El término “cicloalcoxi” se refiere al grupo cicloalquilo-O-.

[0039] El término “cicloalcoxi sustituido” se refiere al grupo cicloalquilo sustituido-O-.

[0040] El término “cicloalquenilo” se refiere al grupo cicloalquenilo-O-.

[0041] El término “cicloalquenilo sustituido” se refiere al grupo cicloalquenilo sustituido -O-.

[0042] El término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un anillo único (por ejemplo, fenilo) o anillos múltiples (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo, fluorenilo y antrilo). En algunas formas de realización, los arilos incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo, y similares.

[0043] A menos que el sustituyente arilo esté limitado de algún otro modo por la definición, tales grupos arilo pueden opcionalmente estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes (en algunas formas de realización, 1, 2 ó 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclotio, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclitio, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclitio, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que la definición los limite de algún otro modo, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclitio, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0044] El término “ariloxi” se refiere al grupo aril-O-, en donde dicho grupo arilo es como se definió anteriormente, e incluye opcionalmente grupos arilo sustituidos, como también se definió anteriormente. El término “ariltio” se refiere al grupo R-S-, donde R es tal como

se definió en el caso de arilo.

[0045] El término “heterociclilo,” “heterociclo,” o “heterocíclico” se refiere a un grupo monorradical saturado que tiene un anillo único o anillos condensados múltiples, que tiene dentro del anillo desde 1 hasta 40 átomos de carbono y desde 1 hasta 10 heteroátomos, y desde 1 hasta 4 heteroátomos, seleccionados de nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno. En algunas formas de realización, el grupo “heterociclilo”, “heterociclo” o “heterocíclico” está ligado al resto de la molécula a través de uno de los heteroátomos dentro del anillo.

[0046] A menos el sustituyente heterocíclico esté limitado de algún otro modo por la definición, tales grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 hasta 5 sustituyentes (en algunas formas de realización, 1, 2 ó 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. Además, un sustituyente en el grupo heterocíclico puede estar unido al mismo átomo de carbono como, o es geminal a, la unión del grupo heterocíclico sustituido al sistema de 6,7-anillos. A menos que estén limitado de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2. Ejemplos de heterocíclicos incluyen tetrahidrofurano, morfolino, piperidinilo, y similares.

[0047] El término “heterocicloxi” se refiere al grupo -O-heterociclilo.

[0048] El término “heteroarilo” se refiere a un grupo que comprende anillos únicos o múltiples que comprenden de 1 hasta 15 átomos de carbono y de 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo. El término “heteroarilo” es el término genérico para referirse a los términos “heteroarilo aromático” y “heteroarilo parcialmente saturado”. El término “heteroarilo aromático” se refiere a un heteroarilo en el cual al menos un anillo es aromático, independiente del punto de unión. Ejemplos de heteroarilo aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina.

[0049] El término “heteroarilo parcialmente saturado” se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático básico, el cual tiene uno o más enlaces dobles en un anillo aromático del heteroarilo aromático saturado básico. Ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, cromano, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, y similares.

[0050] A menos que el sustituyente heteroarilo esté limitado de algún otro modo por la definición, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (en algunas formas de realización, 1, 2 ó 3 sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicililo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterocicililo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterocicililo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que la definición los limite de algún otro modo, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterocicililo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el cual R^a es alquilo, arilo o

heteroarilo y n es 0, 1 ó 2. Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo único (por ejemplo, piridilo o furilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, indolizínilo, benzotiazol o benzotienilo). Ejemplos de heterociclos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero no están limitados a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, 5 piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares así como también compuestos heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

10 **[0051]** El término “heteroariloxi” se refiere al grupo heteroaril-O-.

[0052] El término “amino” se refiere al grupo -NH_2 .

[0053] El término “amino sustituido” se refiere al grupo -NRR , donde cada R es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo siempre que ambos grupos R no sean 15 hidrógeno o un grupo -Y-Z , en el cual Y es alquilenio opcionalmente sustituido y Z es alquenilo, cicloalquenilo o alquinilo. A menos que la definición los limite de algún otro modo, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, 20 cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $\text{-S(O)}_n\text{R}^a$, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0054] El término “alquilamina” se refiere a R-NH_2 , en el cual R es alquilo opcionalmente sustituido.

[0055] El término “dialquilamina” se refiere a R-NHR , en el cual cada R es 25 independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

[0056] El término “trialquilamina” se refiere a NR_3 , en el cual cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

[0057] El término “ciano” se refiere al grupo -CN.

[0058] El término “azido” se refiere a un grupo $\text{—N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}$

[0059] El término “ceto” u “oxo” se refiere a un grupo =O.

[0060] El término “carboxi” se refiere a un grupo -C(O)-OH.

5 [0061] El término “éster” o “carboxiéster” se refiere al grupo -C(O)OR, donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, el cual puede estar opcionalmente además sustituido por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR^a, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0062] El término “acilo” denota el grupo -C(O)R, en el cual R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. A menos que la definición los limite de algún otro modo, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0063] El término “carboxialquilo” se refiere a 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 además sustituidos por alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0064] El término “aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR, donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, o donde ambos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que la definición los limite de algún otro modo, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi,

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

[0065] El término “aciloxi” se refiere al grupo $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}$, en el cual R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. A menos que la definición los limite de algún otro modo, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en los cuales R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0066] El término “acilamino” se refiere al grupo $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$, donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que la definición los limite de algún otro modo, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0067] El término “alcoxycarbonilamino” se refiere al grupo $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(\text{O})\text{OR}$, en el cual R es alquilo y R^d es hidrógeno o alquilo. A menos que la definición los limite de algún otro modo, cada alquilo puede opcionalmente ser además sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0068] El término “aminocarbonilamino” se refiere al grupo $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NRR}$, en donde R^c es hidrógeno o alquilo y cada R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que la definición los limite de algún otro modo, todos los

sustituyentes pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en el cual R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0069] El término “tiol” se refiere al grupo $-\text{SH}$.

[0070] El término “tiocarbonilo” se refiere a un grupo $=\text{S}$.

[0071] El término “alquiltio” se refiere al grupo $-\text{S}$ -alquilo.

[0072] El término “alquiltio sustituido” se refiere al grupo $-\text{S}$ -alquilo sustituido.

10 [0073] El término “heterociciltio” se refiere al grupo $-\text{S}$ -heterociclilo.

[0074] El término “ariltio” se refiere al grupo $-\text{S}$ -arilo.

[0075] El término “heteroariltio” se refiere al grupo $-\text{S}$ -heteroarilo, en donde el grupo heteroarilo es tal como se definió anteriormente incluyendo los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como también se definieron anteriormente.

15 [0076] El término “sulfóxido” se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, en el cual R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. “Sulfóxido sustituido” se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, en el cual R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se define en el presente documento.

[0077] El término “sulfona” se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, en el cual R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. “Sulfona sustituida” se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, en el cual R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.

[0078] El término “aminosulfonilo” se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{NRR}$, en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que la definición los limite de algún otro modo, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo,

hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en los cuales R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0079] El término “hidroxiamino” se refiere al grupo $-\text{NHOH}$.

[0080] El término “alcoxiamino” se refiere al grupo $-\text{NHOR}$, en el cual R es alquilo

5 opcionalmente sustituido.

[0081] El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

[0082] “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito a continuación puede o no ocurrir, y que la divulgación incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los cuales no ocurre.

10 [0083] Un grupo “sustituido” incluye formas de realización en las cuales un sustituyente monorradical está unido a un solo átomo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una ramificación), y también incluye formas de realización en las cuales el sustituyente puede ser un grupo puente dirradical unido a dos átomos adyacentes al grupo sustituido, formando así un anillo fusionado en el grupo sustituido.

15 [0084] Cuando un grupo dado (resto) se describe en el presente documento como estando unido a un segundo grupo y el sitio de unión no es explícito, el grupo dado puede estar unido en cualquier sitio disponible del grupo dado a cualquier sitio disponible de la segunda grupo. Por ejemplo, un “fenilo sustituido con alquilo inferior”, donde los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a
20 cualquier sitio disponible del grupo fenilo. En este sentido, un “sitio disponible” es un sitio del grupo en el cual un hidrógeno del grupo puede ser reemplazado con un sustituyente.

[0085] Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un
25 sustituyente el cual está en sí mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, etc) no están destinados a ser incluidos en el presente documento. Tampoco se incluye un número infinito de sustituyentes, ya sea que los sustituyentes son iguales o diferentes. En tales

casos, el número máximo de tales sustituyentes es tres. Cada una de las definiciones anteriores está, por lo tanto, restringida por una limitación como, por ejemplo, grupos arilo sustituidos están limitados a-arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

[0086] Un compuesto de una fórmula dada (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, el cual también incluye la Fórmula IA, IB, II, IIA, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XI y XIII) se pretende que abarque los compuestos de la divulgación, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, isómeros, tautómeros, solvatos, isótopos, hidratos, polimorfos, y profármacos de tales compuestos. Adicionalmente, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden ser producidos como una mezcla racémica o como enantiómeros o diastereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (existen 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales se pueden obtener resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermediario en alguna etapa apropiada de la síntesis o por resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (que incluyen enantiómeros y diastereoisómeros individuales) así como también mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están contenidas dentro del alcance la presente divulgación, todas las cuales se pretende representar mediante las estructuras de esta memoria descriptiva, a menos que se indique específicamente lo contrario.

[0087] "Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

[0088] "Estereoisómeros" son isómeros que difieren solamente en la forma en que los átomos están arreglados en el espacio.

[0089] "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica donde sea

apropiado.

[0090] “Diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí.

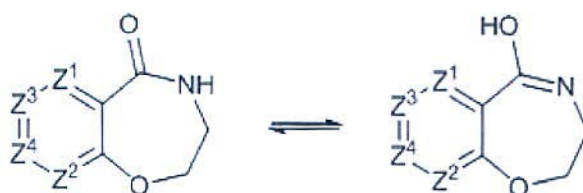
[0091] La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema R/S de Cahn Ingold &

5 Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se denominan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro-o levorrotatoria) que rotan el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

10 [0092] Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácidos imídicos. Independientemente de cuál tautómero se muestra, y independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, un experto con conocimientos normales en la técnica entiende que los

15 compuestos comprenden tanto los tautómeros de amida y ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácidos imídicos. Del mismo modo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida. A continuación se muestran ejemplos no limitantes de tautómeros que comprenden amida y que comprenden ácido imídico:

20



[0093] El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad que es

25 suficiente para efectuar el tratamiento, según lo definido más abajo, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo de la condición del sujeto y la enfermedad que se está tratando, el peso y la

edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y similares, que pueden ser fácilmente determinados por un experto con conocimientos normales en la técnica.

[0094] El término “polimorfo” se refiere a las diferentes estructuras cristalinas de un compuesto cristalino. Los diferentes polimorfos pueden ser resultado de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o las diferencias en empaquetamiento entre los diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional).

[0095] El término “solvato” se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII y un solvente.

[0096] El término “hidrato” se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII y agua.

[0097] El término “profármaco” se refiere a compuestos de Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII que incluyen grupos químicos los cuales, *in vivo*, pueden ser convertidos y/o pueden ser divididos del resto de la molécula para proporcionar el fármaco activo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito biológicamente activo del mismo.

[0098] Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII, también se pretende que representen formas no marcadas, así como también formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras representadas por las Fórmulas presentadas en el presente documento excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono,

nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Varios compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos

5 isotópicamente marcados pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, sigla del inglés positron emission tomography) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, sigla del inglés single-photon emission computed tomography) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármaco o
10 sustrato, o en el tratamiento radiactivo de los pacientes.

[0099] La divulgación también incluye compuestos de Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII en los cuales desde 1 hasta n hidrógenos unidos a un átomo de carbono es/son reemplazados por deuterio, en los cuales n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos presentan resistencia
15 incrementada al metabolismo y por lo tanto cuando se administran a un mamífero son útiles para incrementar la vida media de cualquier compuesto de Fórmula I. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterio Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos son sintetizados por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los cuales uno o más hidrógenos
20 han sido reemplazados por deuterio.

[00100] Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la invención pueden tener propiedades DMPK mejoradas (farmacocinética y metabolismo de fármacos, del inglés drug metabolism and pharmacokinetics) en relación a la distribución, metabolismo y excreción (ADME, siglas en inglés de absorption, distribution, metabolism, and excretion). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede
25 proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento en la vida media *in vivo* o menores requisitos de

dosificación. Un compuesto marcado ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente realizando los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones divulgados más abajo mediante la sustitución de un
5 reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Se entiende que el deuterio, en este contexto, es considerado como un sustituyente en el compuesto de Fórmula I.

[00101] La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente de deuterio, puede ser definida mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de
10 esta invención cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo en particular, se entiende que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrógeno”, se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta divulgación cualquier
15 átomo específicamente designado como deuterio (D) se entiende que representa deuterio.

[00102] El término “tratamiento” o “tratar” significa la administración de un compuesto de la invención, por, o bajo la supervisión, de una persona encargada del cuidado, a un mamífero que tiene una enfermedad, con los siguientes objetivos:

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

[00103] En muchos casos, los compuestos de esta divulgación son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos
25 similares a los mismos.

[00104] El término “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades del compuesto dado,

y que no son ni biológicamente ni de otro modo indeseables. Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, litio, amonio, sales de calcio y de magnesio. Las sales derivadas

5 de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquil sustituido)aminas, tri(alquil sustituido) aminas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil sustituido) aminas, tri(alquenil sustituido) aminas, cicloalquilaminas, di(cicloalquilo)

10 aminas, tri(cicloalquilo) aminas, cicloalquilaminas sustituidas, dicicloalquilaminas sustituidas, tricicloalquilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilamina disustituida, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas,

15 aminas triheterocíclicas, di y tri-aminas mezcladas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y son seleccionadas del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, sustituido cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y similares. También se incluyen aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno

20 amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Las aminas tienen una estructura general $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$, en donde las aminas mono-sustituidas tienen 2 de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, las aminas di-sustituidas tienen 1 de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, mientras que las aminas tri-sustituidas no tienen ningunos de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y

25 R^{32}) como hidrógeno. R^{30} , R^{31} y R^{32} son seleccionados de una variedad de sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo y similares. Las aminas mencionadas anteriormente se refieren

a los compuestos en donde, ya sea, uno, dos o tres sustituyentes en el nitrógeno son como los que están representados bajo el nombre del compuesto unido a la amina. Por ejemplo, el término “cicloalquenilamina” se refiere a cicloalqueno-NH₂, en donde “cicloalqueno” es como se define en el presente documento. El término “diheteroarilamina” se refiere a NH(heteroarilo)₂, en donde “heteroarilo” es como se define en el presente documento y así sucesivamente.

[00105] Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, sólo a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquiloglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

[00106] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. 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-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares.

[00107] Como se usa en el presente documento, “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluyen cualquiera y todos los solventes, medio de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos y similares. El uso de tal medio y agentes en sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Se contempla su uso en las composiciones terapéuticas, excepto cuando cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo. También se pueden incorporar en

las composiciones ingredientes activos suplementarios.

[00108] Las “Enfermedades coronarias” o “enfermedades cardiovasculares” se refieren a enfermedades de la cardiovascular que se originan de una cualquiera o más de una de entre, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica), insuficiencia cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, infarto al miocardio, arritmias, angina (que incluye angina inducida por ejercicio, angina variante, angina estable, angina inestable), síndrome coronario agudo, diabetes y claudicación intermitente.

[00109] “Claudicación intermitente” significa dolor asociado con la enfermedad arterial periférica. La “enfermedad arterial periférica” o EAP es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (EVP). La EAP afecta las arterias ubicadas fuera del corazón y cerebro. Los síntomas más comunes de la EAP son calambres dolorosos en las caderas, muslos o pantorrillas cuando se camina, se sube escaleras o se hace ejercicio. El dolor es llamado claudicación intermitente. Cuando se indica el síntoma de claudicación intermitente, se pretende incluir tanto la EAP como la EVP.

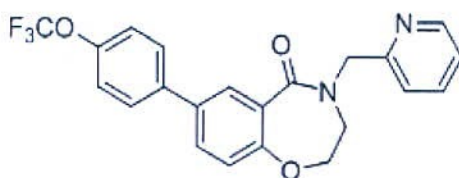
[00110] Arritmia se refiere a cualquier frecuencia cardíaca anormal. La bradicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente lenta, mientras que la taquicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente rápida. Como se usa en el presente documento, se pretende que el tratamiento de la arritmia incluya el tratamiento de taquicardias supraventriculares, tales como fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia por reentrada del nodo aurículo-ventricular, taquicardia atrial y taquicardias ventriculares (VTs), que incluyen taquicardia ventricular idiopática, fibrilación ventricular, síndrome de pre-excitación y Torsade de Pointes (TdP).

2. Nomenclatura

[00111] Se proporcionan nombres de compuestos de la presente divulgación usando el software ACD/Name para nombrar los compuestos químicos (Advanced Chemistry

Development, Inc., Toronto). Otros compuestos o radicales pueden ser nombrados por nombres comunes o nombres sistemáticos o no sistemáticos. El nombrado y numeración de los compuestos de la divulgación se ilustra con un compuesto representativo de Fórmula I:

5



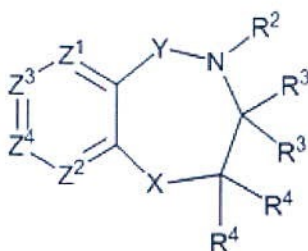
el cual es nombrado como 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

10

3. Compuestos

[00112] Por consiguiente, las formas de realización típicas de la presente divulgación proporcionan nuevos compuestos que funcionan como bloqueadores tardíos del canal de sodio. En una forma de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I:

15



I

20

en donde:

Z^1 y Z^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 y N;

Z^3 y Z^4 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 , C-Q- R^1 y N, siempre que uno de Z^3 y Z^4 es C-Q- R^1 y el otro de Z^3 y Z^4 es CR^7 o N y además siempre que solamente uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 es N;

25

X es -O- o - NR^6 -;

Y es -C(O)-, - $C(R^{11})_2$ - o - $S(O)_2$ -;

Q es un enlace covalente, -O-alquileo C_{0-2} , -NR¹¹-alquileo C_{0-2} , alquileo C_2 , alquilenilo C_2 o alquinileno C_2 ;

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

en donde dicho arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo

5 están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo,

arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con

uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste de halo, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo,

15 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R² es -alquileo C_{1-6} -R⁵, -L-R⁵, -L-alquileo C_{1-6} -R⁵, -alquileo C_{1-6} -L-R⁵ o -alquileo C_{1-6} -L-alquileo C_{1-6} -R⁵;

en donde cada -alquileo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por un

20 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de

alquinilo C_{2-4} , halo, -NO₂, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-

OR²⁶, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo

o heterociclilo; y

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están

25 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo

C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,

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

L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$, o $-NHC(O)-$; siempre que
 cuando Y es $-C(R^{11})_2-$, entonces R^2 es $-L-R^5$, $-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$, $-alquileo$
 5 $C_{1-6}-L-R^5$ o $-alquileo C_{1-6}-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$ y L no es $-C(O)-$; y
 cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$,
 $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

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

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

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

20 en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo,
 heterociclilo o heteroarilo, están opcionalmente además
 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$,
 $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y
 25 $-O-R^{20}$;

o cuando Y es $-C(O)-$, entonces R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el
 átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{26})$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

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

o dos R^3 o dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

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

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

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

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

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres
 20 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

R⁷ es hidrógeno, halo, -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo, el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

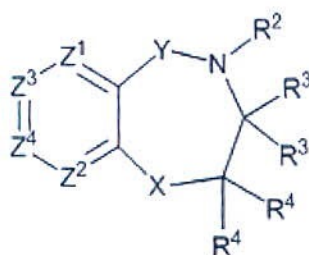
cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

siempre que, cuando Y es $-C(O)-$, X es $-O-$, cada R^4 es hidrógeno, R^2 y R^3 junto con el átomo al cual están unidos forman una piperazina, la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo y Q es un enlace, entonces R^1 no es fenilo o morfolinilo no sustituido; y que, cuando Y es $-S(O)_2-$, X es $-O-$, R^2 es bencilo, cada R^3 es hidrógeno, Z^4 es $C-Q-R^1$ y Q es un enlace y R^1 es arilo o heteroarilo, entonces ambos R^4 son hidrógeno

[00113] En otra forma de realización, la divulgación proporciona compuestos de
Fórmula I:



I

en donde:

Z^1 y Z^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de
 CR^7 y N;

Z^3 y Z^4 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de
 CR^7 , C-Q- R^1 y N, siempre que uno de Z^3 y Z^4 es C-Q- R^1 y el otro de Z^3 y Z^4 es CR^7
o N y además siempre que solamente uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 es N;

X es -O- o -NR⁶-;

Y es -C(O)-;

Q es un enlace covalente, -O-alkileno C₀₋₂, -NR¹¹-alkileno C₀₋₂, alkileno C₂,
alquenileno C₂ o alquinileno C₂;

R^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo;

en donde dicho arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo

están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de

halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰,

-N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²²,

-N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

y

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo,

heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

en donde cada $-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilenos C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquilenos C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

L es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$; siempre que, cuando R^2 es $-\text{L}-\text{R}^5$ o $-\text{L}-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}-\text{R}^5$, entonces L no es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$; y

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{26})$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están

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

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

o dos R³ o dos R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o

heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

5 R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo;

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

10 R^7 es hidrógeno, halo, $-\text{O}-\text{R}^{20}$ o alquilo C_{1-6} ;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

15 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

20

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo, el cual es entonces

25 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, -

OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

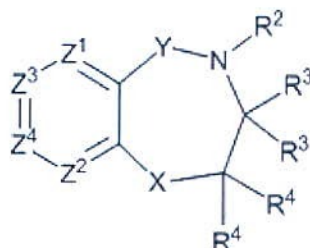
cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

siempre que cuando X es -O-, cada R⁴ es hidrógeno, R² y R³ junto con el átomo al cual están unidos forman una piperazina la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo y Q es un enlace, entonces R¹ no es fenilo o morfolinilo no sustituido.

[00114] En otra forma de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I:



I

en donde Z¹, Z², Z³, Z⁴, X, R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento;

Y es -C(R¹¹)₂-;

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

en donde cada -alquilenos C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilenos C₂₋₄, halo, -NO₂, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo

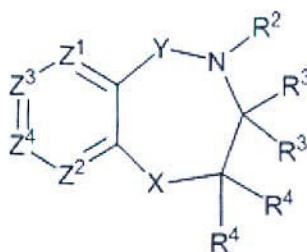
o heterociclilo; y

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

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

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

10 **[00115]** En aún otra forma de realización, la divulgación proporciona compuestos de
Fórmula I:



I

en donde Z¹, Z², Z³, Z⁴, X, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente
documento; y

Y es -S(O)₂-;

20 siempre que, cuando X es -O-, R² es bencilo, cada R³ es hidrógeno, Z⁴ es C-
Q-R¹ y Q es un enlace y R¹ es arilo o heteroarilo, entonces ambos R⁴ son hidrógeno.

[00116] En algunas formas de realización, R¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o
heteroarilo;

en donde dicho arilo, cicloalquenilo o heteroarilo están opcionalmente
sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de halo, -O-R²⁰, -C(O)-R²⁰,
-C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -S(O)₂-

R^{20} , $-O-S(O)_2-R^{20}$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo y heterociclilo; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-CN$ y $-O-R^{20}$.

5 [00117] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-6} .

[00118] En algunas formas de realización, cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-6} .

[00119] En algunas formas de realización, R^5 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o
10 heterociclilo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo y heteroarilo; y

20 en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente además sustituido con uno, dos o tres halo.

[00120] En algunas formas de realización, R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

25 en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$ y $-C(O)-OR^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos

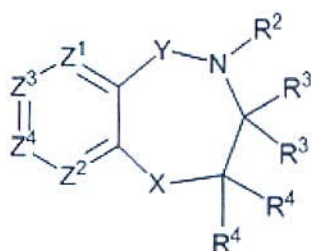
o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo.

[00121] En ciertas formas de realización de cada una de las Fórmulas descritas en el presente documento, cada -alquileo C_{1-6} de R^2 es alquileo C_{1-6} no sustituido.

5 [00122] En ciertas formas de realización, el compuesto no es 6-oxo-8-fenil-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-2(6H)-carboxilato de terc-butilo, 6-oxo-9-fenil-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-2(6H)-carboxilato de terc-butilo, 8-fenil-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona, 9-fenil-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona, 8-morfolino-1,2,3,4,12,12a-hexahidrobenc[e]pirazino[1,2-a]azepin-6(1H)-ona, 8-morfolino-6-oxo-3,4,6,11,12,12a-hexahidrobenc[e]pirazino[1,2-a]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo, 2-morfolino-12-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidropirazino[1,2-a]pirido[3,2-e]azepin-8(12H)-carboxilato de terc-butilo, 2-morfolino-6,6a,7,8,9,10-hexahidropirazino[1,2-a]pirido[3,2-e]azepin-12(5H)-ona, 2-morfolino-8,9,10,10a,11,12-hexahidropirazino[1,2-a]pirido[2,3-e]azepin-5(7H)-ona o 2-morfolino-5-oxo-7,8,10,10a,11,12-hexahidropirazino[1,2-a]pirido[2,3-e]azepin-9(5H)-carboxilato de terc-butilo.

[00123] En formas de realización alternativas, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I:

20



I

25

en donde:

Z^1 y Z^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 y N;

Z^3 y Z^4 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 , $C-Q-R^1$ y N , siempre que uno de Z^3 y Z^4 es $C-Q-R^1$ y el otro de Z^3 y Z^4 es CR^7 o N y además siempre que solamente uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 sea N ;

X es $-O-$ o $-NR^6-$;

5 Y es $-C(O)-$, $-C(R^{11})_2-$ o $-S(O)_2-$;

Q es un enlace covalente, $-O-$ alquileo C_{0-2} , $-NR^{11}-$ alquileo C_{0-2} o alquilenilo C_2 ;

R^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo;

en donde dicho arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heteroarilo

están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes

10 seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{26}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquilenilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

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

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

L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$; siempre que cuando Y es $-C(R^{11})_2-$, entonces R^2 es $-L-R^5$, $-L-alquileo C_{1-6}-R^5$, $-alquileo C_{1-6}-$

25 $-L-R^5$ o $-alquileo C_{1-6}-L-alquileo C_{1-6}-R^5$;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

5 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$,
10 $-CN$ y $-O-R^{20}$; y

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

o cuando Y es $-C(O)-$, entonces R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o
20 tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-15} , $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$ y $-C(O)-OR^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

25 cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-15} , alcoxi C_{1-4} , $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{26})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

5 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$,
10 $-CN$ y $-O-R^{20}$; y

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

o dos R^3 o dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

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

20 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquínilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

5 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

10 R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-15} , $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

15 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

20 en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

25

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} ;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo, el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, hidrato, solvato, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero, polimorfo y/o profármaco del mismo; siempre que, cuando Y es $-C(O)-$, X es $-O-$, cada R^4 es hidrógeno, R^2 y R^3 junto

con el átomo al cual están unidos forman una piperazina, la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo, Q es un enlace, entonces R^1 no es fenilo o morfolinilo no sustituido; y que cuando Y es $-S(O)_2-$, X es $-O-$, R^2 es bencilo, cada R^3 es hidrógeno, Z^4 es $C-Q-R^1$ y Q es un enlace y R^1 es arilo o heteroarilo, entonces
 5 ambos R^4 son hidrógeno

[00124] En algunas formas de realización, R^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heteroarilo;

 en donde dicho arilo, cicloalquenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 10 independientemente del grupo que consiste de halo, $-O-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo y heterociclilo; y

 en donde dicho alquilo C_{1-6} o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 15 independientemente del grupo que consiste de halo, $-CN$ y $-O-R^{20}$.

[00125] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-15} .

[00126] En algunas formas de realización, cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-15} .

20 **[00127]** En algunas formas de realización, R^5 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , halo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$,
 25 $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o

heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C₁₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo; y

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

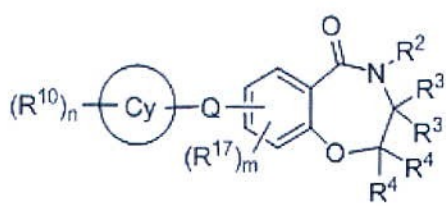
[00128] En algunas formas de realización, Y es -C(O)- y R² y uno de R³ pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₅, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²) y -C(O)-OR²⁰; y

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

[00129] En algunas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de

Fórmula IA:



IA

en donde:

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

Q es un enlace covalente, -O-alquilenos C₀₋₂, -NR¹¹-alquilenos C₀₋₂, alquilenos C₂, alquenilenos C₂ o alquinilenos C₂;

m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -NO₂,

-CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

5 en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN
10 y -O-R²⁰;

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

 en donde cada -alquilenos C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de
15 alquinilo C₂₋₄, halo, -NO₂, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

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

L es -O-, -S-, -C(O)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -C(O)NH- o -NHC(O)-; siempre que
25 cuando R² es -L-R⁵ o -L-alquilenos C₁₋₆-R⁵, entonces L no es -O-, -S-, -NHS(O)₂- o -NHC(O)-; y

 cada R³ es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo,

heteroarilo o heterociclilo;

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

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

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

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{26})$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

5 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

10 en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, oxo y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

20 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,

25

-CN y -O-R²⁰; y

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

R¹⁷ es halo, -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆;

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

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

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

cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos

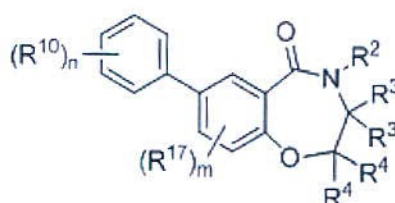
con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

5 siempre que, cuando cada R⁴ es hidrógeno, R² y R³ junto con el átomo al cual están unidos forman una piperazina, la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo, Q es un enlace y Cy es fenilo o morfolinilo, entonces n es 1, 2, 3, 4 ó 5.

[00130] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de

10 Fórmula II:



II

en donde:

m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

20 cada R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

25 en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃,

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

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

5 en donde cada $-alquileo\ C_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquino C_{2-4} , halo, $-NO_2$, $-CN$, $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

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

15 L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$; siempre que, cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L-alquileo\ C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

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

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

25 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,

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

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

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{26})$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$,

-CN y -O-R²⁰; y

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

R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

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

R¹⁷ es halo, -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆;

R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que

consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

siempre que cuando m es 0, cada R^4 es hidrógeno, R^2 y R^3 junto con el átomo al cual están unidos forman una piperazina, la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo y Q es un enlace, entonces n es 1, 2 ó 3.

[00131] En algunas formas de realización, R^2 es -alqueno $C_{1-6}-R^5$ o -alqueno $C_{1-6}-$

L-R⁵.

[00132] En algunas formas de realización, cada -alquileo C₁₋₆ de R² está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo C₂₋₄, halo, -NO₂, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

10 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₄, halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰.

[00133] En algunas formas de realización, cada -alquileo C₁₋₆ de R² es no sustituido.

[00134] En algunas formas de realización, R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

20 en donde dicho alquilo C₁₋₆ o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C₁₋₆ y arilo; y

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

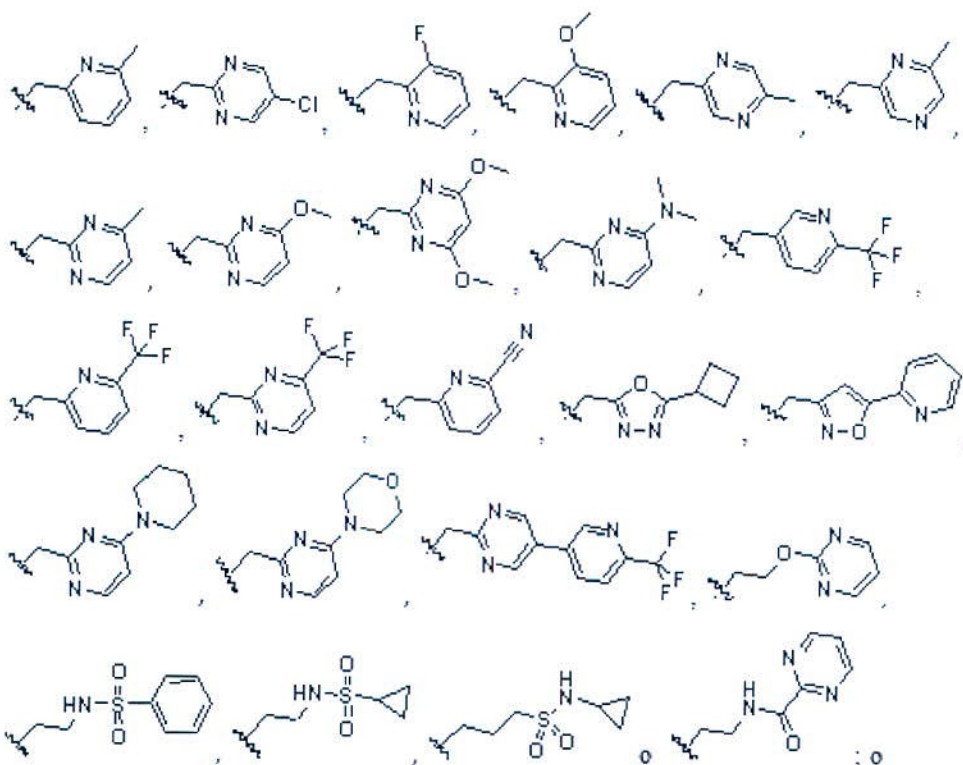
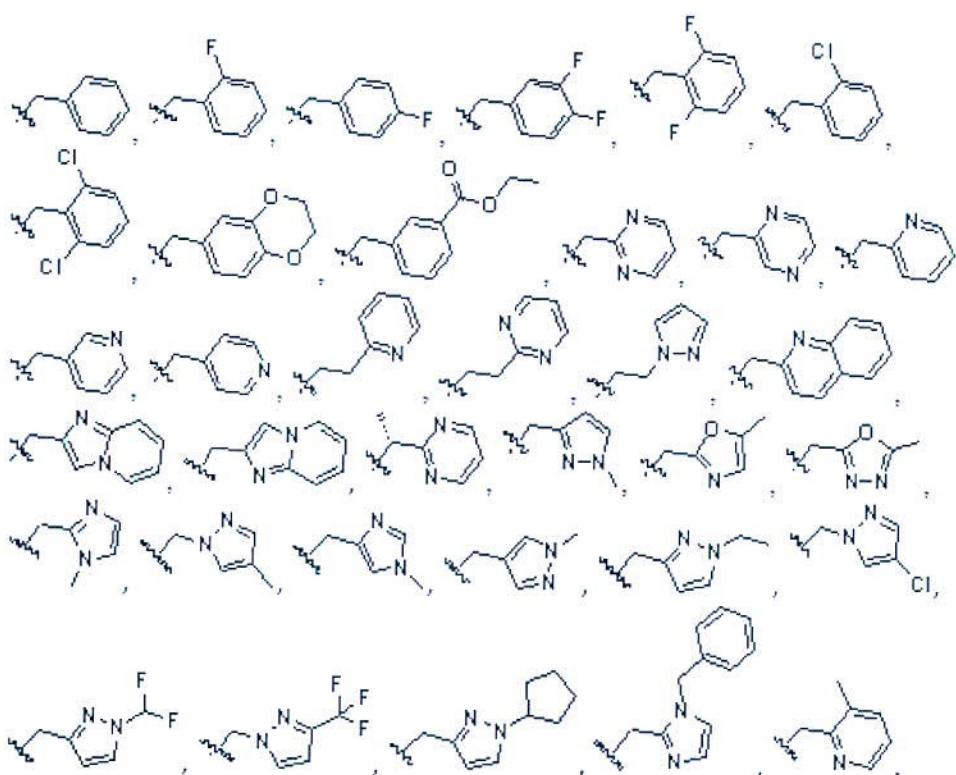
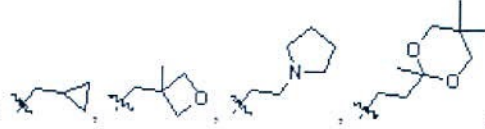
[00135] En algunas formas de realización, R² y uno de R³ pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

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

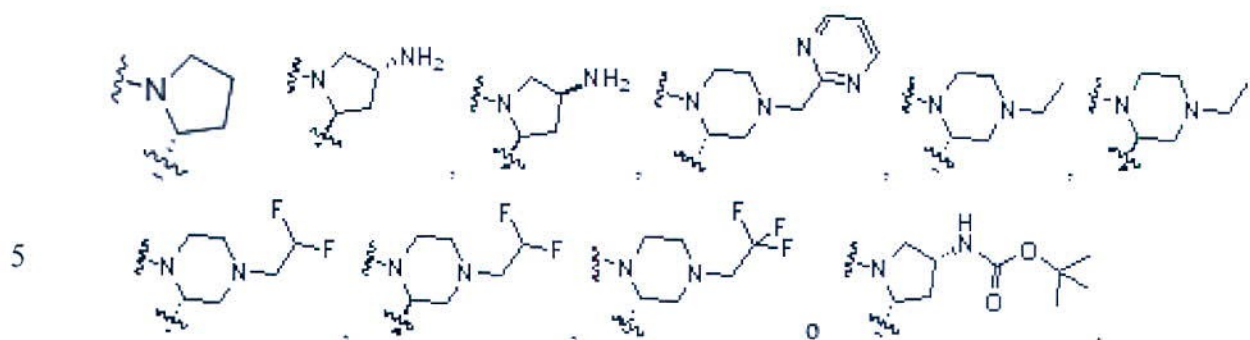
en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo.

[00136]

En algunas formas de realización, R² es



R^2 y uno de R^3 junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un,



[00137] En algunas formas de realización, n es 1, 2 ó 3; y

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -O-
 10 R^{20} , -O-S(O)₂- R^{20} , alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo; y

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

R^{20} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo y arilo; y

15 en donde dicho alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo o cicloalquilo.

[00138] En algunas formas de realización, n es 1, 2 ó 3; y cada R^{10} es independientemente 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2-cloro, 4-cloro, 2-metilo, 4-metilo, 4-etilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-difluorometilo, 4-trifluorometilo, 4-ciclopropilo, 4-isobutoxi, 4-difluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi), 4-trifluorometilsulfoxilo, 4-(2,2,2-trifluoroetil), 4-ciclopropoxi, 4-ciclobutilmetoxi, 4-fluorofenoxi, 4-fenoxi o 3-fenoxi.

[00139] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo;

25 o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o

tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , $-N(R^{20})(R^{22})$ y $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo; y

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y heteroarilo.

[00140] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo; y

10 cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo.

[00141] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo;

m es 0 ó 1; y

15 R^{17} es halo.

[00142] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, isopropilo o piridin-2-ilmetilo;

m es 0 ó 1; y

R^{17} es fluoro-.

20 **[00143]** En algunas formas de realización, cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-6} .

[00144] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo;

25 o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste

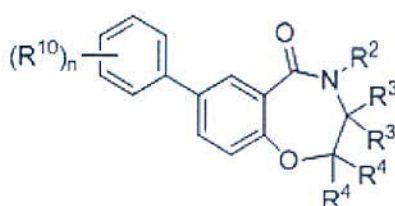
de alquilo C_{1-6} , $-N(R^{20})(R^{22})$ y $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo; y

5 cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo.

[00145] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IIA:

10



IIA

en donde:

15

n es 0, 1, 2 ó 3;

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

20

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

25

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

L es -O-, -S-, -C(O)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -C(O)NH- o -NHC(O)-, siempre que cuando R² es -L-R⁵ o -L-alquileo C₁₋₆-R⁵, entonces L no es -O-, -S-, -NHS(O)₂- o -NHC(O)-;

cada R³ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 cada R⁴ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alquínilo C₂₋₄,
10 halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²),
-N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-R²², -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-
N(R²⁰)(R²²), -CN, oxo y -O-R²⁰;

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

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

R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que
25 consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, cicloalquilo,
heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

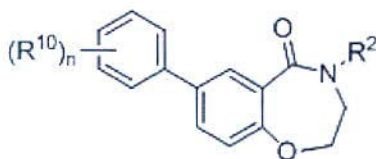
cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno en común R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄,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

cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

[00146] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IIB:



IIB

en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

R^2 es -alquilenos $\text{C}_{1-6}-R^5$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-R^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-R^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, oxo y $-\text{O}-R^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente además sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo,

heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$ y $-C(O)-NH_2$; o

5 cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$ y $-OCF_3$; y

10 cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00147] En algunas formas de realización, n es 1, 2 ó 3; y

20 cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-OR^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo; y

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

R^{20} es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo o arilo; y

25 en donde dicho alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo o cicloalquilo.

[00148] En algunas formas de realización, n es 1, 2 ó 3; y cada R^{10} es independientemente 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2-cloro, 4-cloro, 2-metilo, 4-metilo, 4-

etilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-difluorometilo, 4-trifluorometilo, 4-ciclopropilo, 4-isobutoxi, 4-difluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi), 4-trifluorometilsulfoxilo, 4-(2,2,2-trifluoroetil), 4-ciclopropoxi, 4-ciclobutilmetoxi, 4-fluorofenoxi, 4-fenoxi o 3-fenoxi.

- 5 **[00149]** En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

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

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

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

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

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

(R)-2-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benczo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-8);

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

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

(R)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-13);

6-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)picolinonitrilo (II-14);

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,4-

- dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-15);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-16);
- 4-((6-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-17);
- (2R,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-21);
- (R)-2-(2,2-difluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-22);
- (R)-2-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-23);
- (S)-2-(2,2-difluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-24);
- (S)-2-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-25);
- 4-(pirazin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-31);
- 4-((5-metiloxazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-33);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-35);
- (2R,11aR)-5-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,5,11,11a-hexahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (II-39);
- 4-((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-41);
- 4-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-42);

- 3-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)benzoato de etilo (II-43);
- 4-(2-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-44);
- 5 4-(3,4-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-45);
- 4-(2-clorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-47);
- 4-(2,6-diclorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-
- 10 ona (II-48);
- 4-(2,6-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-49);
- 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-50);
- 15 (2S,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-51);
- 4-(2-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-54);
- 4-(2-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
- 20 (II-57);
- (R)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-59);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-61);
- 25 4-(4-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-62);
- 4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

- dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-64);
 4-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-65);
- 5 4-(piridin-4-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-
 ona (II-67);
 4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-68);
 4-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
 5(2H)-ona (II-69);
- 10 4-(piridin-3-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-
 ona (II-70);
 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-
 ona (II-72);
 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
 15 5(2H)-ona (II-73);
 4-((3-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
 5(2H)-ona (II-75);
 (R)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-
 benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-83);
- 20 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-p-tolil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-87);
 7-(4-clorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-
 88);
 7-(4-isopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
 (II-89);
- 25 7-(4-etilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-91);
 7-(4-ciclopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
 (II-92);

- (R)-4-(1-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-95);
- 7-(4-isobutoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-97);
- 5 7-(4-terc-butilofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-98);
- 7-(4-ciclopropoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-102);
- 7-(4-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-104);
- 10 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-105);
- 7-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-106);
- 15 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-107);
- 7-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-110);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-113);
- 20 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-115);
- 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-117);
- 25 1-(4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenil)ciclopentanecarbonitrilo (II-122);
- 7-(4-etoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-

- 123);
- 7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-124);
- 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-
- 5 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-129);
- 4-((4-morfolinopirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-133);
- 4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-134);
- 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-
- 10 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-135);
- 7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-136);
- 4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-137);
- 15 4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-138);
- 4-((4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-139);
- 4-((4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
- 20 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-140);
- 4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-141);
- 4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-143);
- 7-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
- 25 5(2H)-ona (II-144);
- 7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-145);

- 7-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-146);
- 4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-147);
- 5 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-148);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-150);
- 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-151);
- 10 4-((1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-152);
- 4-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-153);
- 15 4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-154);
- 4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-155);
- 4-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-156);
- 20 7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-157);
- 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-158);
- 25 7-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-159);
- 4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

- dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-160);
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-162);
- 7-(3,4-difluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-163);
- 5 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-164);
- 4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-165);
- 10 4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-166);
- 4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-167);
- 4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-168);
- 15 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-169);
- 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-170);
- 20 trifluorometansulfonato de 4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenilo (II-171);
- 4-((5-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-172);
- 2,2,3,3-tetradeutero-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-174);
- 25 4-((6-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-175);

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

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

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

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

4-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

- 10 dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-187);

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

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

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

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

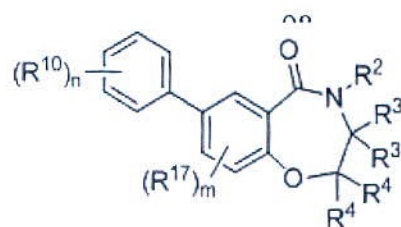
7-(4-fenoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-

- 20 194); y

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

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

- 25 **[00150]** En otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula II:



II

5 en donde:

m es 0 ó 1;

n es 0, 1, 2 ó 3:

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

15 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

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

cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

25 en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están

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

5

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

10

o R² y uno de R³ pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₅, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

15

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

20

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₁₅, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁶), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

25

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están

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

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

o dos R³ o dos R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o

heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

10 en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

15 en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo, el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

20 cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

25 en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

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

siempre que el compuesto no sea 6-oxo-8-fenil-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-2(6H)-carboxilato de terc-butilo, 6-oxo-9-fenil-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-2(6H)-carboxilato de terc-butilo, 8-fenil-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona, o 9-fenil-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona.

[00151] En algunas formas de realización, R^2 es -alquileo C_{1-6} - R^5 o -alquileo C_{1-6} -L- R^5 .

[00152] En algunas formas de realización, R^5 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , halo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R^{20})(R^{22}), -C(O)-OR²⁰, -CN y -O-R²⁰;

en donde dicho alquilo C_{1-6} o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} y arilo; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente además sustituido con uno, dos o tres halo.

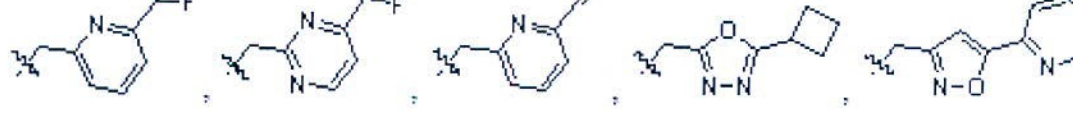
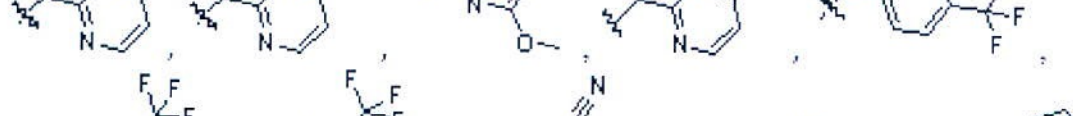
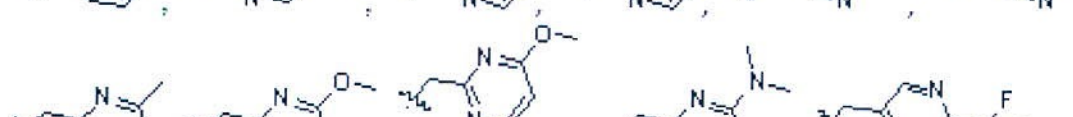
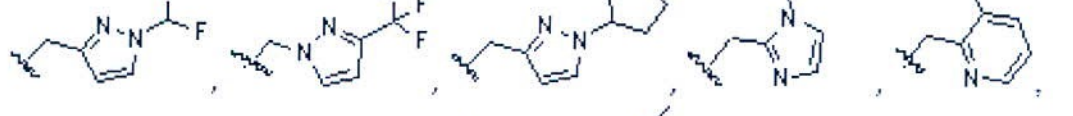
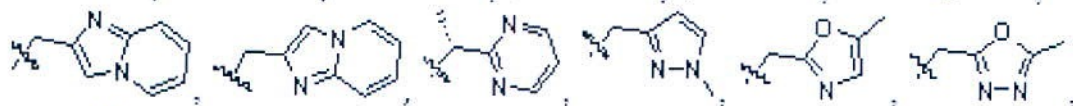
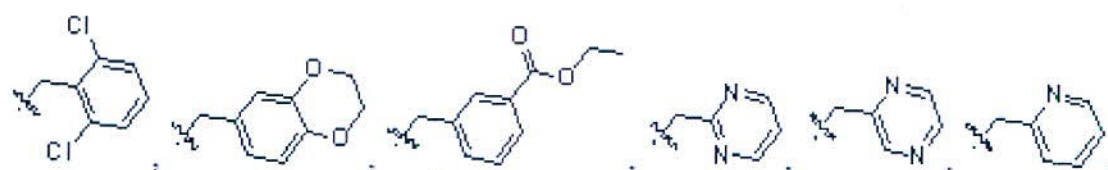
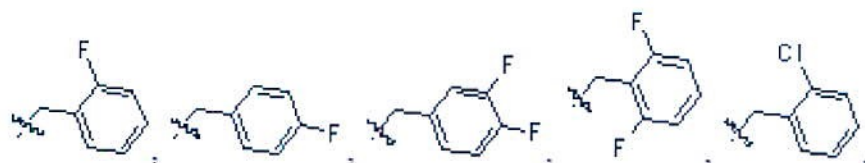
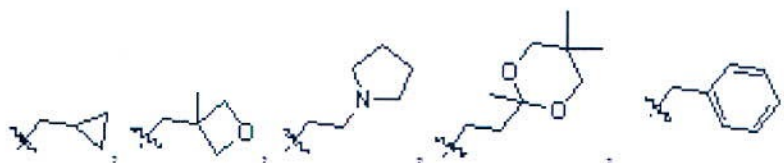
[00153] En algunas formas de realización, R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-15} , -O-R²⁰, -N(R^{20})(R^{22}) y -C(O)-OR²⁰; y

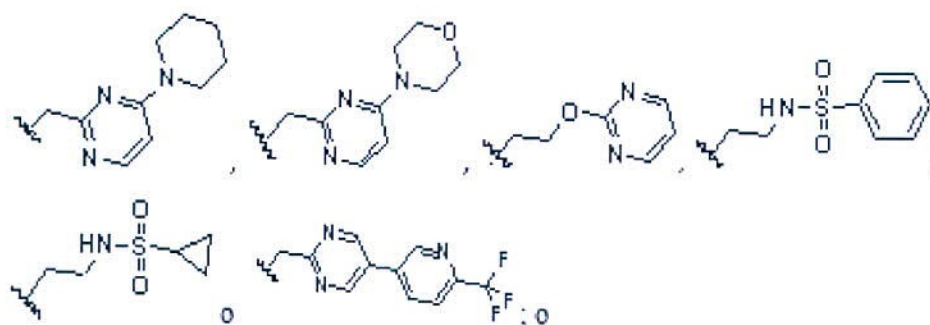
en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno,

dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo.

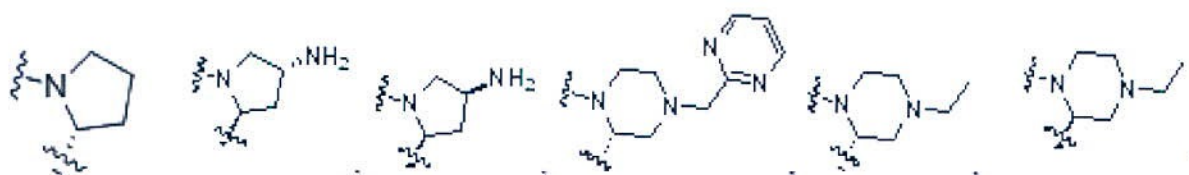
[00154] En algunas formas de realización de, R^2 es



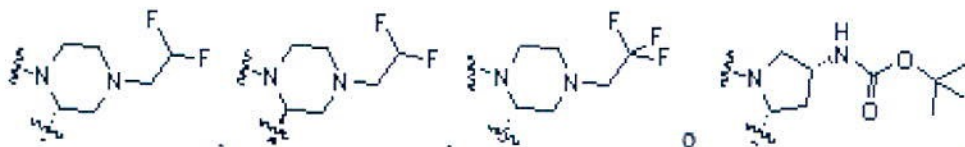
5



10 R^2 y uno de R^3 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un



15



[00155] En algunas formas de realización, n es 1, 2 ó 3; y

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -O-

20 R^{20} , -O-S(O)₂- R^{20} , alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo; y

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; y

R^{20} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₅ y cicloalquilo; y

25 en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo o cicloalquilo.

[00156] En algunas formas de realización, n es 1, 2 ó 3; y cada R^{10} es

independientemente 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2-cloro, 4-cloro, 2-metilo, 4-metilo, 4-etilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-difluorometilo, 4-trifluorometilo, 4-ciclopropilo, 4-isobutoxi, 4-difluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi), 4-trifluorometilsulfoxilo, 4-(2,2,2-trifluoroetil), 4-ciclopropoxi o 4-ciclobutilmetoxi.

5 **[00157]** En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-15} opcionalmente sustituido con heteroarilo;

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

10 en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-15} , $-N(R^{20})(R^{22})$ y $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo; y

15 R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_{15} y heteroarilo.

[00158] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-15} opcionalmente sustituido con heteroarilo.

20 **[00159]** En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, isopropilo o piridin-2-ilmetilo.

[00160] En algunas formas de realización, cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-15} .

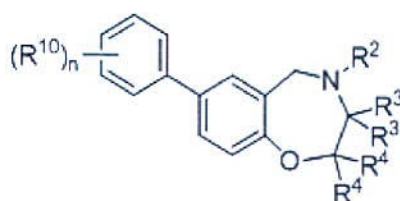
[00161] En algunas formas de realización, cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio o metilo.

25 **[00162]** En algunas formas de realización, m es 0.

[00163] En algunas formas de realización, m es 1; y R^{17} es halo.

[00164] En algunas formas de realización, m es 1; y R^{17} es fluoro-.

[00165] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de
Fórmula III:



III

en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5:

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

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

en donde cada $-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

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

L es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$, siempre que, cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquilenos $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

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

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

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

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

o dos R^3 o dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquínilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-$

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

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

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

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

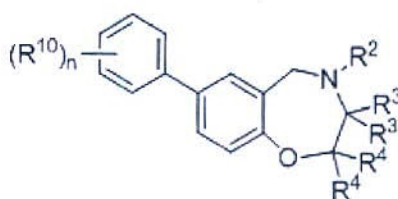
aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

5 en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

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

10 **[00166]** En otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula III:



III

en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3:

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

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste

de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

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

cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
10 de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están
opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo,
15 $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,
heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
 $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo,
heterociclilo o heteroarilo, están opcionalmente además
20 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y
 $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-15} , alcoxi C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o
25 heterociclilo;

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

tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están
5 opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

10 en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
15 $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

o dos R^3 o dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
20 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquínilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste

de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo, el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00167] En algunas formas de realización, R^2 es $-C(O)-R^5$ o $-C(O)-$ alquilenos $C_{1-6}-R^5$;

y

R^5 es cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

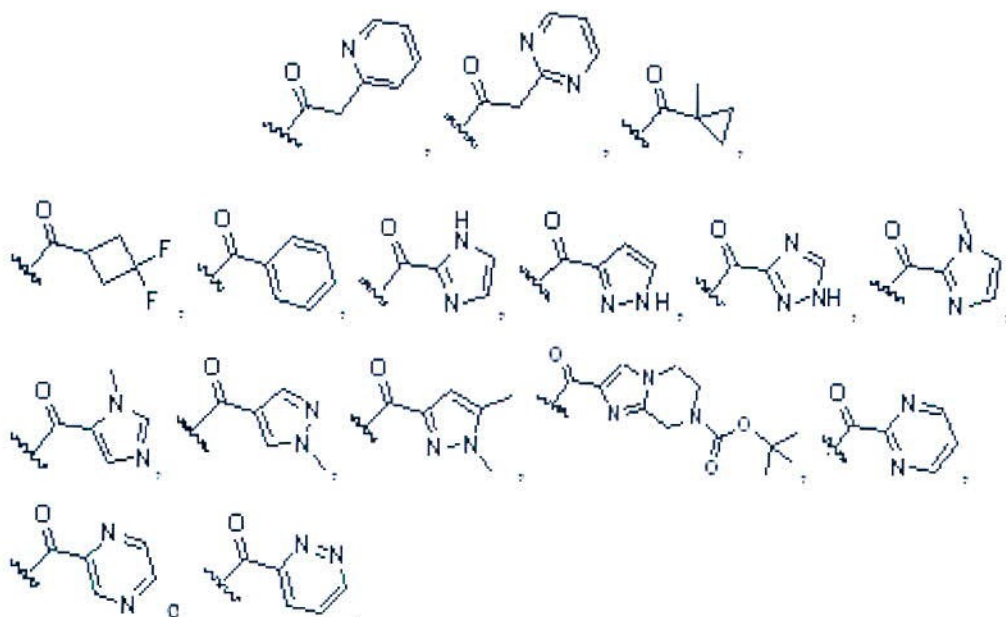
en donde dicho cicloalquilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , halo y $-C(O)-OR^{20}$.

[00168] En algunas formas de realización, R^5 es cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

en donde dicho cicloalquilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , halo y $-C(O)-OR^{20}$.

[00169] En algunas formas de realización, cada $-$ alquilenos C_{1-6} de R^2 es no sustituido.

[00170] En algunas formas de realización, R^2 es



[00171] En algunas formas de realización, n es 1; y

R^{10} es $-O-R^{20}$ o alquilo C_{1-4} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; y

5 R^{20} es alquilo C_1-C_{15} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

[00172] En algunas formas de realización, n es 1; y R^{10} es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

10 **[00173]** En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

pirimidin-2-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-1);

15 fenil(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-4);

(1-metilciclopropil)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-10);

(3,3-difluorociclobutil)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-11);

20 (1-metil-1H-pirazol-4-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-12);

(1H-pirazol-3-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-15);

25 pirazin-2-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-23);

piridazin-3-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-24);

2-(piridin-2-il)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etanona (III-29);

2-(pirimidin-2-il)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etanona (III-30);

5 (1-metil-1H-imidazol-5-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-32);

(1H-imidazol-2-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-33);

10 (1-metil-1H-imidazol-2-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-37);

(R)-(2-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)(pirimidin-2-il)metanona (III-38);

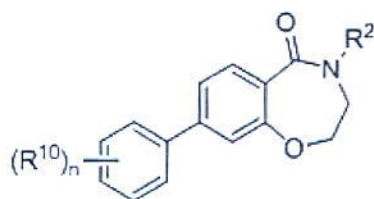
2-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (III-40);

15 (1H-1,2,4-triazol-3-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-50); y

(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-58);

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

[00174] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IV:



IV

en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5:

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

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

en donde cada $-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

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

cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} ,
halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$,
 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-$
 $N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que
consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo,
heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo,
heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno,
dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, -

CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

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

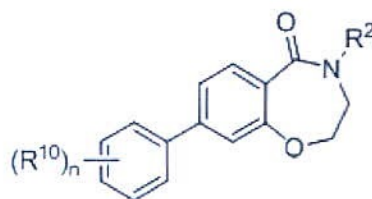
10 cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

[00175] En otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IV:

20



IV

25

n es 0, 1, 2 ó 3:

cada R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-

$N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{26}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

5

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

10

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

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

$S(O)R^5$ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

15

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

20

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

25

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo

que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que
 consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo,
 5 heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo,
 heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno,
 dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, -
 10 CN , alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y
 heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con
 alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden
 15 unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo, el cual es entonces
 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} ,
 aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, -
 OCF_3 , arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

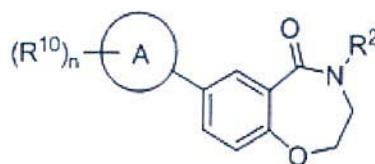
20 cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno,
 alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos
 con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del
 grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

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

[00176] En algunas formas de realización, cada -alquilenos C_{1-6} de R^2 es no sustituido.

[00177] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de
Fórmula V:



V

en donde:

A es cicloalquenilo;

10 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$,
-CN, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{S}-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-$
 $\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$,
-O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄,
15 cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo,
heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o
tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋
20 3, cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
-CN y $-\text{O}-R^{20}$;

R^2 es -alquilenos C₁₋₆-R⁵, -L-R⁵, -L-alquilenos C₁₋₆-R⁵, -alquilenos C₁₋₆-L-R⁵ o -
alquilenos C₁₋₆-L-alquilenos C₁₋₆-R⁵;

en donde cada -alquilenos C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por un
25 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de
alquinilo C₂₋₄, halo, $-\text{NO}_2$, -CN, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-$
 OR^{26} , $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo

o heterociclilo; y

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

L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$, siempre que
cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquilenos $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-$
10 $NHC(O)-$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} ,
15 halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$,
 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-$
 $N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o
heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos
25 o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
que consiste de halo, arilo, $-NO_2$, $-CF_3$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$,

$-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, $-S(O)_2-R^{20}$ y $-O-R^{20}$;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

5 en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y
10 heteroarilo; y

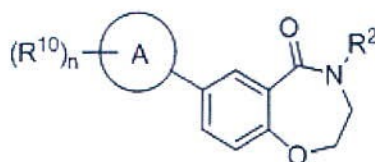
 en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces
15 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y
cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno,
20 alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

 en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00178] En otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de
Fórmula V:



V

5

en donde:

A es cicloalquenilo;

n es 0, 1, 2 ó 3:

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

10

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

15

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

20

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

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-R^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-R^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-$

25

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

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

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

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

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

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

5 en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

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

10 [00179] En algunas formas de realización, R^2 es -alquilenos $\text{C}_{1-6}-\text{R}^5$.

[00180] En algunas formas de realización, R^5 es heteroarilo.

[00181] En algunas formas de realización, cada -alquilenos C_{1-6} de R^2 es no sustituido.

[00182] En algunas formas de realización, R^2 es



[00183] En algunas formas de realización, A es ciclohex-1-enilo.

[00184] En algunas formas de realización, A es ciclohex-1-enilo; n es 0 ó 1; y R^{10} es 4-metilo o 4-*terc*-butilo.

[00185] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo

20 que consiste de:

7-(4-*terc*-butilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (V-1);

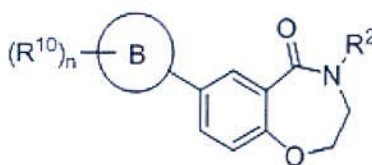
7-ciclohexenil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (V-3); y

7-(4-metilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-

25 ona (V-5);

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

[00186] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de
Fórmula VI:



VI

en donde:

B es heterociclilo o heteroarilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5:

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

15 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
20 $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

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

25 en donde cada $-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

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

L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$, siempre que cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquilenos $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

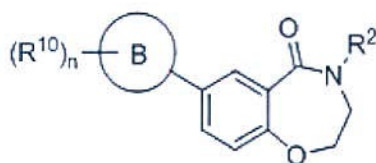
cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00187] En otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula VI:



VI

en donde:

B es heterociclilo o heteroarilo;

n es 0, 1, 2 ó 3:

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

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

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} ,

halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-R²², -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

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

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

15 R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

20 en donde dicho alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

5 cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00188] En algunas formas de realización, B es heteroarilo.

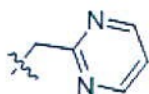
[00189] En algunas formas de realización, B es 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiofen-2-ilo.

15 [00190] En algunas formas de realización, cada -alquilenos C_{1-6} de R^2 es no sustituido.

[00191] En algunas formas de realización, R^2 es -alquilenos $C_{1-6}-R^5$.

[00192] En algunas formas de realización, R^5 es heteroarilo.

[00193] En algunas formas de realización, R^2 es



20

[00194] En algunas formas de realización, n es 1;

R^{10} es cicloalquilo, $-O-R^{20}$ o alquilo C_{1-4} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; y

25 R^{20} es alquilo C_1-C_{15} .

[00195] En algunas formas de realización, n es 1;

R^{10} es $-O-R^{20}$ o alquilo C_{1-4} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; y

R^{20} es alquilo C_1-C_{15} .

[00196] En algunas formas de realización, B es 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, piridin-4-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 2-isopropiltiazol-4-ilo, 5-(trifluorometil)tiofen-2-ilo o 5-ciclopropiltiofen-2-ilo.

[00197] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

7-(2-terc-butoxipiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-4);

7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-12);

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-26);

7-(2-isopropiltiazol-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-30);

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-31);

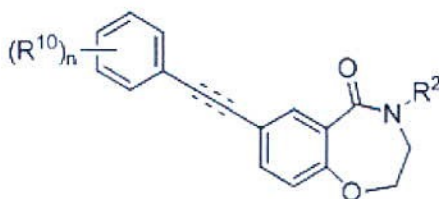
7-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-32);

7-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-36); y

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-37);

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

[00198] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de



VIII

Fórmula VIII:

5

en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

$\equiv$ representa un enlace simple, doble o triple;

10

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

15

y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

20

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

25

en donde cada $-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo

o heterociclilo; y

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

L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$, siempre que
cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquilenos $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-$
10 $NHC(O)-$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} ,
15 halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$,
 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-$
 $N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, oxo y $-O-R^{20}$;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o
heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos
25 o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
que consiste de halo, arilo, $-NO_2$, $-CF_3$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$,

$-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, $-S(O)_2-R^{20}$ y $-O-R^{20}$;

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

5 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y
10 heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo, el cual es entonces
15 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

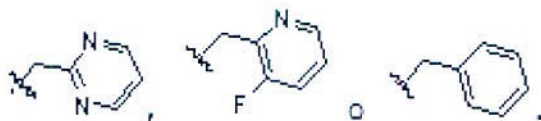
20 cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00199] En algunas formas de realización, cada -alqueno C_{1-6} de R^2 es no sustituido.

[00200] En algunas formas de realización, R^2 es



[00201] En algunas formas de realización, n es 0 ó 1; y R^{10} es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

[00202] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-((4-(trifluorometoxi)fenil)etnil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-4);

7-(feniletinil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-5);

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-6);

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-7);

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-8);

4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-9);

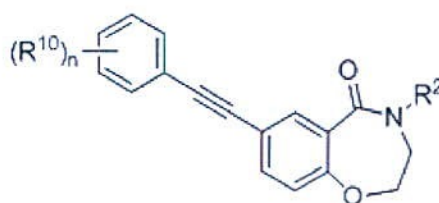
(E)-4-bencil-7-(4-(trifluorometil)estiril)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-

10); y

4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-11);

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

[00203] En otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula VIIIA:



VIIIA

- 5 en donde:
- n es 0, 1, 2 ó 3:
- cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{S}-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y
- 10 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;
- 15 R^2 es $-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}-R^5$, $-\text{L}-R^5$, $-\text{L}-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}-R^5$, $-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}-\text{L}-R^5$ o $-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}-\text{L}-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}-R^5$;
- L es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$;
- 20 R^5 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
- en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;
- 25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o

heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo, el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

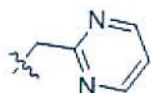
en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00204] En algunas formas de realización, R^2 es -alquilenos C_{1-6} - R^5 .

[00205] En algunas formas de realización, R^5 es heteroarilo.

[00206] En algunas formas de realización, R^2 es



[00207] En algunas formas de realización, n es 0 ó 1;

R^{10} es $-O-R^{20}$ o alquilo C_{1-4} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con tres halo; y

R^{20} es alquilo C_1-C_{15} ; y

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

[00208] En algunas formas de realización, n es 0 ó 1; y R^{10} es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

[00209] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

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

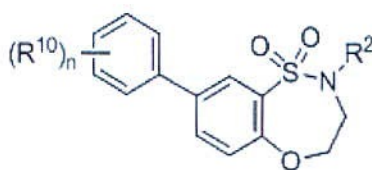
7-(feniletinil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-5);

y

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-6);

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

[00210] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IX:



IX

en donde:

10 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

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

y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

25 en donde cada $-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-$

OR²⁶, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

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

L es -O-, -S-, -C(O)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -C(O)NH- o -NHC(O)-, siempre que cuando R² es -L-R⁵ o -L-alquilenos C₁₋₆-R⁵, entonces L no es -O-, -S-, -NHS(O)₂- o -NHC(O)-;

R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo

que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo,
 heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno,
 dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$,
 alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y
 heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con
 alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

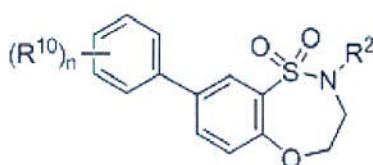
cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden
 unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo, el cual es entonces
 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} ,
 aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
 arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno,
 alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos
 con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del
 grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

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

[00211] En otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de



IX

Fórmula IX:

5

en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3:

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

15 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

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

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

25 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, -

OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

[00212] En algunas formas de realización, cada -alquileo C₁₋₆ de R² es no sustituido.

10 [00213] En algunas formas de realización, R² es -alquileo C₁₋₆-R⁵.

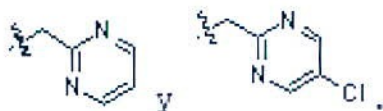
[00214] En algunas formas de realización, R² no es bencilo.

[00215] En algunas formas de realización, R⁵ es heteroarilo;

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con halo.

[00216] En algunas formas de realización, R² es seleccionado del grupo que consiste

15 de



[00217] En algunas formas de realización, R¹⁰ es 4-trifluorometilo.

20 [00218] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

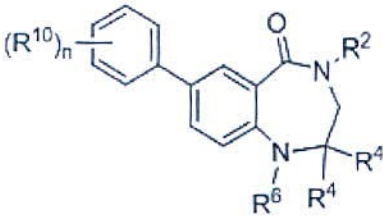
2-((pirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (IX-2); y

2-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-

25 benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (IX-3);

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

[00219] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de
 Fórmula X:



X

en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

10 R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

15 en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²),
 20 -CN y -O-R²⁰;

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

en donde cada -alquilenos C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de
 25 alquinilo C₂₋₄, halo, -NO₂, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

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

L es -O-, -S-, -C(O)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -C(O)NH- o -NHC(O)-, siempre que cuando R² es -L-R⁵ o -L-alquilenos C₁₋₆-R⁵, entonces L no es -O-, -S-, -NHS(O)₂- o -NHC(O)-;

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₁₅, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁶), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

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

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

-CN y -O-R²⁰;

o dos R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

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

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de
halo, -NO₂, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y
25 -O-R²⁰;

R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que
consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, -CN, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

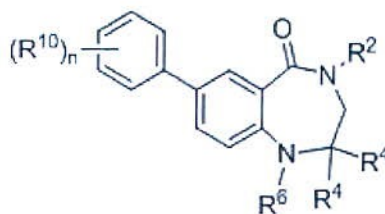
cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, -CN, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00220] En otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula X:



X

en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3;

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

10 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

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

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-15} , alcoxi C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o
20 heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

25 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo,

-NO₂, alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰; y

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

10 o dos R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;
R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

20 en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, -NO₂, -CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰,

25

$-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, $-S(O)_2-R^{20}$ y $-O-R^{20}$;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-15} , $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{26}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y

heteroarilo; y

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

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

cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

[00221] En algunas formas de realización, cada -alquilenos C₁₋₆ de R² es no sustituido.

[00222] En algunas formas de realización, R² es -alquilenos C₁₋₆-R⁵.

[00223] En algunas formas de realización, R⁵ es arilo.

[00224] En algunas formas de realización, R² es



[00225] En algunas formas de realización, R¹⁰ es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

[00226] En algunas formas de realización, cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo, o dos R⁴ junto con el

átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo.

[00227] En algunas formas de realización, dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo.

[00228] En algunas formas de realización, R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

5 **[00229]** En algunas formas de realización, R^6 es hidrógeno o metilo.

[00230] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

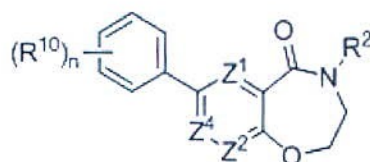
4-(2-(benciloxi)etil)-1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (X-7);

10 4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (X-8);
4-bencil-1-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (X-11); y

5-bencil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-benzo[f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-6(5H)-ona (X-12);

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

[00231] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula XII:



XII

en donde:

Z^1 y Z^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 y N;

Z^4 es CR^7 o N; siempre que solamente uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 sea N;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

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

en donde cada $-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

L es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$, siempre que cuando R^2 es $-\text{L}-R^5$ o $-\text{L}-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} ,
5 halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$,
 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-$
 $N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

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

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} ;

20 R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que
consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo,
heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo,
heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno,
25 dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-$
 CN , alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y

heteroarilo; y

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

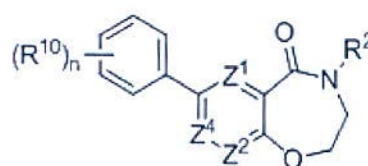
cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R²⁰ y R²² pueden
unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo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

cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno,
alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos
con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del
grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

[00232] En otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de
Fórmula XII:



XII

en donde:

Z¹ y Z² son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de
CR⁷ y N;

Z⁴ es CR⁷ o N; siempre que solamente uno de Z¹, Z² y Z⁴ sea N;

n es 0, 1, 2 ó 3:

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

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

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

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

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} ;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del

grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00233] En algunas formas de realización, R^2 es -alquileo $C_{1-6}-R^5$ o -alquileo C_{1-6} -

5 L-alquileo $C_{1-6}-R^5$.

[00234] En algunas formas de realización, cada -alquileo C_{1-6} de R^2 es no sustituido.

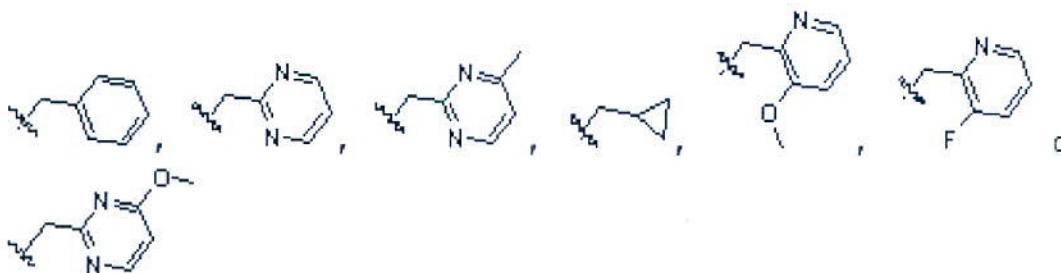
[00235] En algunas formas de realización, R^5 es cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo

10 C_{1-6} , halo y $-O-R^{20}$.

[00236] En algunas formas de realización, R^2 es

15



[00237] En algunas formas de realización, n es 0 ó 1;

R^{10} es $-O-R^{20}$ o alquilo C_{1-4} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con tres halo; y

20 R^{20} es alquilo C_1-C_{15} ; y

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

[00238] En algunas formas de realización, n es 0 ó 1; y R^{10} es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

[00239] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo
25 que consiste de:

4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-1);

4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-2);

4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-3);

5 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-5);

4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-8);

4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-9);

10 4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-10);

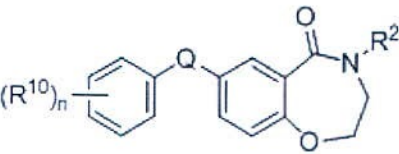
4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-11); y

15 4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-14);

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

[00240] En ciertas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de

20 Fórmula XIII:



XIII

25

en donde:

Q es a -O-alkileno C₀₋₂- o -NR¹¹-alkileno C₀₋₂-;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

R^{10} es halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{S}-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

en donde cada $-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

L es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$, siempre que cuando R^2 es $-\text{L}-\text{R}^5$ o $-\text{L}-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-6}-\text{R}^5$, entonces L no es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} ,
5 halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$,
 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-$
 $N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, oxo y $-O-R^{20}$;

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

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

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo,
heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno,
25 dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-$
 CN , alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y

heteroarilo; y

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

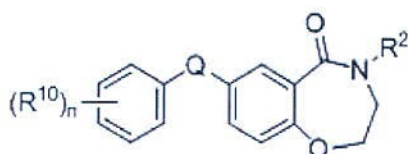
cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo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

cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

[00241] En otras formas de realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula XIII:



XIII

en donde:

Q es a -O-alquilenos C₀₋₂- o -NR¹¹-alquilenos C₀₋₂-;

n es 1, 2 ó 3;

R¹⁰ es halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-

$S(O)_2-R^{26}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

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

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

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

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

15 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, $-NO_2$, $-CF_3$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$,

$-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alqueno C_{2-15} , alquino C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alqueno C_{2-15} , alquino C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

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

[00242] En algunas formas de realización, Q es a $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NR}^{11}-$.

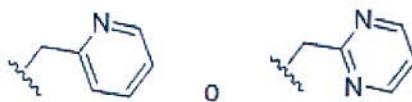
[00243] En algunas formas de realización, R^{11} es metilo.

[00244] En algunas formas de realización, cada -alquileo C_{1-6} de R^2 es no sustituido.

[00245] En algunas formas de realización, R^2 es -alquileo $C_{1-6}-R^5$.

[00246] En algunas formas de realización, R^5 es heteroarilo.

5 [00247] En algunas formas de realización, R^2 es



[00248] En algunas formas de realización, n es 1;

R^{10} es $-O-R^{20}$;

10 R^{20} es alquilo C_1-C_{15} ; y

en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

[00249] En algunas formas de realización, R^{10} es 4-trifluorometoxi.

[00250] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

15 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-1);

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-2);

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenilamino)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-3);

20 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-4);

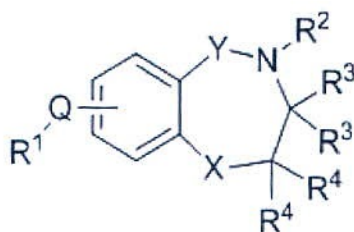
4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenilamino)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-6); y

25 7-(metil(4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-10);

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o

tautómero del mismo.

[00251] En ciertas formas de realización alternativas, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IB:



IB

en donde:

R^1 es arilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo;

en donde dicho arilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{26}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

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

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

en donde dicho alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

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

Q es un enlace covalente o alquinileno C_2 ;

Y es $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-C(NR^5)-$ o $-S(O)_2-$;

X es $-O-$ o $-NR^6-$;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,

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

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

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para
 formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o
 tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
 de alquilo C_{1-15} , $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$ y $-C(O)-OR^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno,
 dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
 que consiste de halo y heteroarilo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o
 tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
 de halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$,
 $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están
 opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes
 seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo,
 $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,

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

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

o dos R^3 o dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un
 10 oxo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o
 tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
 15 de halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además
 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 25 independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-NO_2$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$,

-CN y -O-R²⁰;

o R² y R⁵ pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

en donde dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, heteroarilo, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

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

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

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

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

-O-R²⁰;

R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

5 en donde dicho alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y
10 heteroarilo; y

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

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

R²⁶ y R²⁸ son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que
20 consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

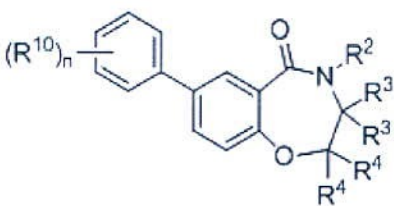
o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, hidrato, solvato, estereoisómero,
25 mezcla de estereoisómeros, tautómero, polimorfo y/o profármaco del mismo.

[00252] En ciertas formas de realización alternativas, cuando Y es -C(O)-, X es -O-, cada R⁴ es hidrógeno, R² y R³ en conjunto con el átomo al cual están unidos forman una

piperazina, la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo y Q es un enlace, entonces R¹ no es fenilo o morfolinilo no sustituido; y que cuando Y es -S(O)₂-, X es -O-, R² es bencilo, cada R³ es hidrógeno, Z⁴ es C-Q-R¹, Q es un enlace y R¹ es arilo o heteroarilo, entonces ambos R⁴ son hidrógeno

5 **[00253]** En ciertas formas de realización alternativas, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IIA:

10



IIA

15

en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3:

cada R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

20

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

25

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁸),

$-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

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

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

20 en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

25 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,

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

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

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para
formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o
tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
de alquilo C_{1-15} , $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$ y $-C(O)-OR^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno,
dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
que consiste de halo y heteroarilo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o
tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
de halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$,
 $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están
opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo,
 $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,

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

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que
consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo,
heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo,
heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno,
dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$,
alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y
heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con
alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden
unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} ,
aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} ,
 $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

R^{26} y R^{28} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que
consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00254] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-15} ; en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo y $-O-R^{20}$;

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

15 en donde dicho alquilo C_{1-6} , o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y $-CF_3$;

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

20 en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-15} , $-N(R^{20})(R^{22})$ y $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$; y

25 en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo; y

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_{15} y heteroarilo.

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

[00256] En algunas formas de realización, n es 1 ó 2; y cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -O- R^{20} , alquilo C_{1-4} y cicloalquilo; y

10 en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; y

R^{20} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_1-C_{15} y cicloalquilo; y

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres

15 halo.

[00257] En algunas formas de realización, n es 1 ó 2; y cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2-cloro, 4-cloro, 4-etilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-trifluorometilo, 4-ciclopropilo, 4-isobutoxi, 4-trifluorometoxi, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi) y 4-ciclopropoxi.

20 [00258] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-15} ;

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o

25 tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-15} , $-N(R^{20})(R^{22})$ y $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno,

dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo; y

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1 - C_{15} y heteroarilo.

5 [00259] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-15} .

[00260] En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, metilo o isopropilo.

[00261] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo
10 que consiste de

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

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

15 4-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;

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

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

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

(R)-2-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona;

25 4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;

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

- (S)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- (R)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 5 6-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)picolinonitrilo;
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,4-
- 10 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 4-((6-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- (R)-3-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- (2R,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-
- 15 c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona;
- (R)-2-(2,2-difluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetraidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona;
- (R)-2-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetraidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona;
- 20 (S)-2-(2,2-difluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetraidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona;
- (S)-2-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetraidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona;
- 4-(pirazin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-
- 25 ona;
- 4-((5-metiloxazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;

- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
 (2R,11aR)-5-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,5,11,11a-hexahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-2-ilcarbamato de terc-butilo;
- 5 4-((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
 4-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
 3-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-
- 10 il)metil)benzoato de etilo;
 4-(2-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
 4-(3,4-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 15 4-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
 4-(2-clorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
 4-(2,6-diclorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 20 4-(2,6-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
 4-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
 (2S,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona;
- 25 4-(2-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
 4-(2-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-

ona;

(R)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona;

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

5 ona;

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

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

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

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

4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

15 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;

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

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

20 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;

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

4-((3-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-

25 5(2H)-ona;

(S)-3-isopropil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;

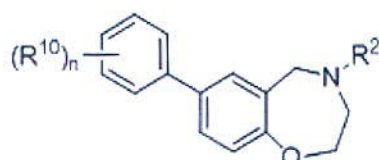
(R)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-

- benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona;
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-p-tolil-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(4-clorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(4-isopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 5 7-(4-etilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(4-ciclopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- (R)-4-(1-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(4-isobutoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 10 7-(4-terc-butilofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(4-ciclopropoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-
- 15 dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-
- dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 20 7-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-4-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-3,4-
- dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(4-(trifluorometoksi)fenil)-4-((5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-3,4-
- 25 dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;
- 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona; y

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

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

- 5 [00262] En ciertas formas de realización alternativas, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IIIA:



IIA

en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3:

cada R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -NO₂,
 -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²),
 -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶,
 -S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄,
 cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

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

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁸),
 -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo
 están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes
 seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆,

alquinilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

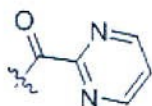
R²⁶ y R²⁸ son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

[00263] En algunas formas de realización, R² es -C(O)-R²⁰; y R²⁰ es heteroarilo.

[00264] En algunas formas de realización, R² es



[00265] En algunas formas de realización, n es 1; y

R¹⁰ es -O-R²⁰; y

R²⁰ es alquilo C₁-C₁₅; y

en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

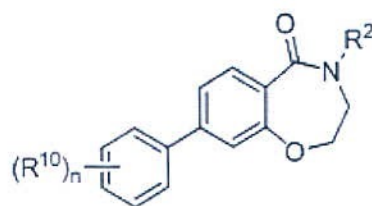
[00266] En algunas formas de realización, n es 1; y R¹⁰ es 4-trifluorometoxi.

[00267] En algunas formas de realización, el compuesto es

pirimidin-2-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona

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

[00268] En ciertas formas de realización alternativas, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IV:



IV

5

en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3:

10

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

15

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

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

20

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

25

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste

de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

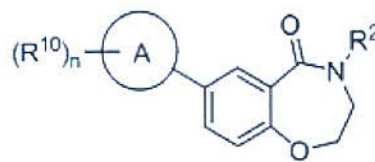
cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, arilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

R^{26} y R^{28} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

[00269] En ciertas formas de realización alternativas, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula V:



V

en donde:

A es cicloalquenilo;

n es 0, 1, 2 ó 3:

cada R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

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

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁸), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo

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

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

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

R^{26} y R^{28} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

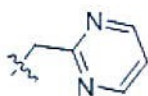
en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00270] En algunas formas de realización, A es ciclohex-1-enilo.

15 [00271] En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-15} ;
en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con heteroarilo.

[00272] En algunas formas de realización, R^2 es



20 [00273] En algunas formas de realización, n es 0 ó 1; y
 R^{10} es alquilo C_{1-4} .

[00274] En algunas formas de realización, A es ciclohex-1-enilo;
n es 0 ó 1; y

R^{10} es 4-metilo o 4-*tert*-butilo.

25 [00275] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

7-(4-*tert*-butilociclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-

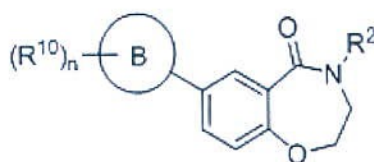
5(2H)-ona;

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

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

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

[00276] En ciertas formas de realización alternativas, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula VI:



VI

en donde:

B es heterociclilo o heteroarilo;

- 15 n es 0, 1, 2 ó 3:

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

- 20 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

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

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

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

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

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con

alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

R^{26} y R^{28} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00277] En algunas formas de realización, B es heterociclilo.

[00278] En algunas formas de realización, B es 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo.

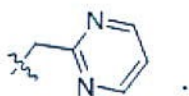
[00279] En algunas formas de realización, B es heteroarilo.

[00280] En algunas formas de realización, B es piridin-4-ilo.

[00281] En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-15} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con heteroarilo.

[00282] En algunas formas de realización, R^2 es



[00283] En algunas formas de realización, n es 1;

R^{10} es $-O-R^{20}$ o alquilo C_{1-4} ; y

R^{20} es alquilo C_{1-15} .

[00284] En algunas formas de realización, B es 2-terc-butoxipiridin-4-ilo.

[00285] En algunas formas de realización, B es 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo.

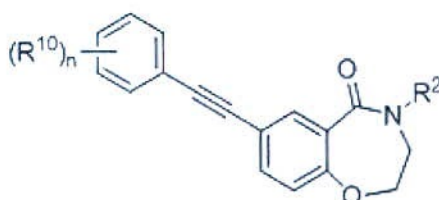
[00286] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

5 7-(2-terc-butoxipiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona; y

7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona;

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

[00287] En ciertas formas de realización alternativas, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula VIIIA:



VIIIA

en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3:

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

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste

de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

5 en donde dicho alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, oxo y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

10 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

15 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

20 R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

25 en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que

consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

R^{26} y R^{28} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

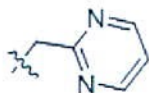
en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

[00288] En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-15} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con heteroarilo.

[00289] En algunas formas de realización, R^2 es



[00290] En algunas formas de realización, n es 0 ó 1;

R^{10} es $-O-R^{20}$ o alquilo C_{1-4} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con tres halo; y

R^{20} es alquilo C_1-C_{15} ; y

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

[00291] En algunas formas de realización, n es 0 ó 1; y R^{10} es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

[00292] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo
5 que consiste de

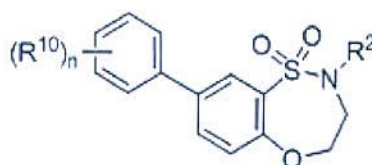
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-((4-(trifluorometoxi)fenil)etnil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona;

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

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
10 5(2H)-ona;

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

[00293] En ciertas formas de realización alternativas, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula IX:



IX

20 en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3:

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo,

heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

en donde dicho alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} ,
 10 alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, oxo y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres
 15 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos
 20 o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que
 25 consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo,

heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

R^{26} y R^{28} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

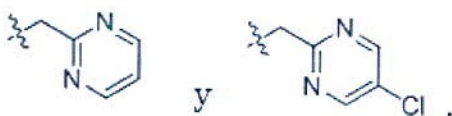
[00294] En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-15} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con halo.

[00295] En algunas formas de realización, R^2 es seleccionado del grupo que consiste

de



[00296] En algunas formas de realización, R^{10} es 4-trifluorometilo.

[00297] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

5 2-((pirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-

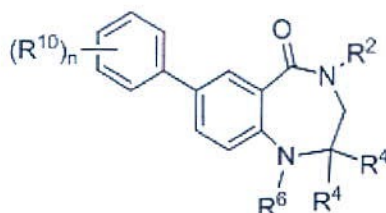
benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona; y

2-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona;

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

[00298] En ciertas formas de realización alternativas, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula X:



X

en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3;

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

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste

de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

5 en donde dicho alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, oxo y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

10 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

20 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

25 en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están
opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo,
5 $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,
heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
 $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo,
heterociclilo, heteroarilo, están opcionalmente además
10 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, -
 NO_2 , $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
 $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

o dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

15 R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-15} , $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, cicloalquilo, arilo,
heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o
tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
20 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están
opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo,
25 $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,
heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
 $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo,

heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

R^{26} y R^{28} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

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

[00299] En algunas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-15} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con arilo o $-O-R^{20}$; y

5 R^{20} es alquilo C_1-C_{15} ;

en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con arilo.

[00300] En algunas formas de realización, R^2 es



10

[00301] En algunas formas de realización, R^{10} es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

[00302] En algunas formas de realización, dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo.

15 **[00303]** En algunas formas de realización, R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-15} .

[00304] En algunas formas de realización, R^6 es hidrógeno o metilo.

[00305] En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

4-(2-(benciloxi)etil)-1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-

20 benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona; y

4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona;

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

[00306] En algunas formas de realización de la Fórmula I y cada una de las otras

25 Fórmulas descritas en el presente documento, R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo.

[00307] En ciertas formas de realización, R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

[00308] En ciertas formas de realización, R²⁰ es hidrógeno. En otras formas de realización, R²⁰ es -CF₃.

4. Formas de realización Adicionales

[00309] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados por la presente divulgación son efectivos en el tratamiento de afecciones o enfermedades conocidas por que responden a la administración de bloqueadores tardíos de los canales de sodio, que incluyen, pero no están limitadas a, enfermedades cardiovasculares tales como arritmias atriales y ventriculares, que incluyen fibrilación auricular, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, lesión por isquemia-reperfusión cardiaca, renal, hepática y cerebral, angina inducida por ejercicio, hipertensión pulmonar, enfermedad cardiaca congestiva que incluye insuficiencia cardiaca diastólica y sistólica, e infarto al miocardio. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados por la

presente divulgación, los cuales funcionan como bloqueadores tardíos de los canales de sodio, pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades que afectan el sistema neuromuscular que provocan dolor, prurito, convulsiones o parálisis, o en el tratamiento de diabetes o sensibilidad reducida a la insulina, y estados de enfermedad relacionados con diabetes, tales como neuropatía diabética periférica.

[00310] Ciertos compuestos de la divulgación también pueden poseer una actividad suficiente como para modular los canales de sodio neuronales, es decir, Na_v 1.1., 1.2, 1.3, 1.5, 1.7, y/o 1.8, y pueden tener propiedades farmacocinéticas apropiadas de manera que pueden presentar actividad a nivel del sistema nervioso central y/o periférico. En consecuencia, algunos compuestos de la divulgación también pueden ser usados en el tratamiento de epilepsia o dolor o prurito o dolor de cabeza de origen neuropático.

[00311] En una forma de realización, esta divulgación proporciona un método para tratar un estado patológico en un mamífero que se puede aliviar mediante el tratamiento con un agente capaz de reducir la corriente tardía de sodio, el cual comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII u otras Fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento. En otra forma de realización, el estado patológico es una enfermedad cardiovascular seleccionada de una o más de arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable e inestable, angina inducida por ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto al miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar, y claudicación intermitente.

[00312] En otra forma de realización, el estado patológico es diabetes o neuropatía diabética periférica. En una forma de realización adicional, el estado patológico provoca uno o más de dolor neuropático, epilepsia, dolor de cabeza, convulsiones, o parálisis.

[00313] En una forma de realización, esta divulgación proporciona un método para tratar la diabetes en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII u otras Fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento. La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por hiperglicemia; metabolismo alterado de lípidos, carbohidratos y proteínas; y un riesgo incrementado de complicaciones derivadas de enfermedades vasculares. La diabetes es un problema de salud pública que va en aumento, ya que está asociado tanto con el incremento de edad como con la obesidad.

[00314] Existen dos tipos principales de diabetes mellitus: 1) Tipo I, también conocida como diabetes insulino dependiente (DMID) y 2) Tipo II, también conocida como diabetes no insulino dependiente o no dependiente de insulina (DMNID). Ambos tipos de diabetes mellitus se producen debido a cantidades insuficientes de insulina circulante y/o una reducción en la respuesta de tejido periférico a la insulina.

[00315] La diabetes tipo I es provocada por la falla del cuerpo en producir insulina, la hormona que “desbloquea” las células del cuerpo, permitiendo que la glucosa entre y les proporcione energía. Las complicaciones de diabetes Tipo I incluyen enfermedad cardíaca y accidentes cerebrovasculares; retinopatía (enfermedad ocular); enfermedad renal (nefropatía); neuropatía (daño al nervio); así como también el mantenimiento de una buena piel, pies y salud bucal.

[00316] La diabetes Tipo II es provocada por la incapacidad del cuerpo tanto para producir suficiente insulina como por la incapacidad de las células para usar la insulina que es naturalmente producida por el cuerpo. La condición donde el cuerpo no es capaz de usar óptimamente la insulina es llamada resistencia a la insulina. La diabetes Tipo II es a menudo acompañada por presión arterial alta y esto puede contribuir a enfermedades cardíacas. En pacientes con diabetes mellitus tipo II, el estrés, infección y medicaciones (tales como corticoesteroides) también puede conducir a niveles de azúcar en sangre

severamente elevados. La elevación severa del azúcar en la sangre acompañada de deshidratación, en pacientes con diabetes tipo II, puede conducir a un incremento en osmolalidad plasmática (estado hiperosmolar). Esta condición puede conducir a coma.

[00317] Se ha sugerido que la ranolazina (RANEXA®, un inhibidor selectivo de INaL) puede ser un agente antidiabético que provoca la preservación de las células- β y mejora la secreción de insulina en una manera que es dependiente de la glucosa en ratones diabéticos (véase, Y. Ning et al. J Pharmacol Exp Ther. 2011, 337(1), 50-8). Por lo tanto, se contempla que los compuestos de Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII u otras Fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento pueden ser usados como agentes antidiabéticos para el tratamiento de la diabetes.

5. *Composiciones Farmacéuticas y Administración*

[00318] Los compuestos proporcionados de conformidad con la presente divulgación son usualmente administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, esta divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos divulgados, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores, que incluyen diluyentes sólidos inertes y rellenos, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones son preparadas de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)

[00319] Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas en dosis ya sea

únicas o múltiples. mediante cualquiera de las formas aceptadas de administración de agentes que tienen utilidades similares; por ejemplo, como se describe en aquellas patentes y solicitudes de patente incorporadas para su referencia, que incluyen vías rectal, bucal, intranasal y transdermal, por inyección intraarterial, intravenosamente, intraperitonealmente, parenteralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, oralmente, tópicamente, como un inhalante, o a través de un dispositivo recubierto o impregnado tal como un stent vascular, por ejemplo, un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

[00320] Una forma de administración es la administración parenteral, particularmente mediante inyección. Las formas en las cuales las nuevas composiciones de la presente divulgación pueden ser incorporadas para administrarse mediante inyección incluyen suspensiones acuosas o aceitosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de maní, así como también elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también son convencionalmente usadas para inyección, pero menos preferidas en el contexto de la presente divulgación. También pueden ser empleados etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido, en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensoactivos. Se puede prevenir la acción de microorganismos mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

[00321] Las soluciones inyectables estériles son preparadas incorporando un compuesto, de acuerdo a la presente divulgación, en la cantidad requerida, en el solvente apropiado y con otros diversos ingredientes como se enumera anteriormente, según sea necesario, seguido por esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que

contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado por vacío y secado por congelamiento, las cuales producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo. Preferentemente, para administración parenteral, las soluciones inyectables estériles se preparan de modo que contengan una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, 0,1 hasta 700 mg, de un compuesto descrito en el presente documento. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado usualmente las determinará un médico, en vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a ser tratada, la vía de administración elegida, el compuesto realmente administrado y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

[00322] La administración oral, es otra vía para administración de los compuestos de acuerdo con la divulgación. La administración puede ser a través de cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico, o similares. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento, el ingrediente activo está usualmente diluido en un excipiente y/o contenido dentro de un portador que puede estar en la forma de una cápsula, sobre, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede estar en la forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), el cual actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De este modo, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

[00323] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir
5 adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceites minerales; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxi-benzoatos; agentes endulzantes; y agentes saborizantes.

[00324] Las composiciones de la divulgación pueden ser formuladas para
10 proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro de fármaco de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios revestidos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de
15 sistemas de liberación controlada se proporcionan en las Patentes de EE.UU. Nos. 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para uso en los métodos de la presente divulgación emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden ser usados para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente divulgación en cantidades controladas. La construcción y
20 uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. Nos. 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden ser contruidos para el suministro de agentes farmacéuticos de forma continua, pulsátil o bajo demanda.

[00325] Las composiciones son preferentemente formuladas en una forma de
25 dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado

para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, una comprimido, cápsula, ampolleta). Los compuestos, en general, son administrados en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Preferentemente, para administración oral, cada dosificación unitaria contiene desde 1 mg a 2 g, o
5 alternativamente, o 100 mg a 500 mg, de un compuesto descrito en el presente documento, y para administración parenteral, preferentemente desde 0,1 mg a 700 mg, o alternativamente, 0,1 mg a 100 mg, de un compuesto descrito en el presente documento. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado usualmente
10 será determinada por un médico, en vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la condición a ser tratada, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

[00326] Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal es mezclado con un excipiente farmacéutico para formar una composición
15 de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo es dispersado uniformemente a través de la composición, de manera que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

[00327] Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación pueden estar
20 recubiertos o combinados de algún otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora pueden comprender un componente dosificación interna y uno de dosificación externo, estando este último en la forma de una
25 envoltura sobre el anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o su liberación sea retardada. Para tales

recubrimientos o capas entéricas pueden ser usados una diversidad de materiales, tales materiales incluyen una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como lacas, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[00328] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes orgánicos o acuosos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables, como se describe anteriormente. Preferentemente las composiciones son administradas por vía respiratoria u oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables preferidos, pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo nebulizante o el dispositivo nebulizante puede ser unido a una mascarilla nebulizadora, o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las soluciones, suspensiones o composiciones en polvo pueden ser administradas, preferentemente oralmente o nasalmente, desde dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

Terapia de Combinación

[00329] Los pacientes que son tratados mediante la administración de los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación, a menudo presentan enfermedades o afecciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o afecciones pueden ser de naturaleza cardiovascular o pueden estar relacionadas con trastornos pulmonares, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Adicionalmente, algunos pacientes coronarios que son tratados mediante la administración de los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación presentan afecciones que se benefician con el tratamiento con agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, y/o antidepresivos y agentes ansiolíticos.

Terapia de Combinación con Agentes Cardiovasculares

[00330] Las enfermedades o afecciones cardiovasculares asociadas que pueden beneficiarse con un tratamiento de combinación de los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación con otros agentes terapéuticos incluyen, sin limitación; angina, que incluye la angina estable; angina inestable (AI); angina inducida por ejercicio; angina variante; arritmias; claudicación intermitente; infarto al miocardio, que incluye infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSST); hipertensión pulmonar, que incluye hipertensión arterial pulmonar; insuficiencia cardíaca, que incluye insuficiencia cardíaca congestiva (o crónica) e insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (disfunción diastólica); insuficiencia cardíaca aguda, o isquemia recurrente.

[00331] Los agentes terapéuticos adecuados para tratar enfermedades o afecciones cardiovasculares asociadas incluyen agentes antianginosos, agentes para tratar insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, y agentes que reducen los lípidos.

[00332] La coadministración de los bloqueadores tardíos de los canales de sodio, de la divulgación, junto con agentes terapéuticos adecuados para tratar condiciones cardiovasculares asociadas, permite el mejoramiento en el estándar de terapia de cuidado del paciente que la recibe concurrentemente. En algunas formas de realización, los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación son coadministrados con ranolazina (RANEXA®)

Antianginosos

[00333] Los antianginosos incluyen beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de sodio, y nitratos. Los beta-bloqueadores reducen la necesidad de oxígeno del corazón reduciendo su carga útil lo que resulta en una reducción de la frecuencia cardíaca y contracción cardíaca menos vigorosa. Ejemplos de beta-bloqueadores incluyen acebutolol

(Sectral[®]), atenolol (Tenormin[®]), betaxolol (Kerlone[®]), bisoprolol/hidroclorotiazida (Ziac[®]), bisoprolol (Zebeta[®]), carteolol (Cartrol[®]), esmolol (Brevibloc[®]), labetalol (Normodyne[®], Trandate[®]), metoprolol (Lopressor[®], Toprol[®] XL), nadolol (Corgard[®]), propranolol (Inderal[®]), sotalol (Betapace[®]), y timolol (Blocadren[®]).

- 5 **[00334]** Los nitratos dilatan las arterias y venas, y de este modo incrementan el flujo sanguíneo coronario y reducen la presión sanguínea. Ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, dinitrato de isosorbide e isosorbide-5-mononitrato.

- [00335]** Los bloqueadores de los canales de calcio previenen el flujo normal de calcio en las células del corazón y vasos sanguíneos provocando que los vasos sanguíneos
10 se relajen y de este modo se incrementa el suministro de sangre y oxígeno al corazón. Ejemplos de bloqueadores de los canales de calcio incluyen amlodipina (Norvasc[®], Lotrel[®]), bepridilo (Vasor[®]), diltiazem (Cardizem[®], Tiazac[®]), felodipina (Plendil[®]), nifedipina (Adalat[®], Procardia[®]), nimodipina (Nimotop[®]), nisoldipina (Sular[®]), verapamilo (Calan[®], Isoptin[®], Verelan[®]), y nicardipina.

15

Agentes para tratar la insuficiencia cardiaca

- [00336]** Los agentes usados para tratar insuficiencia cardiaca incluyen diuréticos, inhibidores ACE, vasodilatadores y glicósidos cardíacos. Los diuréticos eliminan el exceso de fluidos de los tejidos y la circulación y de este modo alivian muchos de los síntomas de
20 la insuficiencia cardiaca. Ejemplos de diuréticos incluyen hidroclorotiazida, metolazona (Zaroxolyn[®]), furosemida (Lasix[®]), bumetanida (Bumex[®]), espironolactona (Aldactone[®]), y eplerenona (Inspra[®]).

- [00337]** Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) reducen la carga útil en el corazón por expansión de los vasos sanguíneos y reducen la resistencia al
25 flujo sanguíneo. Ejemplos de inhibidores de ACE incluyen benazeprilo (Lotensin[®]), captoprilo (Capoten[®]), enalaprilo (Vasotec[®]), fosinopril (Monopril[®]), lisinopril (Prinivil[®], Zestril[®]), moexiprilo (Univasc[®]), perindopril (Aceon[®]), quinapril (Accupril[®]),

ramiprilo (Altace[®]), y trandolaprilo (Mavik[®]).

[00338] Los vasodilatadores reducen la presión en los vasos sanguíneos haciendo que se relajen y expandan. Ejemplos de vasodilatadores incluyen hidralazina, diazóxido, prazosin, clonidina, y metildopa. Los inhibidores de ACE, nitratos, activadores de los canales de potasio, y bloqueadores de los canales de calcio también actúan como vasodilatadores.

[00339] Los glicósidos cardíacos son compuestos que incrementan la fuerza de las contracciones cardíacas. Estos compuestos refuerzan la capacidad de bombeo del corazón y mejoran la actividad del ritmo cardíaco irregular. Ejemplos de glicósidos cardíacos incluyen digitalis, digoxina, y digitoxina.

Agentes antitrombóticos

[00340] Los antitrombóticos inhiben la capacidad de coagulación de la sangre. Existen tres tipos principales de antitrombóticos -inhibidores de plaquetas, anticoagulantes y agentes trombolíticos.

[00341] Los inhibidores de plaquetas inhiben la actividad coagulante de las plaquetas, y de este modo reducen la coagulación en las arterias. Ejemplos de inhibidores de plaquetas incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), ticlopidina, clopidogrel (Plavix[®]), prasugrel (Effient[®]), dipyridamol, cilostazol, sulfpirazona de persantina, dipyridamol, indometacina, e inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, tales como abciximab, tirofiban, y eptifibatida (Integrelin[®]). Los beta-bloqueadores y bloqueadores de los canales de calcio también tienen un efecto inhibidor de plaquetas.

[00342] Los anticoagulantes previenen que los coágulos sanguíneos aumenten de tamaño y previenen la formación de nuevos coágulos. Ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina (Angiomax[®]), warfarina (Coumadin[®]), heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, danaparoides, lepirudina y argatrobano.

[00343] Los agentes trombolíticos actúan para romper un coágulo sanguíneo ya

existente. Ejemplos de agentes trombolíticos incluyen estreptoquinasa, uroquinasa, y tenecteplasa (TNK), y activador del plasminógeno tisular (t-PA).

Agentes antiarrítmicos

5 [00344] Los agentes antiarrítmicos son usados para tratar trastornos de la frecuencia y ritmo cardíaco. Ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, dronedarona, quinidina, procainamida, lidocaina, y propafenona. Los glicósidos cardíacos y beta-bloqueadores también son usados como agentes antiarrítmicos.

[00345] Las combinaciones con amiodarona y dronedarona son de particular interés
10 (véase la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2010/0056536 y Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2011/0183990, las cuales en su integridad se incorporan en el presente documento).

Agentes antihipertensivos

15 [00346] Los agentes antihipertensivos se usan para tratar la hipertensión, una afección en la cual la presión sanguínea es consistentemente superior a la normal. La hipertensión está asociada con muchos aspectos de las enfermedades cardiovasculares, que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, y formación de coágulos. Ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tales
20 como prazosina (Minipress[®]), mesilato de doxazosina (Cardura[®]), clorhidrato de prazosina (Minipress[®]), prazosina, politiazida (Minizide[®]), y clorhidrato de terazosina (Hytrin[®]); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal[®]), nadolol (Corgard[®]), timolol (Blocadren[®]), metoprolol (Lopressor[®]), y pindolol (Visken[®]); agonistas alfa-adrenoceptores centrales, tales como clorhidrato de clonidina (Catapres[®]), clorhidrato de
25 clonidina y clortalidona (Clorpres[®], Combipres[®]), acetato de guanabenz (Wytensin[®]), clorhidrato de guanfacina (Tenex[®]), metildopa (Aldomet[®]), metildopa y clorotiazida (Aldoclor[®]), metildopa y hidroclorotiazida (Aldoril[®]); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos

combinados, tales como labetalol (Normodyne[®], Trandate[®]), carvedilol (Coreg[®]); agentes bloqueadores neurotransmisores adrenérgicos, tales como guanetidina (Ismelin[®]), reserpina (Serpasil[®]); antihipertensivos que actúan sobre el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres[®]), metildopa (Aldomet[®]), guanabenz (Wytensin[®]); agentes anti-
5 angiotensina II; inhibidores de ACE, tales como perindopril (Aceon[®]) captopril (Capoten[®]), enalapril (Vasotec[®]), lisinopril (Prinivil[®], Zestril[®]); antagonistas del receptor de angiotensina-II, tales como candesartan (Atacand[®]), eprosartan (Teveten[®]), irbesartan (Avapro[®]), losartan (Cozaar[®]), telmisartan (Micardis[®]), valsartan (Diovan[®]); bloqueadores del canal de calcio, tales como verapamil (Calan[®], Isoptin[®]), diltiazem (Cardizem[®]),
10 nifedipina (Adalat[®], Procardia[®]); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusido (Nipride[®]), diazóxido (Hyperstat[®] IV), hidralazina (Apresoline[®]), minoxidilo (Loniten[®]), verapamil; y activadores de los canales de calcio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandilo, y pinacidilo.

15 *Agentes que reducen los lípidos*

[00347] Los agentes que reducen los lípidos se usan para reducir las cantidades de colesterol o azúcares grasos presentes en la sangre. Ejemplos de agentes que reducen los lípidos incluyen bezafibrato (Bezalip[®]), ciprofibrato (Modalim[®]), y estatinas, tales como atorvastatina (Lipitor[®]), fluvastatina (Lescol[®]), lovastatina (Mevacor[®], Altacor[®]),
20 mevastatina, pitavastatina (Livalo[®], Pitava[®]) pravastatina (Lipostat[®]), rosuvastatina (Crestor[®]), y simvastatina (Zocor[®]).

[00348] En la presente divulgación, el paciente que se presenta con un evento de enfermedad coronaria aguda a menudo sufre de condiciones médicas secundarias tales como uno o más de un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular
25 periférico, o un trastorno gastrointestinal. Tales pacientes pueden beneficiarse del tratamiento de una terapia de combinación que comprende administrar al paciente un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, Fórmula I, IA, IB, II,

IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII) en combinación con al menos un agente terapéutico.

Terapia de combinación para tratar trastornos pulmonares

5 [00349] Los trastornos pulmonares se refiere a cualquier enfermedad o afección relacionada con los pulmones. Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, y enfisema.

[00350] Ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores que incluyen agonistas beta2 y anticolinérgicos,
10 corticoesteroides y suplementos de electrolitos. Ejemplos específicos de agentes terapéuticos usados para tratar 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.

15

Terapia de Combinación para tratar Trastornos metabólicos

[00351] Ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, sin limitación, diabetes, que incluye diabetes tipo I y tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol elevado en suero y triglicéridos elevados.

20 [00352] Ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensivos y agentes que reducen los lípidos, como se describe en la sección “Terapia de Combinación con Agentes Cardiovasculares” anterior. Agentes terapéuticos adicionales usados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosa y miméticos de incretina.

25

Terapia de Combinación para tratar Trastornos Vasculares Periféricos

[00353] Los trastornos vasculares periféricos son trastornos relacionados con los vasos sanguíneos (arterias y venas) localizados fuera del corazón y cerebro, que incluyen por ejemplo, enfermedad arterial periférica (PAD), una afección que se desarrolla cuando las arterias que suministran sangre a los órganos internos, brazos y piernas llega a ser
5 completamente o parcialmente bloqueadas como un resultado de la aterosclerosis.

Terapia de Combinación para tratar Trastornos gastrointestinales

[00354] Los trastornos gastrointestinales se refieren a enfermedades y afecciones asociadas con el tracto gastrointestinal. Ejemplos de trastornos gastrointestinales incluyen
10 enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), gastroenteritis, gastritis y úlcera péptica y pancreatitis.

[00355] Ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos gastrointestinales incluyen inhibidores de la bomba de protones, tales como pantoprazol (Protonix[®]), lansoprazol (Prevacid[®]), esomeprazol (Nexium[®]), omeprazol (Prilosec[®]),
15 rabeprazol; bloqueadores H₂, tales como cimetidina (Tagamet[®]), ranitidina (Zantac[®]), famotidina (Pepcid[®]), nizatidina (Axid[®]); prostaglandinas, tales como misoprostol (Cytotec[®]); sucralfato; y antiácidos.

*Terapia de combinación de antibióticos, analgésicos, antidepresivos y
20 agentes ansiolíticos*

[00356] Pacientes que se presentan con un evento de enfermedad coronaria aguda pueden presentar condiciones que se benefician con la administración de un agente o agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, antidepresivos y agentes ansiolíticos en combinación con un compuesto como el que se describe en el presente documento (por
25 ejemplo, Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII).

Antibióticos

[00357] Los antibióticos son agentes terapéuticos que eliminan, o detienen el crecimiento de microorganismos, los que incluyen tanto bacterias como hongos. Ejemplos de agentes antibióticos incluyen antibióticos β -lactámicos, que incluyen penicilinas (amoxicilina), cefalosporinas, tales como cefazolina, cefuroxima, cefadroxilo (Duricef[®]), cefalexina (Keflex[®]), cefradina (Velosef[®]), cefaclor (Ceclor[®]), cefuroxima axetil (Ceftin[®]), cefprozilo (Cefzil[®]), loracarbef (Lorabid[®]), cefixima (Suprax[®]), cefpodoxima proxetilo (Vantin[®]), ceftibuten (Cedax[®]), cefdinir (Omnicef[®]), ceftriaxona (Rocephin[®]), carbapenemes, y monobactamas; tetraciclinas, tales como tetraciclina; antibióticos macrólidos, tales como eritromicina; aminoglicósidos, tales como gentamicina, trobamicina, ampicacina; quinolonas tales como ciprofloxacina; péptidos cíclicos, tales como vancomicina, estreptograminas, polimixinas; lincosamidas, tales como clindamicina; oxazolidinonas, tales como linezolid; y antibióticos sulfa, tales como sulfisozazol.

Analgésicos

15 [00358] Los analgésicos son agentes terapéuticos que son usados para aliviar el dolor. Ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos y morfínomiméticos, tales como fentanilo y morfina; paracetamol; inhibidores de NSAIDs y COX-2. Dada la capacidad de los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación para tratar el dolor neuropático a través de la inhibición de los canales de sodio Na_v 1.7 y 1.8, está particularmente contemplada la combinación con analgésicos. Véase Publicación de
20 Solicitud de Patente de EE.UU. 20090203707.

Agentes Antidepresivos y Ansiolíticos

[00359] Agentes antidepresivos y ansiolíticos incluyen aquellos agentes usados para
25 tratar trastornos de ansiedad, depresión y aquellos usados como sedantes y tranquilizadores. Ejemplos de agentes antidepresivos y ansiolíticos incluyen benzodiazepinas, tales como diazepam, lorazepam, y midazolam; enzodiazepinas; barbituratos; glutetimida; hidrato

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

[00360] Por consiguiente, un aspecto de la divulgación proporciona una composición que comprende los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación y al menos un agente terapéutico. En una forma de realización alternativa, la composición comprende los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación y al menos
10 dos agentes terapéuticos. En formas de realización alternativas adicionales, la composición comprende los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación y al menos tres agentes terapéuticos, los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación y al menos cuatro agentes terapéuticos, o los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación y al menos cinco agentes terapéuticos.

15 [00361] Los métodos de terapia de combinación incluyen la coadministración de una formulación única que contiene los bloqueadores tardíos de los canales de sodio de la divulgación y un agente o agentes terapéuticos, la administración esencialmente simultánea de más de una formulación que comprende el bloqueador tardío de los canales de sodio de la divulgación y un agente o agentes terapéuticos, y la administración consecutiva de un
20 bloqueador tardío de los canales de sodio de la divulgación y un agente o agentes terapéuticos, en cualquier orden, en donde preferentemente existe un periodo de tiempo en donde dicho bloqueador tardío de los canales de sodio de la divulgación y un agente o agentes terapéuticos ejercen simultáneamente su efecto terapéutico.

25 6. Síntesis de Compuestos de los Ejemplos

[00362] Los compuestos de la divulgación pueden ser preparados usando métodos divulgados en el presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos, las cuales

serán aparentes dada la divulgación del presente documento, y métodos bien conocidos en la técnica. Además de las enseñanzas del presente documento, pueden ser usados métodos sintéticos convencionales y bien conocidos. La síntesis de compuestos típicos divulgados en el presente documento, por ejemplo, compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de la Fórmula I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV, V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII u otras Fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento, pueden ser realizados como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponible, los reactivos se pueden adquirir comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

10

Síntesis General

[00363] Formas de realización típicas de compuestos de conformidad con la presente divulgación pueden ser sintetizadas usando los esquemas de reacción general divulgados más abajo. Será aparente, dada la divulgación del presente documento, que los esquemas de reacción general pueden ser alterados por sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tienen estructuras similares para resultar en productos que son correspondientemente diferentes. A continuación se entregan descripciones de síntesis para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar productos correspondientes. Dado un producto deseado para el cual se definen los grupos sustituyentes, en general, los materiales de partida necesarios pueden ser determinados por inspección. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para la síntesis de compuestos, los cuales son formas de realización de la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a ser sintetizado proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final, en general, hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dado los ejemplos del presente documento.

20

25

Parámetros Sintéticos de Reacción

[00364] Los compuestos de la presente divulgación pueden ser preparados de materiales de partidas fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones en mol de reactivos, solventes, presión, etc.), también pueden ser usadas otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

[00365] Adicionalmente, como será aparente para aquellos expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. Grupos protectores adecuados para varios grupos funcionales así como también condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York, y referencias citadas en el presente documento.

[00366] Además, los compuestos de esta divulgación puede contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden ser preparados o aislados como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en un estereoisómero. Todos los estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de esta divulgación, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden ser preparadas usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de

tales compuestos pueden ser separadas usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral, y similares.

[00367] Los materiales de partida para las siguientes reacciones son en general compuestos conocidos o pueden ser preparados por procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, USA). Otros pueden ser preparados por procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, como se describe en textos de referencia estándar tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-15 (John Wiley, y Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5, y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley, y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, y Sons, 5th Edition, 2001), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

[00368] Los términos "solvente," "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" se refieren a un solvente inerte bajo las condiciones de la reacción siendo descritas en conjunto con ella (que incluye, 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 lo contrario, los solventes usados en las reacciones de la presente divulgación son solventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferentemente nitrógeno.

[00369] El término "c.s." significa agregar una cantidad suficiente para lograr una función declarada, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

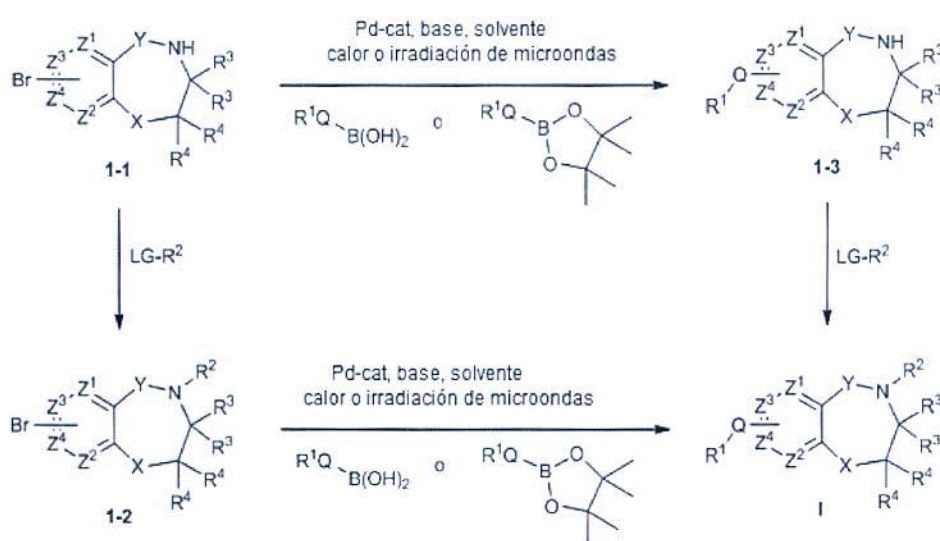
Síntesis de los Compuestos de Fórmula I

[00370] Los compuestos de Fórmula I (y Fórmula IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IV,

V, VI, VIII, VIIIA, IX, X, XII o XIII) son típicamente preparados proporcionando primero el núcleo molecular **1-1** y después uniendo los sustituyentes $-Q-R^1$ deseados usando condiciones de acoplamiento adecuadas (por ejemplo, acoplamiento Suzuki) y los sustituyentes $-R^2$ deseados usando condiciones de sustitución adecuada. Estos procesos se

5 muestran abajo en el Esquema de reacción 1 para la síntesis de un compuesto de Fórmula I, en donde $-Q-R^1$ está en, ya sea, Z^3 o Z^4 en cada una de las Fórmulas **1-1**, **1-2**, **1-3** y **I** mostradas en el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1



[00371] En general, un compuesto halogenado de Fórmula **1-1**, en este caso un compuesto bromado, se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de Fórmula $R^1Q-B(OH)_2$ o un éster borónico del mismo, en un solvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida acuosa, en la presencia de una base moderada, por

25 ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato de sodio. La reacción es típicamente conducida en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), a una temperatura de aproximadamente 120-170°C,

durante aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 1 hora o a una temperatura inferior, es decir, 90-110°C durante 2 hasta 5 días. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto de Fórmula I es aislado por medios convencionales.

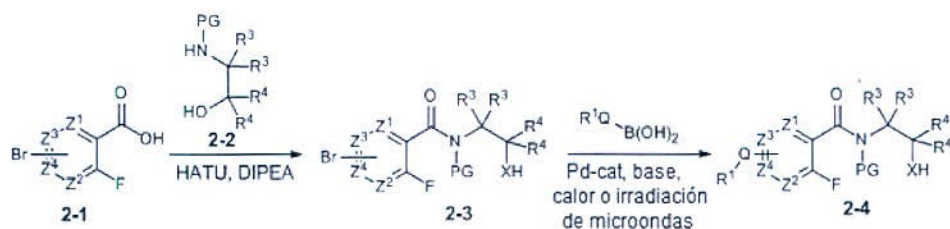
[00372] Se apreciará que el sustituyente R^2 puede ser modificado o agregado ya sea antes (como se muestra en el Esquema de reacción 1) o después de la adición del radical R^1 . El radical R^2 puede ser acoplado al núcleo **1-1** bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de Fórmula $LG-R^2$ (donde LG es un grupo saliente, tal como un halo, hidroxilo, alcoxi o similar) como se muestra en el Esquema de reacción 1. Las condiciones de reacción de sustitución típica incluyen la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, trietilamina y similares, en un solvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, y opcionalmente una temperatura elevada de aproximadamente 100-150°C o en un microondas. Además, en el caso en donde el sustituyente R^2 contiene un anillo heteroarilo, el anillo heteroarilo puede ser sintetizado y ciclizado antes o después de la adición del radical $-Q-R^1$.

Síntesis de Núcleo Opcional

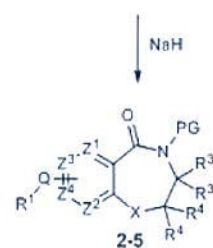
[00373] En ciertas formas de realización, el núcleo puede ser sintetizado antes o después de la adición del sustituyente $-Q-R^1$ (Esquema de reacción 2). Por ejemplo, tales rutas alternativas para la síntesis de compuestos de 3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona de Fórmula **2-8** (es decir, Fórmula IA, II, IIA, IIB, IV, V, VI VIII, X, XII y XIII) se muestran en el Esquema de reacción 2, más adelante, en donde dicho bromo y/o $-Q-R^1$ está en, ya sea, Z^3 o Z^4 en cada una de las Fórmulas mostradas en el Esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 2

5

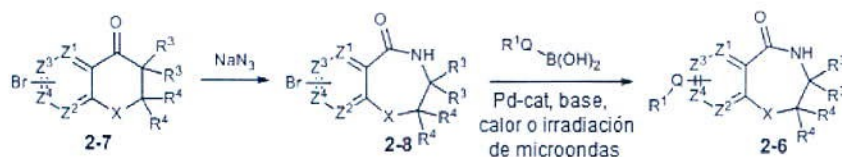
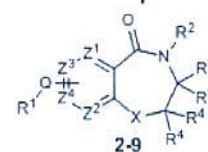


10



desprotección

15

base,
calor/microondas

20

[00374] En una forma de realización, los compuestos de Fórmula **2-3** pueden ser proporcionados de compuestos de Fórmula **2-1** a través de la formación de amida con un alcohol amino adecuadamente protegido **2-2**, donde PG es un grupo protector, tal como bencilo. Los compuestos de Fórmula **2-3** son acoplados con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de Fórmula $R^1Q-B(OH)_2$ o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas. Las condiciones de reacción de acoplamiento típicas son en un solvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida acuosa,

25

en la presencia de una base moderada, por ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato de sodio. La reacción es típicamente conducida en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), a una temperatura de aproximadamente 120-170°C, durante aproximadamente 10 minutos hasta
5 aproximadamente 1 hora o a una temperatura inferior, es decir, 90-110°C durante 2 hasta 5 días. Cuando la reacción está sustancialmente completa, los compuestos de Fórmula 2-4 pueden ser aislados por medios convencionales. Los compuestos de Fórmula 2-4 son ciclizados para proporcionar compuestos de Fórmula 2-5 usando hidruro de sodio, en un solvente adecuado, tal como dimetilformamida. La desprotección bajo condiciones
10 adecuadas proporciona compuestos de Fórmula 2-6.

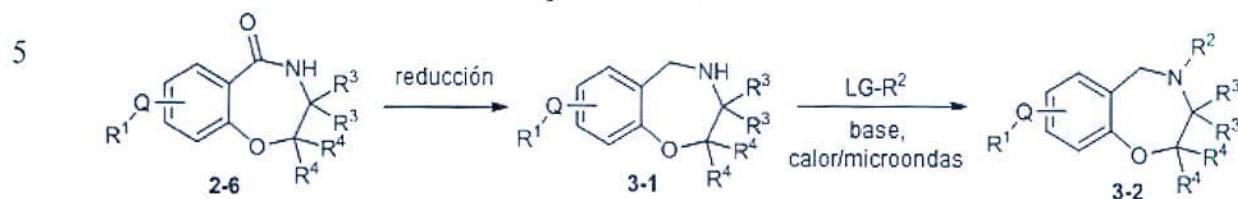
[00375] En otra forma de realización, los compuestos de Fórmula 2-8 son preparados a partir de compuestos comercialmente disponibles de Fórmula 2-7 usando azida de sodio. Los compuestos de Fórmula 2-6 se pueden obtener a partir de compuestos de Fórmula 2-8 a través de la reacción con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de
15 Fórmula $R^1Q-B(OH)_2$ o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se describió anteriormente.

[00376] El radical R^2 puede ser acoplado a compuestos de Fórmula 2-6 bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de Fórmula $LG-R^2$ (donde LG es un grupo saliente tal como un halo, hidroxilo, alcoxi o similares) como se
20 muestra en el Esquema de reacción 1 para producir compuestos de 3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona de Fórmula 2-9. Las condiciones de reacción de sustitución típica incluyen la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, trietilamina y similares, en un solvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, y opcionalmente una temperatura elevada de aproximadamente 100-
25 150°C o en un microondas.

[00377] Los compuestos de 2,3,4,5-Tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina de Fórmula 3-2 (es decir, Fórmula III y IIIA) son sintetizados a partir de compuestos de Fórmula 2-6

como se muestra en el Esquema de reacción 3, más abajo, en donde $-Q-R^1$ está en, ya sea, C7 o C8 en cada una de las Fórmulas mostradas en el Esquema de reacción 2.

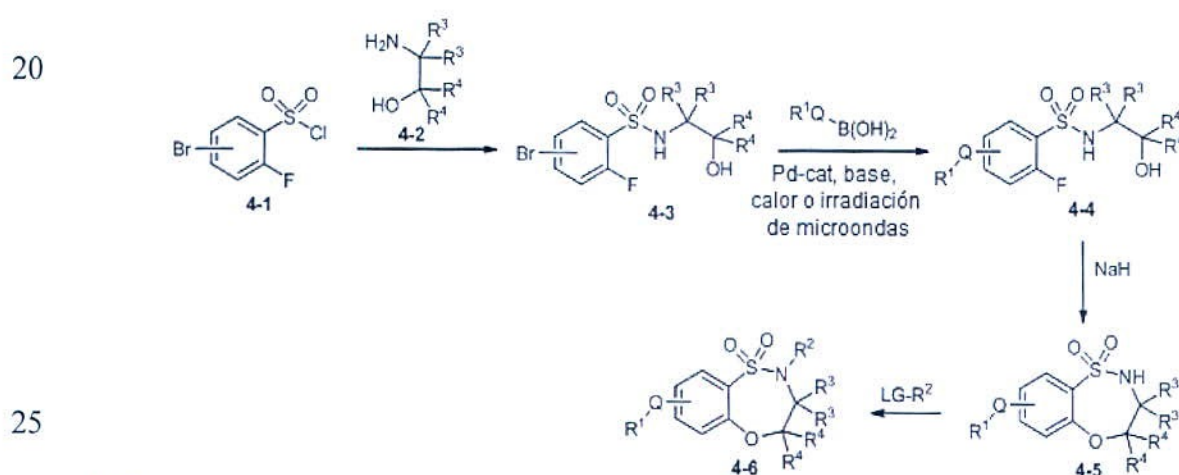
Esquema de reacción 3



[00378] En una forma de realización, los compuestos de Fórmula 3-1 pueden ser proporcionados de la reducción de compuestos de Fórmula 2-6 a través de formación de amida con un alcohol amino adecuadamente protegido 2-2, donde PG es un grupo protector, tal como bencilo. El radical R^2 puede ser acoplado a compuestos de Fórmula 2-6 bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de Fórmula LG-R^2 (donde LG es un grupo saliente tal como un halo, hidroxilo, alcoxi o similar) como se muestra en el Esquema de reacción 1 para producir compuestos de Fórmula 3-2.

15 [00379] Los compuestos de Fórmula 4-3 (es decir, Fórmula IX) son sintetizados como se muestra en el Esquema de reacción 4, más abajo, en donde $-Q-R^1$ está en, ya sea, C7 o C8 en cada una de las Fórmulas mostradas en el Esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 4



[00380] En una forma de realización, los compuestos de Fórmula 4-3 pueden ser proporcionados de compuestos de Fórmula 4-1 a través de la formación de sulfonamida con

un alcohol amino **4-2**. Los compuestos de Fórmula **4-3** son acoplados con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de Fórmula $R^1Q-B(OH)_2$ o un éster borónico del mismo, bajo condiciones de reacción de acoplamiento típicas como se discute en el Esquema de reacción 2. Los compuestos de Fórmula **4-4** son ciclizados para producir compuestos de Fórmula **5-5** usando hidruro de sodio, en un solvente adecuado, tal como dimetilformamida.

[00381] El radical R^2 puede ser acoplado a compuestos de Fórmula **4-5** bajo condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de Fórmula $LG-R^2$ (donde LG es un grupo saliente tal como un halo, hidroxilo, alcoxi o similar) como se muestra en el Esquema de reacción 1 para producir compuestos de Fórmula **4-6**. Las condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base, tal como carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, trietilamina y similares, en un solvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, y opcionalmente una temperatura elevada de aproximadamente 100-150 °C o en un microondas.

[00382] Asimismo se apreciará que la adición de cualquier sustituyente puede resultar en la producción de una serie de productos isoméricos, cualquiera o todos los cuales pueden ser aislados y purificados usando técnicas convencionales.

Ejemplos

[00383] Se incluyen los siguientes ejemplos para demostrar formas de realización preferidas de la divulgación. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas descritas en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la divulgación, y de este modo se pueden considerar que constituyen formas preferidas para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deben, en vista de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las formas de realización específicas que se describen y aún así obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación.

Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
°C	Grados celsius
anal.	Analítico
ATP	Adenosina-5'-trifosfato
ATX II	Toxina de Anemonia sulcata
ACN	Acetonitrilo
CHO	Ovario de hámster chino
conc.	Concentrado
d	Doblete
DABCO	1,4-diazibiciclo[2.2.2]octano
dd	Doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EA	Alcohol etílico
ECF	Fluido extracelular
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
EGTA	Ácido etilenglicol tetraacético
equiv/eq	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray
Ac	Acetato
Et	Etilo
g	Gramos
HEPES	(ácido 4-(2-Hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-Benzotriazol -1-il)-1,1,3,3- tetrametiluronio
hERG	Gen humano relacionado con el gen éter-à-go-go
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
h	Horas
Hz	Hertz
IC ₅₀	La mitad de la concentración inhibidora máxima
IMR-32	Línea celular de neuroblastoma humano
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
kHz	Kilohertz
LCMS/LC-MS	Espectrometría de masas-cromatografía líquida
M	Molar

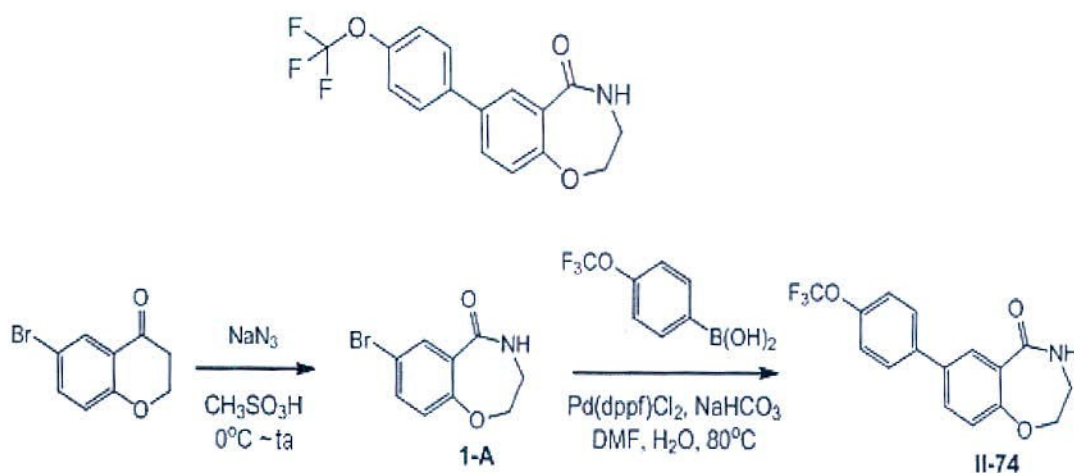
m	multiplete
m/z	relación masa a carga
M+	peak de masa
M+H	peak de masa más hidrógeno
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
min/m	Minuto
ml/mL	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nmol	Nanomol
mOsmol	Miliosmol
MRM	Microscopio de Resonancia Magnética
MS	Espectroscopia de masas
ms	Milisegundo
mV	Milivoltios
mw	Microondas
N	Normal
mol	mol
NMR	Resonancia magnética nuclear
pA	Picoamperes
Ph	Fenilo
prep	Preparativo
c.s.	Cantidad suficiente para lograr una función declarada
Rf	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 delgada
TTX	Tetrodotoxina
UDB	Bloque Dependiente del uso
WT	Tipo silvestre

δ	desplazamiento químico
μg	Microgramo
$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	Microlitro
μM	Micromolar
μm	Micrómetro
μmol	Micromol

EJEMPLOS

Ejemplo 1

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



[00384] 6-Bromocroman-4-ona comercialmente disponible (1,0g, 3 mmol) se disolvió en 10 mL de ácido metansulfónico. La solución se enfrió usando un baño de hielo y se agregó azida de sodio (0,30 g, 4.5 mmol) durante un periodo de 45 min. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se neutralizó usando HCl conc. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para producir el **Compuesto 1-A** como muestra analíticamente pura.

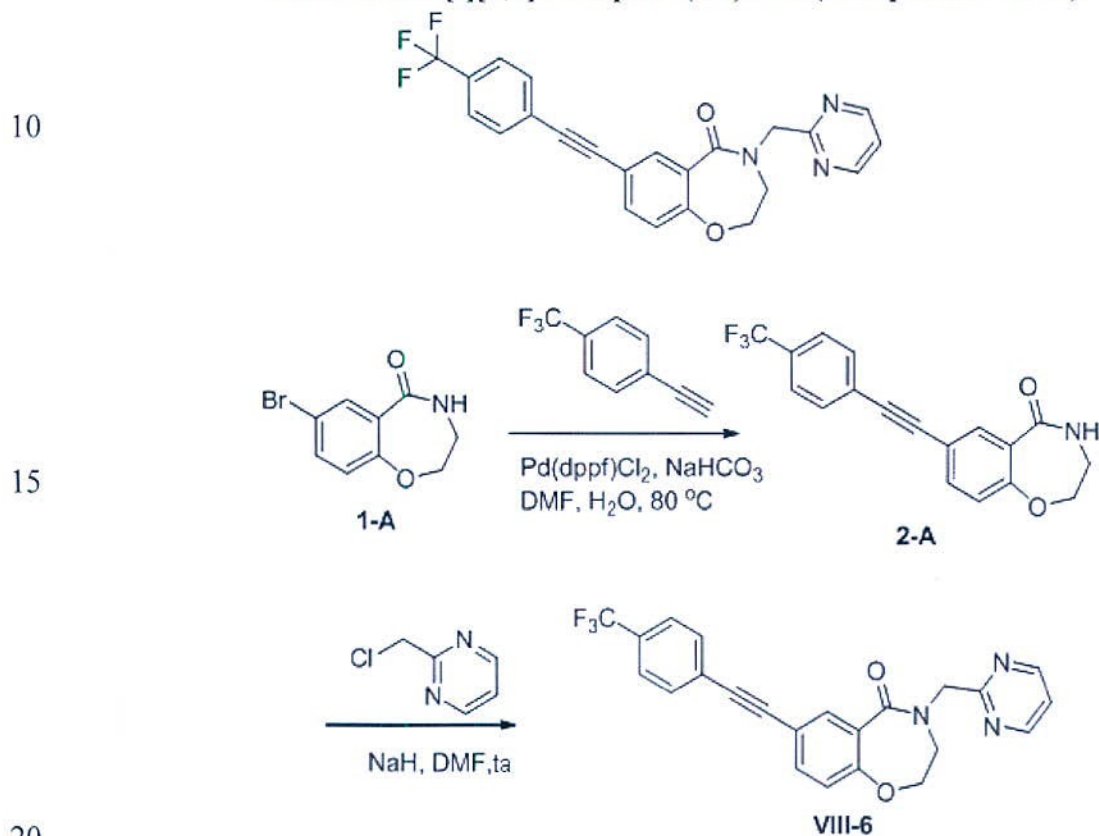
[00385] Para la reacción de acoplamiento de Suzuki se aplicaron las siguientes condiciones: A una suspensión de **Compuesto 1-A** (1 eq), el ácido borónico sustituido o éster de boronato (1.2 eq) y bicarbonato de sodio básico (3 eq) en solvente (DMF:agua en

una proporción de 4:1) se agregó catalizador de paladio Pd(dppf)Cl_2 (10 mol%) y se calentó a 80 °C durante 2-4h. El progreso de reacción se siguió mediante LC y después del término, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y purificó por TLC prep/HPLC prep o cromatografía en columna para producir el

5 Compuesto II-74.

Ejemplo 2

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VIII-6)



[00386] El **Compuesto 2-A** fue preparado a partir del **Compuesto 1-A** de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 1-etnil-4-(trifluorometil)benceno en lugar de ácido borónico.

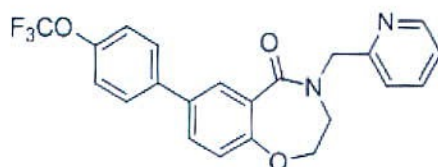
[00387] A una solución de **2-A** (1 eq) en DMF se agregó el haluro correspondiente (1,3 eq). A la mezcla se agregó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite, 2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, seguido por calentamiento a 80 °C durante 24h. La mezcla de reacción se paró mediante enfriamiento rápido con agua, se extrajo con

acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, y se purificó usando TLC prep/ HPLC prep o cromatografía en columna para producir el **Compuesto VIII-6**.

[00388] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,71 (d, 2H, $J = 4,4$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,55-7,59 (m, 5H), 7,20 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,08 (s, 2H), 4,58 (t, 2H, $J = 4,6$ Hz), 3,76 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), MS m/z 424,1 (M+H).

Ejemplo 3

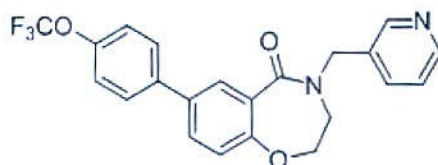
4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-72)



[00389] El **Compuesto II-72** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,81 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,27 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,07 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,75 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,6$ Hz), 7,58 (dd, 2H, $J = 4,8, 2,8$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,24 (s, 2H), 4,39 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,85 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), MS m/z 415,1 (M+H).

Ejemplo 4

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



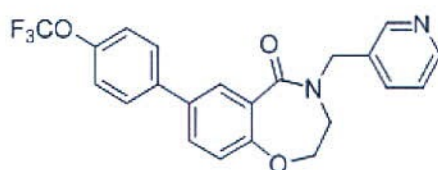
[00390] El **Compuesto II-70** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los

materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,47 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J = 7,8, 5,4$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,99 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,67 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), MS m/z 415,1 (M+H).

5

Ejemplo 5

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



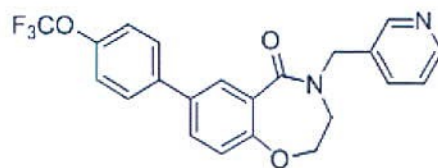
10

[00391] El **Compuesto II-69** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,53 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,58-7,61 (m, 3H), 7,27 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,97 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 4,66 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,51 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,07 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), MS m/z 468,0 (M+Na).

15

Ejemplo 6

4-(4-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-62)



20

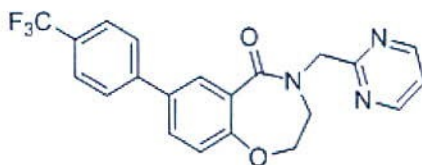
[00392] El **Compuesto II-62** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,10 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,60-7,63 (m, 3H), 7,35 (dd, 2H, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,03-7,09 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 4,22 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,51 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), MS m/z 432,1 (M+H).

25

Ejemplo 7

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-61)

5

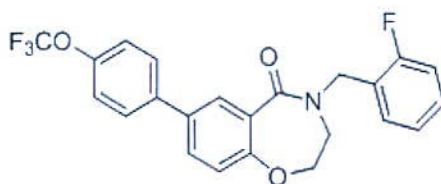


[00393] El **Compuesto II-61** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,80 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 8,19 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,66-7,71 (m, 5H), 7,33 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,14 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,81 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), MS m/z 400,1 (M+H).

Ejemplo 8

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

15



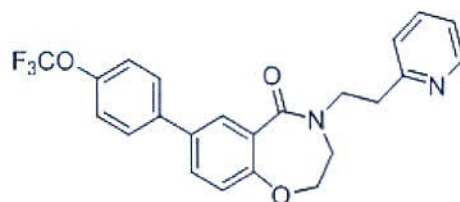
[00394] El **Compuesto II-57** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,58-7,61 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,16 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,07-7,18 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,61 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), MS m/z 432,1 (M+H).

25

Ejemplo 9

4-(2-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (Compuesto II-54)



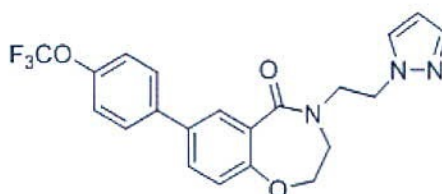
5

[00395] El **Compuesto II-54** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,57 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,19 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,06 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,51 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,24 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), MS m/z 429,1 (M+H).

10

Ejemplo 10

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



15

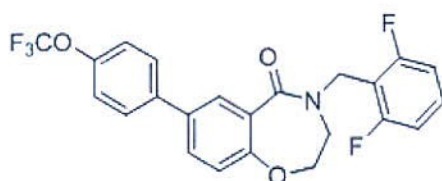
[00396] El **Compuesto II-50** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,02 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,58-7,64 (m, 4H), 7,47 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,30 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz), 4,55 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,96 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,28 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), MS m/z 418,1 (M+H).

20

Ejemplo 11

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

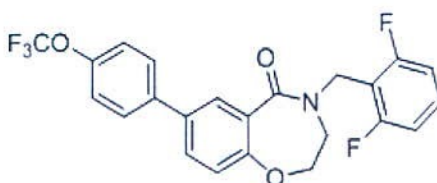
25



[00397] El **Compuesto II-49** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,95 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 4,98 (s, 2H), 4,23 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), MS m/z 450,1 (M+H).

Ejemplo 12

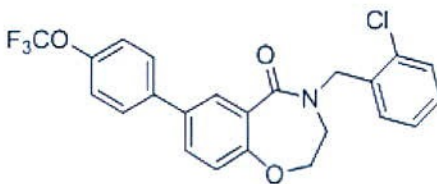
4-(2,6-dichlorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-48)



[00398] El **Compuesto II-48** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,06 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,40 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,24 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,42 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), MS m/z 483,0 (M+H).

Ejemplo 13

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

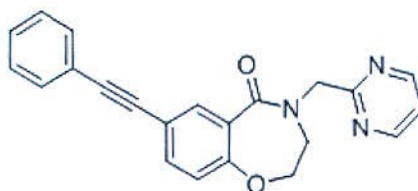


[00399] El **Compuesto II-47** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,10 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,60-7,64 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H, $J = 7,0, 2,2$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 7,4, 1,8$ Hz), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,09 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,01 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), MS

m/z 448,1 (M+H).

Ejemplo 14

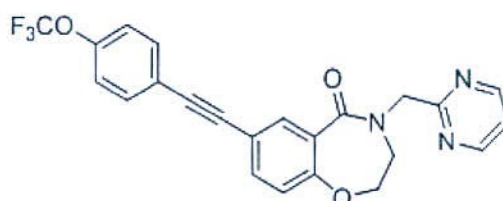
7-(feniletinil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VIII-5)



[00400] El **Compuesto VIII-5** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2 usando los
 10 materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,76 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,60 (dd, 1H, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 4H), 7,07 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,05 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,83 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), MS m/z 356,1 (M+H).

Ejemplo 15

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



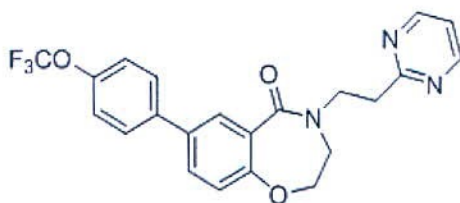
[00401] El **Compuesto VIII-4** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2 usando los
 20 materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,76 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,59-7,63 (m, 3H), 7,38 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,29 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,05 (s, 2H), 4,60 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,83 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), MS m/z 440,1 (M+H).

Ejemplo 16

4-(2-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (Compuesto II-44)

5



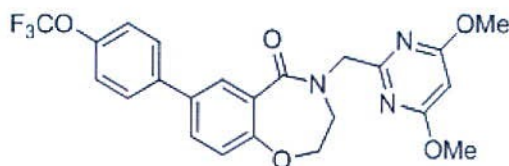
[00402] El **Compuesto II-44** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,70 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,56-7,59 (m, 3H), 7,26 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,36 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,38 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz); MS m/z 430,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 17

4-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

15

dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-42)



20

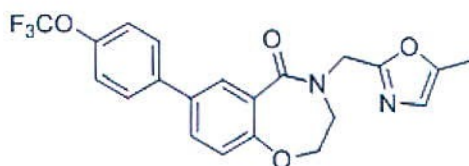
[00403] El **Compuesto II-42** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 7,69 (dd, 2H, $J = 6,8, 2,0$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,11 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,58 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,93 (s, 6H), 3,84 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 476,1 ($\text{M}+\text{H}$).

25

Ejemplo 18

4-((5-metiloxazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

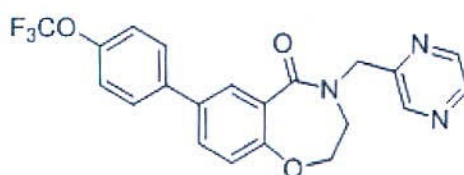
dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-33)



[00404] El **Compuesto II-33** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz), 4,93 (s, 2H), 4,43 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,76 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,34 (d, 3H, $J = 0,8$ Hz); MS m/z 419,1 (M+H).

Ejemplo 19

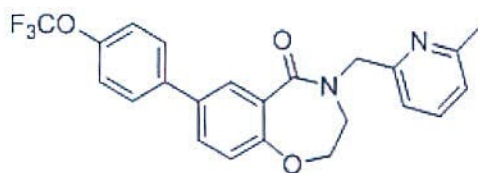
4-(pirazin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-31**)



[00405] El **Compuesto II-31** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,71 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz), 8,60 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,53 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,72 (dd, 2H, $J = 6,6, 2,2$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,01 (s, 2H), 4,47 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,82 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 416,1 (M+H).

Ejemplo 20

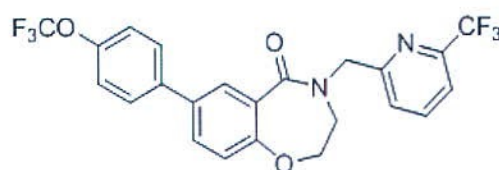
4-((6-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-17**)



[00406] El **Compuesto II-17** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,28 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,00 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 7,68-7,73 (m, 4H), 7,35 (dd, 2H, $J = 8,6, 1,0$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,09 (s, 2H), 4,50 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,86 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 2,77 (s, 3H); MS m/z 429,1 (M+H).

Ejemplo 21

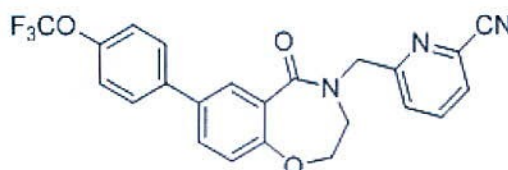
7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-15)



[00407] El **Compuesto II-15** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,98-8,04 (m, 2H), 7,68-7,77 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,01 (s, 2H), 4,48 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,80 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 483,1 (M+H).

Ejemplo 22

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

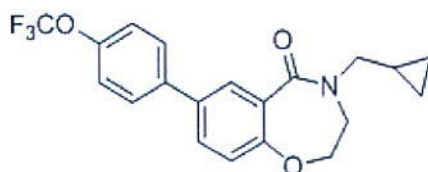


[00408] El **Compuesto II-14** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,96-8,00 (m, 2H), 7,69-7,79 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,98 (s, 2H), 4,46 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,79 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 440,1 (M+H).

Ejemplo 23

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

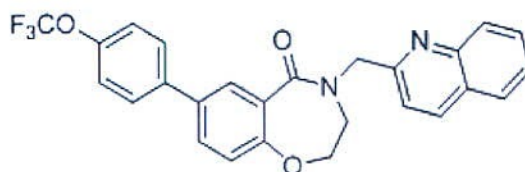
5



[00409] El **Compuesto II-10** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,92 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,48 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,70 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,53 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,13-1,18 (m, 1H), 0,57-0,61 (m, 2H), 0,35-0,40 (m, 2H); MS m/z 378,1 (M+H).

Ejemplo 24

15 **4-(quinolin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-7)**



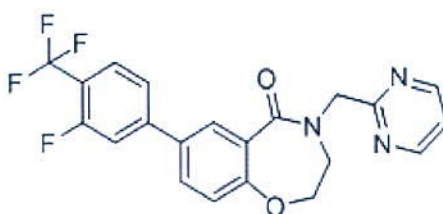
20 **[00410]** El **Compuesto II-7** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,35 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,02-8,05 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,72-7,79 (m, 4H), 7,60 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,15 (s, 2H), 4,43 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,79 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 465,1 (M+H).

25

Ejemplo 25

7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-

dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-130)



5

[00411] 7-Bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (1,0g, 4,13mmol) se disolvió en DMF (10 ml) se enfrió en un baño hielo/agua y se trató con hidruro de sodio (60% dispersión) (363mg, 9,08mmol) por porciones. Después de 10 min, se agregó una solución de clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (813mg, 4,96mmol) en DMF (4ml), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se paró mediante enfriamiento rápido con 12 mL de agua después de que se completó. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y agua, y la fase orgánica se secó, evaporó y purificó por cromatografía en gel de sílice (95% DCM/MeOH) para producir 7-bromo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

15 **[00412]** Se siguió un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para la síntesis de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona para obtener el compuesto del título usando en lugar de 7-bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

[00413] Una mezcla de 7-bromo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (50mg, 0,15mmol), 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (52mg, 0,18mmol), carbonato de cesio (146mg, 0,45mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (10mg, 0,015 mmol) se disolvió en una mezcla desgasada de DMF y agua 3/1,5 (4.5 mL). La mezcla se calentó en microondas a 85 °C durante 40 min. La mezcla se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de sodio y se cargó en gel de sílice. Una columna flash (5% MeOH en EtOAc) y cromatografía de fase reversa dio 7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-

20

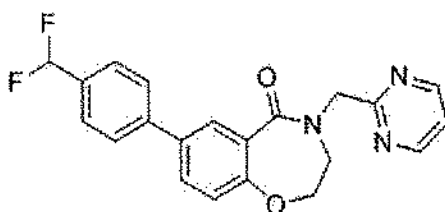
25

dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

[00414] El MS encontrado para $C_{21}H_{15}F_4N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 418,13, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ : 8,78 (d, $J=4,0$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=2,4$, 8,0Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,55 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J=4,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 26

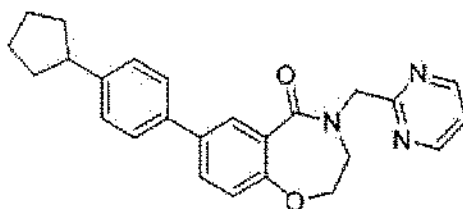
7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-124)



[00415] El **Compuesto II-124** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando ácido 4-(difluorometil)fenilborónico. El MS encontrado para $C_{21}H_{17}F_2N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 382,15, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ : 8,77 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 4H), 7,63 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,52 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J=5,2$ Hz, 2H).

Ejemplo 27

7-(4-ciclopentilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-120)



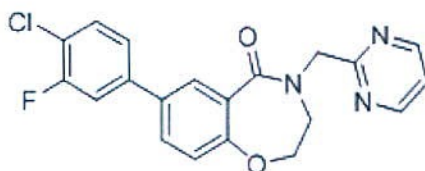
[00416] El **Compuesto II-120** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando ácido 4-ciclopentilfenilborónico. El MS encontrado para $C_{25}H_{25}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 400,2, 1H

NMR (400 MHz, *DMSO* -*d*₆): δ : 8,77 (d, *J*=4,8Hz, 2H). 7,90 (d, *J*=2,4Hz, 1H). 7,74 (dd, *J*=2,4, 8,8 Hz, 1H). 7,52 (d, *J*=8,4Hz, 2H). 7,40 (t, *J*=4,8Hz, 1H). 7,30 (d, *J*=8,0Hz, 2H). 7,10 (d, *J*=8,8Hz, 1H). 4,97 (s, 2H). 4,48 (t, *J*=4,4Hz, 2H). 3,74 (t, *J*=5,2Hz, 2H). 3,00-2,96 (m, 1H). 2,01-1,97 (m, 2H). 1,78-1,51 (m, 6H).

5

Ejemplo 28

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



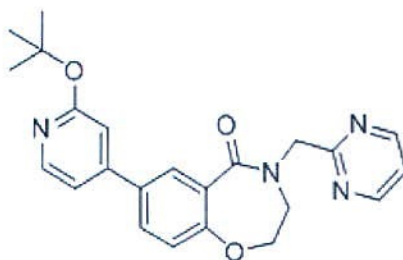
10

[00417] El **Compuesto II-131** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico. El MS encontrado para $C_{20}H_{15}ClFN_3O_2$ como $(M+H)^+$ 384,09, 1H NMR (400 MHz, *DMSO*-*d*₆): δ : 8,78 (d, *J*=5,2Hz, 2H). 7,99 (d, *J*=2,4Hz, 1H). 7,83 (dd, *J*=2,0-8,0 Hz, 1H). 7,72 (d, *J*=8,8Hz, 1H). 7,62 (t, *J*=8,0Hz, 1H). 7,51 (dd, *J*=1,2-8,4 Hz, 1H). 7,42 (t, *J*=4,8Hz, 1H). 7,13 (d, *J*=8,0Hz, 1H). 4,98 (s, 2H). 4,52 (t, *J*=4,8Hz, 2H). 3,77 (t, *J*=4,8Hz, 2H).

15

Ejemplo 29

7-(2-terc-butoxipiridin-4-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-2)



20

[00418] A una mezcla de 4-bromo-2-terc-butoxipiridina (1.0 g, 4,34 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,32 g, 5,22 mmol), acetato de potasio (1,28 g, 13,0 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio cloruro de metileno (310 mg, 0,43 mmol) se suspendió con dioxano desgasado (15 mL) y se calentó a 85 °C durante 60 min.

25

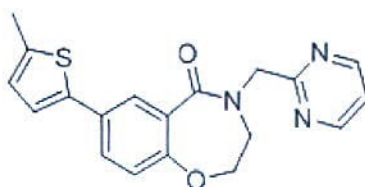
La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $(\text{MgS}(\text{O})_4)$, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 33% por ciento de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

5 [00419] Se siguió un procedimiento similar al del Ejemplo 25 para obtener el compuesto del título usando 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, que se preparó previamente.

[00420] El MS encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 405,13, ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 8,77 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 8,14 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 8,03 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,88 (dd, $J=2,4-8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,40 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,53 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 3,77 (t, $J=4,4\text{Hz}$, 2H), 1,54 (s, 9H).

Ejemplo 30

15 7-(5-metiltiofen-2-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-20)



20

[00421] Una mezcla de 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (50mg, 0,13mmol), 2-bromo-5-metiltiofeno (28mg, 0,156mmol), carbonato de cesio (128mg, 0,39mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (9mg, 0,013 mmol) se disolvió en una mezcla desgasada de DMF y agua 3/1,5 (4,5ml). La mezcla se calentó en microondas a 85°C durante 40min. La mezcla se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa

25

orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de sodio y se cargó en gel de sílice. Una columna flash (5% MeOH en EtOAc) y cromatografía de fase reversa dio 7-(5-metiltiofen-2-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

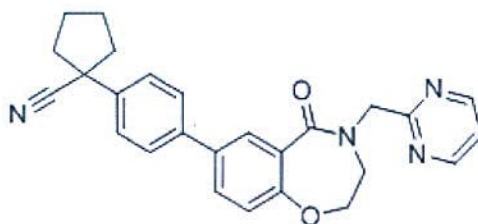
[00422] El MS encontrado para C₁₉H₁₇N₃O₂S como (M+H)⁺ 352,09, ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆): ¹H-NMR (DMSO) δ: 8,70 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 7,80 (d, *J*=2,0Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*=2,0-8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,05 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,77 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,46 (t, *J*=4,8Hz, 2H), 3,73 (t, *J*=4,8Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).

10

Ejemplo 31

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



15

[00423] A una solución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (1,0 g, 5,10 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,67 ml, 5,6 mmol) en THF (10 ml) se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (2,23 g, 11,2 mmol) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (164mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y después se paró mediante enfriamiento rápido con HCl 1N. Se agregó acetato de etilo, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. El secado, evaporación del solvente y cromatografía flash (gel de sílice, 20% de EtOAc/hexanos) dio 1-(4-bromofenil)ciclopentancarbonitrilo.

20

[00424] Se siguió un procedimiento similar al del Ejemplo 30 para obtener el compuesto del título usando 1-(4-bromofenil)ciclopentancarbonitrilo.

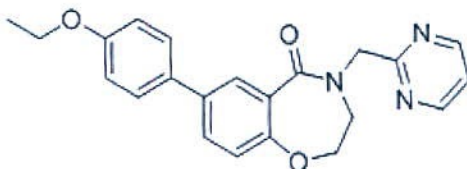
25

[00425] El MS encontrado para C₂₆H₂₄N₄O₂ como (M+H)⁺ 425,21, ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): ¹H-NMR (DMSO) δ: 8,72 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 7,90 (d, *J*=2,4Hz, 1H),

7,74 (dd, $J=2,4-8,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,45 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 4H).

Ejemplo 32

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

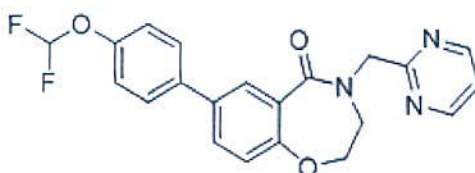


10

[00426] El **Compuesto II-123** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 30 usando 1-bromo-4-etoxibenceno. El MS encontrado para $C_{22}H_{21}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 376,15, 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ : 8,77 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J=2,8-8,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,0$ Hz, 1H),
15 6,97 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,47 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,74 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 1,34-1,30 (m, 3H).

Ejemplo 33

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



20

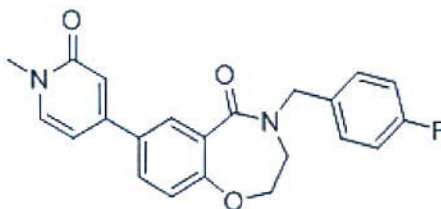
[00427] El **Compuesto II-119** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 30 usando 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno. El MS encontrado para $C_{21}H_{17}F_2N_3O_3$ como
25 $(M+H)^+$ 398,13, 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 1H -NMR (DMSO) δ : 8,77 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J=2,4-8,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J=74,0$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,97

(s, 2H), 4,50 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 3,75 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H).

Ejemplo 34

4-(4-fluorobencil)-7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-22)

5



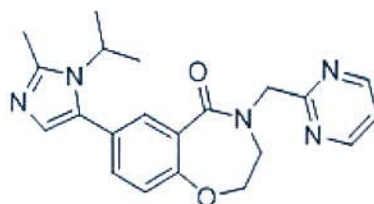
[00428] El **Compuesto VI-22** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 30 usando 1-(clorometil)-4-fluorobenceno y 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona. El MS encontrado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 379,27 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 8,01 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,83 (dd, $J=2,0-8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,75 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, $J=9,2\text{Hz}$, 2H), 7,10 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (dd, $J=2,0-7,2\text{ Hz}$, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,27 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 3,56 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 3,42 (s, 3H).

15

Ejemplo 35

7-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-23)

20



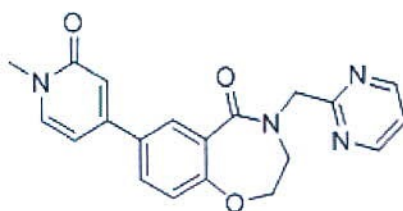
[00429] El **Compuesto VI-23** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 30 usando 5-bromo-1-isopropil-2-metil-1H-indazol. El MS encontrado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 378,14 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 8,77 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,63 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,40 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 7,10 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,95 (s,

25

2H), 4,52 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 4,32-4,29 (s, 1H), 3,77 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,34 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H).

Ejemplo 36

7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-13)



[00430] Una mezcla de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (200 mg, 0,69 mmol), 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (156mg, 0,83mmol), carbonato de cesio (674mg, 2,07 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (49 mg, 0,069 mmol) se disolvió en una mezcla desgasada de DMF y agua 3/1,5 (4,5mL). La mezcla se calentó en microondas a 85°C durante 40min. La mezcla se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de sodio y se cargó en gel de sílice. Una columna flash (5% MeOH en EtOAc) y cromatografía de fase reversa dio 7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

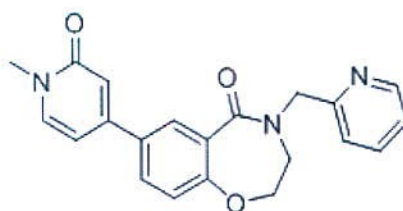
[00431] Se disolvió 7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (50mg, 0,185mmol) en DMF (3 mL) y se enfrió en un baño hielo/agua y se trató con hidruro de sodio (60% de dispersión) (17mg, 0,41mmol) por porciones. Después de 10 min, se agregó una solución de clorhidrato 2-(clorometil)pirimidina (37mg, 0,22mmol) en DMF (2mL) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se paró mediante enfriamiento rápido con 6mL de agua después de que ésta se completó. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y agua y la fase orgánica se secó, se evaporó y purificó por cromatografía en gel de sílice (95% DCM/MeOH) y después se purificó por cromatografía de fase reversa para producir 7-(1-

metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona.

[00432] El MS encontrado para $C_{20}H_{18}N_4O_3$ como $(M+H)^+$ 363,19, 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,77 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=2,4-8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J=2,0-7,2$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,54 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H).

Ejemplo 37

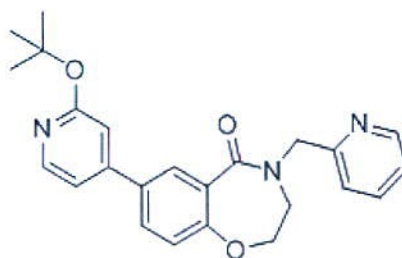
7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-12)



[00433] El **Compuesto VI-12** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 36 usando clorhidrato de 2-(clorometil)piridina. El MS encontrado para $C_{21}H_{19}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 362,18, 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,73 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84-7,75 (m, 4H), 7,12 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,60-6,53 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

Ejemplo 38

7-(2-terc-butoxipiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-4)



[00434] El **Compuesto VI-4** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 36 usando 7-bromo-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona, 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y clorhidrato de 2-(clorometil)piridina.

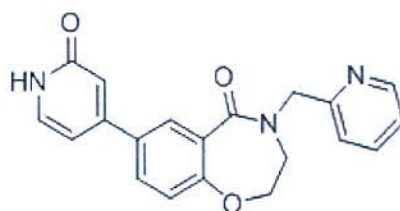
5 [00435] El MS encontrado para $C_{24}H_{25}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 404,18, 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ : 8,52 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=2,0-8,0$ Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,35 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J=4,8-6,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,39 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 1,54 (s, 9H).

10

Ejemplo 39

7-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto VI-3**)

15



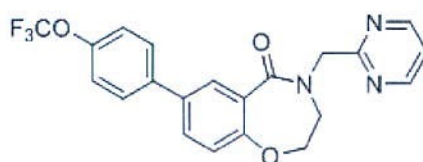
20

[00436] El **Compuesto VI-3** se generó después de la hidrólisis ácida del **Compuesto VI-4** con ácido fórmico. El MS encontrado para $C_{20}H_{17}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 348,13 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ : 11,56 (s, 1H), 8,52 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,42 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=4,8-6,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,47 (dd, $J=1,6-6,4$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,39 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J=4,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 40

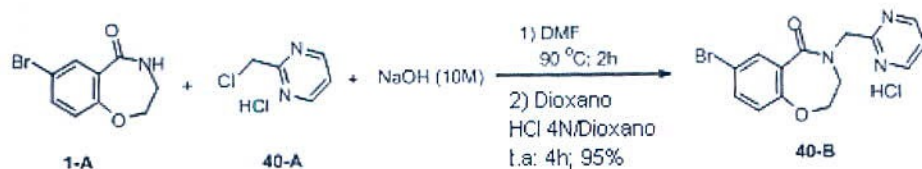
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-73**)

25

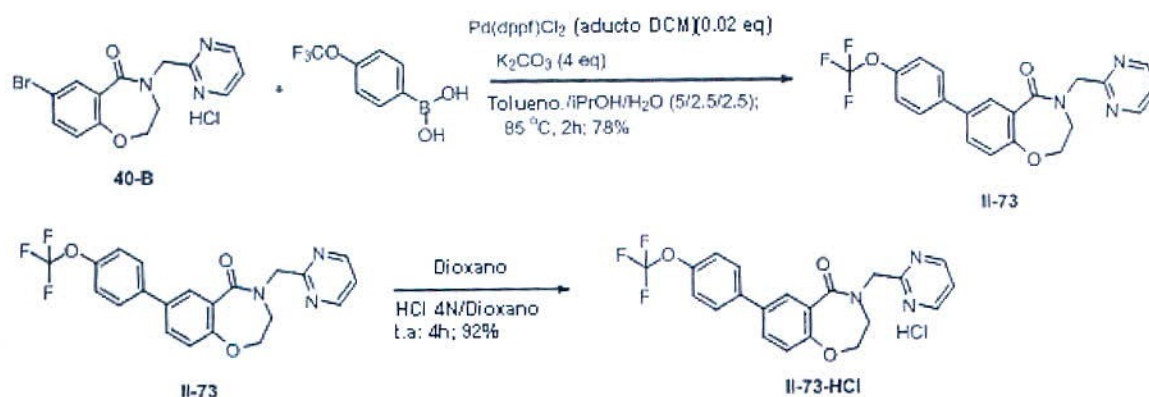


5

10



15



20

[00437] A una solución del **Compuesto 1-A** (20 g, 0,083 mol, 1 eq.) y **Compuesto 40-A** (25 g, 0,15 mol, 1,8 eq.) en DMF (150 mL), se agregó lentamente una solución de NaOH (20 mL, 10M, 5 eq.) a temperatura ambiente (ligeramente exotérmica) y se agitó a TA por 10 min, seguido por calentamiento a 95 °C durante 2h. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción, se agregó acetato de etilo (200 mL) y la capa orgánica se separó. Los productos orgánicos se lavaron con agua (20 mL), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

[00438] El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (50 mL) y a esto se agregó HCl 4N en dioxano (50 mL) y HCl conc. (2mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 4h, el precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó. Se obtuvo el **Compuesto 40-B** (30 g) como un sólido amarillo claro.

- 5 [00439] Al bromuro (15 g, 0,04 mol, 1 eq), ácido borónico (12.5 g, 0,06 mol, 1,5 eq) y carbonato de potasio (22 g, 0,16 mol, 4 eq) en un matraz de fondo redondo, se agregó el solvente (150 mL, tolueno/isopropano/agua : 2/1/1) y se agitó bajo nitrógeno durante 10 min. A la solución anterior se agregó el catalizador de paladio (1 g, 0,012 mol, 0,02 eq) y se calentó a 85 °C durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó la capa orgánica y se filtró la capa orgánica a través de un tapón de celite y gel de sílice, y se concentró. La columna de purificación en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como eluyente proporcionó el **Compuesto II-73** (13 g).

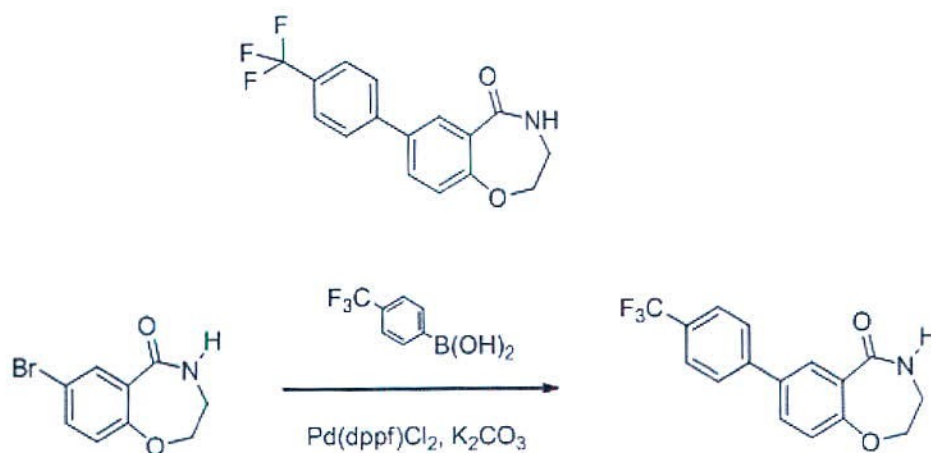
- [00440] A una solución del **Compuesto II-73** (26 g) en 1,4-dioxano (25 mL), se agregó HCl 4N/dioxano (25 mL) seguido por HCl concentrado (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Se destiló el solvente, se agregó diclorometano y se destiló completamente y al residuo se agregó acetato de etilo (150 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo, hexano y se secó al vacío. Se obtuvo el **Compuesto II-73-HCl** (24,8 g) como un sólido blanco.

- 20 [00441] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,72 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 8,17 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,59-7,63 (m, 3H), 7,26 (d, 2H, $J = 3,2$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,10 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,77 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 416,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 41

7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-**

5



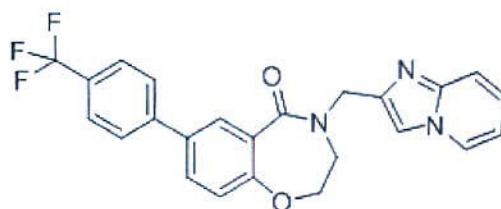
[00442] Se combinaron 7-Bromo-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (2,0 g), ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (2,2 g) y carbonato de potasio (2,0 g) en una mezcla de tolueno (20 mL), isopropanol (10 mL) y agua (10 mL) y la suspensión resultante se desgasificó con nitrógeno. Se agregó complejo Cloruro de paladio dppf (0,42 g) y la reacción se calentó durante la noche a 85 °C. Después del enfriamiento, se desecho la capa acuosa y la capa orgánica se diluyó 2 veces con acetato de etilo, se secó sobre MgS(O)₄ y se concentró. La recristalización se realizó disolviendo una cantidad mínima necesaria de diclorometano y moliéndola con exceso de hexano, resultando en 7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona como un sólido gris (1,43 g).

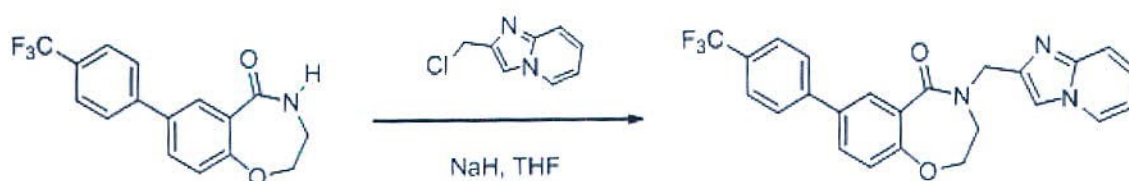
[00443] ¹H NMR: 8,42 (t, 1H); 8,12 (d, 1H); 7,86 – 7,76 (m, 5H); 7,13 (d, 1H); 4,38 (t, 2H); 3,37 (cuarteto, 2H).

Ejemplo 42

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

25





5

[00444] Se disolvió 7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (50 mg) en THF seco y se agregó la suspensión NaH (6 mg, 60% en aceite), seguido rápidamente por 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina (29 mg) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se trabajó con acetato de etilo y tampón a pH 7, la capa orgánica amortiguada se secó sobre $\text{MgS}(\text{O})_4$ y se concentró. La purificación se condujo en fase normal (gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$ EtOH en acetato de etilo) seguido por fase reversa (ACN/ H_2O , 0,1% TFA). El sólido vidrioso resultante se disolvió en dioxano, se diluyó 10 veces con HCl 0,1N y se liofilizó, resultando en clorhidrato de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona como un sólido blanco (42,2 mg).

10

15

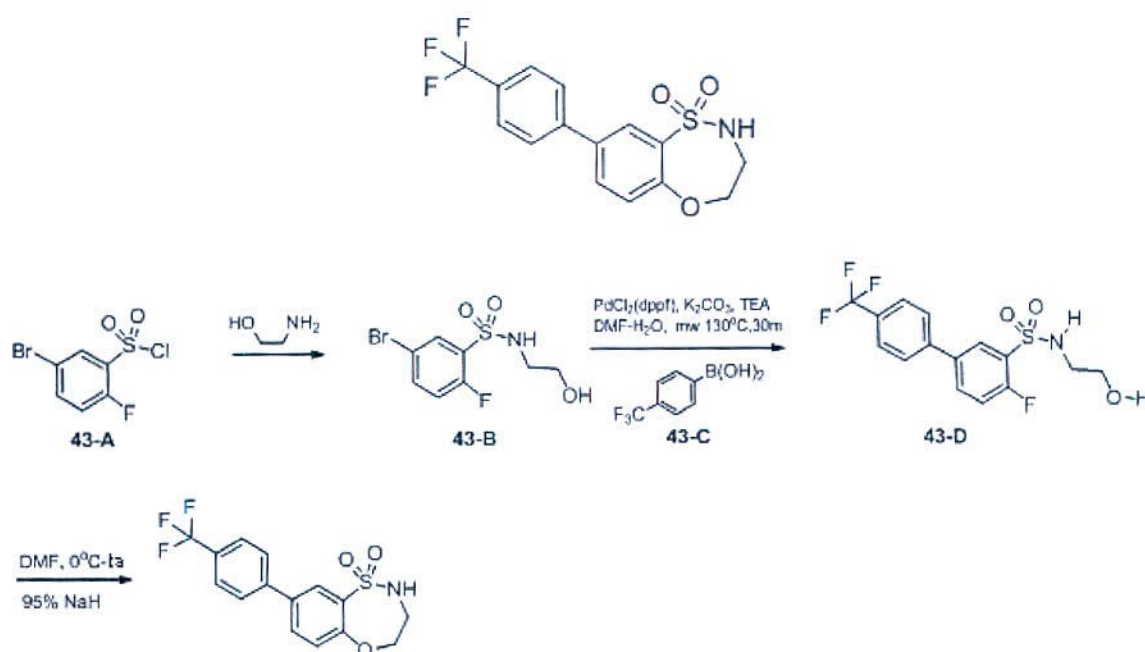
[00445] ^1H NMR: 7,95 (s, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,36 (m, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,20 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 2,16 (s, 3H); ^{19}F NMR: -58,36 (s); MS (ESI⁺): 391,0 (pico base, $\text{M}+\text{H}^+$); 803,2 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

20

Ejemplo 43

8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona

(Compuesto IX-1)



25

5

[00446] A una solución enfriada (0°C) del Compuesto **43-A** (1,368 g, 5,0 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó por goteo 2-aminoetanol (1,833 g, 30,0 mmol) en THF (10 mL) con agitación. Después de terminada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró *in vacuo*, se recuperó en EA-H₂O (100-50 mL), se transfirió a un embudo de separación, la capa acuosa se extrajo con EA (50 mL x 3), la fase orgánica combinada se lavó con HCl 0,1N (100 mL x 2), se secó, se concentró para dar el **Compuesto 43-B** (1,355 g). LCMS m/z 226,0 (M+H), 228,0 (M+H+2), HPLC anal. > 98%. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00447] A una solución del **Compuesto 43-B** (920 mg, 3,11 mmol) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico del **Compuesto 43-C** (886 mg, 4,66 mmol) en DMF (6 mL) se agregó K₂CO₃ (1,932 g, 13,98 mmol), trietilamina (1 mL) y H₂O (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min bajo una atmósfera de N₂ seco. Se agregó PdCl₂(dppf) (68 mg, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 130°C durante 30 min en un microondas Biotage. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró a través de una capa de celite, se lavó con DMF al 20% en EtOAc (60 mL), el filtrado combinado se concentró *in vacuo*. A la suspensión resultante se agregó MOH al 1% en CH₂Cl₂ (10 mL), se filtró y el filtrado se sometió a cromatografía de Yamazen, eluyendo con un gradiente de EtOAc en CH₂Cl₂ para producir el producto deseado **Compuesto 43-D** (823 mg, 2,26 mmol, 73%). LCMS m/z 364,1 (M+H), HPLC anal. > 92% en pureza.

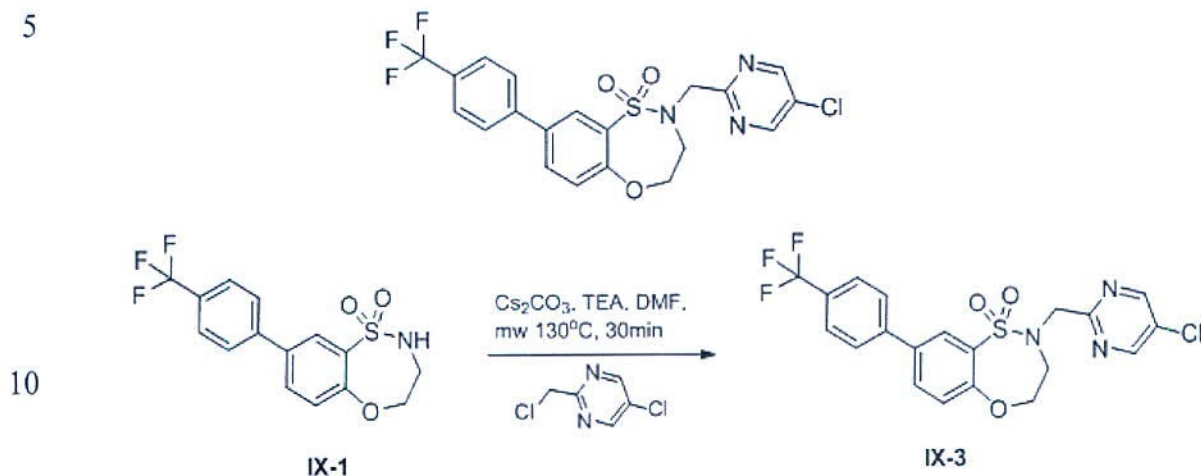
[00448] A una solución enfriada (0°C) del Compuesto **43-D** (73 mg, 0,20 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se agregó NaH al 95% (10 mg, 0,40 mmol) en 3 porciones y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ durante 3 h. La reacción se paró mediante enfriamiento rápido con NH₄Cl sólido (159 mg, 3.0 mmol), después se agregó EtOAc-H₂O (30 mL y 10 mL), se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), la fase orgánica combinada se secó (MgS(O)₄), se concentró. La mezcla cruda se sometió a Cromatografía Yamazen, eluyendo con un gradiente de EtOAc en CH₂Cl₂ (0% a 25%) para producir el **Compuesto IX-1** (34 mg, 0.10 mmol, 50%).

10 [00449] LCMS m/z 344,0 (M+H), HPLC anal > 96% en pureza, ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 7,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,93 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,85 (m, 4H); 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,14 (m, 2H); 3,47 (m, 2H), ¹⁹F NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ -61,50 (s, 3F).

[00450]

Ejemplo 44

2-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (Compuesto IX-3)



[00451] Una mezcla de clorometil-5-cloropirimidina (82 mg, 0,50 mmol),

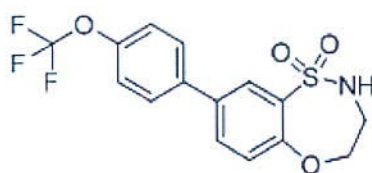
Compuesto IX-1 (17 mg, 0,05 mmol), K_2CO_3 (169 mg, 1,22 mmol), trietilamina (0,5 mL)

15 DMF anhidro (3 mL) en un vial de microondas Biotage se tapó y se irradió a 130 °C por 30 min en un microondas Biotage. La reacción se enfrió, se recuperó en EtOAc (30 mL), se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se concentró. La mezcla cruda se sometió a HPLC preparativa Gilson, eluyendo con un gradiente de ACN en H_2O (5% a 95%) para producir el **Compuesto IX-3** (19 mg, 0,04 mmol, 80%).

20 [00452] LCMS m/z 470,0 (M+H), 472,0 (M+H+2), HPLC anal > 98% en pureza, 1H NMR (400 MHz; acetona- d_6) 8,77 (s, 2H); 8,04 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,95 (m, 3H); 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,57 (s, 2H); 4,41 (m, 2H); 4,00 (m, 2H), ^{19}F NMR (400 MHz; acetona - d_6) -63,62 (s, 3F).

Ejemplo 45

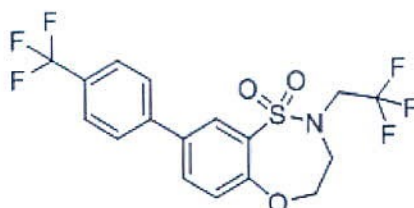
25 8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (Compuesto IX-5)



[00453] El **Compuesto IX-5** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 44, usando los
5 materiales de partida apropiados [m/z 360,1, M+H].

Ejemplo 46

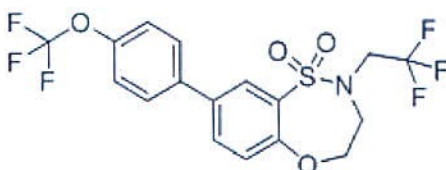
2-(2,2,2-trifluoroet-1-il)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-
10 benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (**Compuesto IX-4**)



15 [00454] El **Compuesto IX-4** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 44 usando los
materiales de partida apropiados [m/z 426,1, M+H].

Ejemplo 47

2-(2,2,2-trifluoroeth-1-il)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-
20 benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (**Compuesto IX-7**)

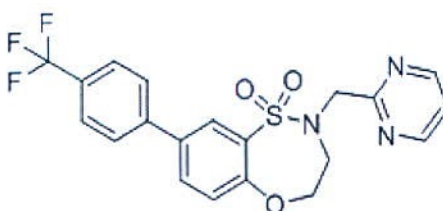


[00455] El **Compuesto IX-7** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 44 usando los
25 materiales de partida apropiados.

Ejemplo 48

2-((pirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (Compuesto IX-2)



5

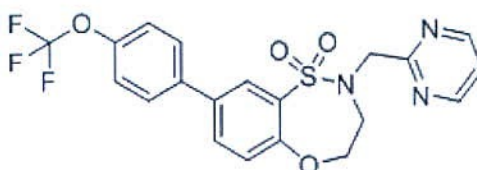
[00456] El **Compuesto IX-2** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 44 usando los materiales de partida apropiados [m/z 436,1, M+H].

Ejemplo 49

2-((pirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-

10

benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (Compuesto IX-6)



15

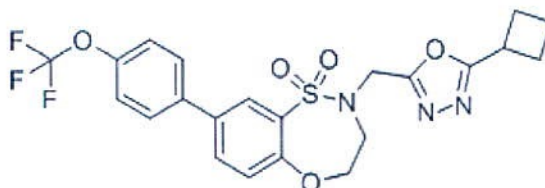
[00457] El **Compuesto IX-6** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 44 usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 50

2-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (Compuesto IX-8)

20



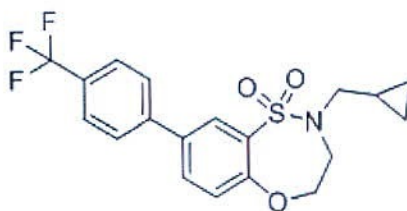
[00458] El **Compuesto IX-8** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 44 usando los materiales de partida apropiados.

25

Ejemplo 51

2-(ciclopropilmetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (Compuesto IX-9)



5

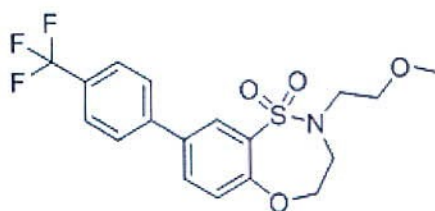
[00459] El **Compuesto IX-9** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 44 usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 52

2-(2-metoxiet-1-il)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-

10

benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (Compuesto IX-10)



15

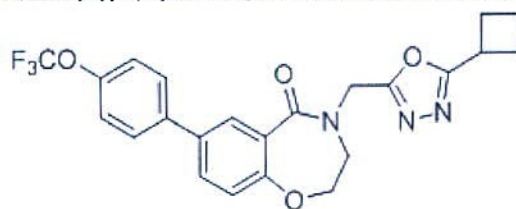
[00460] El **Compuesto IX-10** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 44 usando los materiales de partida apropiados [m/z 402,1, $M+H$].

Ejemplo 53

4-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

dihidrobencofl[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-4)

20



[00461] El **Compuesto II-4** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el

25

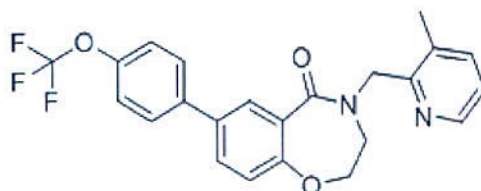
presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,01 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,49 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,75-3,83

(m, 3H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,00-2,21 (m, 2H); MS m/z 460,1 (M+H).

Ejemplo 54

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

5

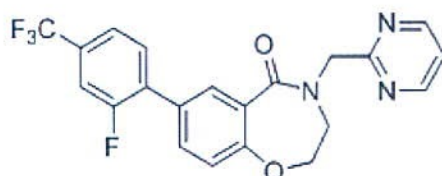


[00462] El **Compuesto II-75** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,35 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,66 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,01 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,68 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,43 (s, 3H); MS m/z 429,1 (M+H).

Ejemplo 55

15

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



20

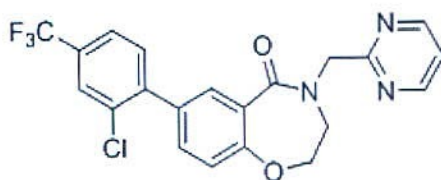
[00463] El **Compuesto II-105** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,76 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 8,02 (s, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,62 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,86 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 418,1 (M+H).

25

Ejemplo 56

7-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-

dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-110)

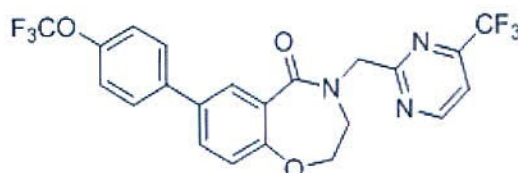


- 5 [00464] El **Compuesto II-110** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,76 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,62 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,86 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 434,0 ($\text{M}+\text{H}$).

10

Ejemplo 57

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



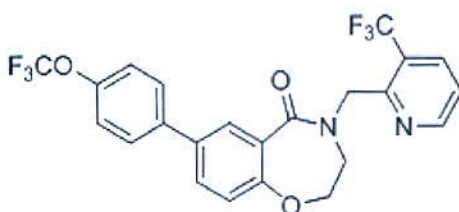
15

- [00465] El **Compuesto II-113** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9,08 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,71 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,16 (s, 2H), 4,63 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,88 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 484,1 ($\text{M}+\text{H}$).

20

Ejemplo 58

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



25

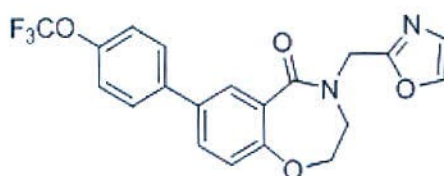
- [00466] El **Compuesto II-126** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en

el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,74 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 8,13 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 8,01 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2Hz), 7,71 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,48 (dd, 1H, *J* = 7,4, 5,0 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,16 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,18 (s, 2H), 4,57 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz), 3,81 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz);

5 MS *m/z* 483,1 (M+H).

Ejemplo 59

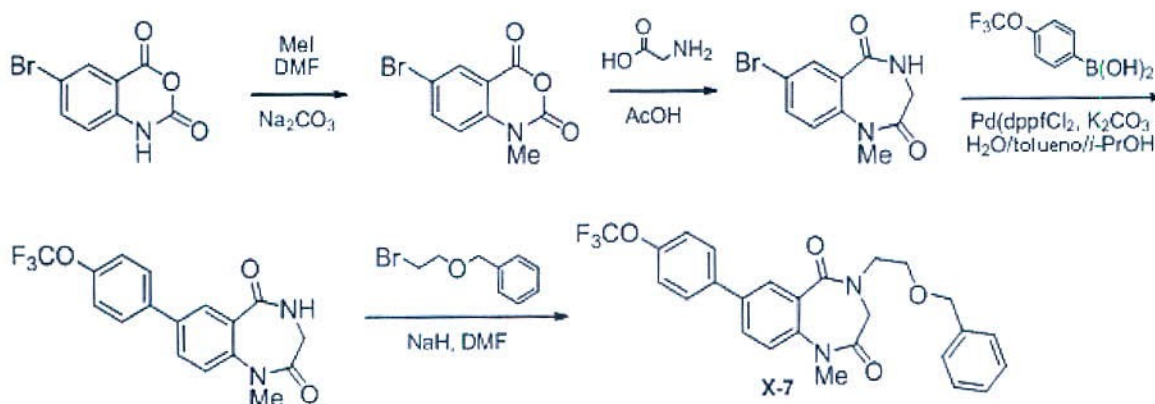
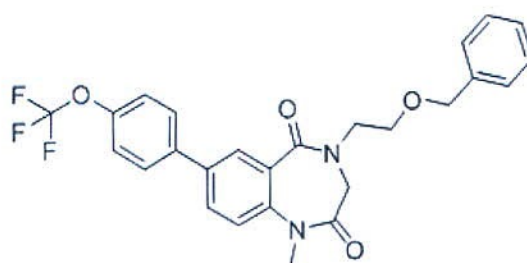
4-(oxazol-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-127)



[00467] El Compuesto II-127 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,00 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, *J* = 8,6, 2,2 Hz), 7,72 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,14-7,17 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,44 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz), 3,78 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz); MS *m/z* 405,0 (M+H).

Ejemplo 60

4-(2-(benciloxi)etil)-1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (Compuesto X-7)



5 [00468] Se colocaron 6-Bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (5,0 g, 20,66 mmol), yodometano (1,94 mL, d = 2,28, 4,4 g, 31,0 mmol, 1,5 equiv.) y Na₂CO₃ (4,38 g, 41,3 mmol, 2 equiv.) en un matraz de fondo redondo. Al matraz se agregó DMF (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró a través de un filtro de vidrio. El filtrado obtenido se diluyó con agua para formar precipitados. El precipitados se disolvieron en EtOAc y la solución se secó sobre MgS(O)₄. El solvente se removió bajo presión reducida. En este punto, ya que la conversión fue ~50%, se agregaron K₂CO₃ (14,3 g, 103,3 mmol, 5 equiv.) y yodometano (2,58 mL, d = 2,28, 41,3 mmol, 2,0 equiv.) a la solución del material crudo en DMF. La mezcla se calentó a 30°C de forma que se completara la reacción y después se filtró a través de un filtro de vidrio. El filtrado obtenido se diluyó con agua para formar precipitados. Los precipitados formados se filtraron a través de un filtro de vidrio para dar el producto deseado (6-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona). Éste se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00469] Se disolvieron 6-Bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (5,29 g, 20,66 mmol) y glicina (1,7 g, 22,73 mmol, 1,1 equiv.) en AcOH (100 mL) en un matraz de fondo redondo. La mezcla se calentó bajo condiciones de reflujo durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice automatizada usando gradiente EtOAc/hexano como eluyente. La purificación dio el producto deseado (7-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona, polvo incoloro, 446,7 mg).

25 [00470] Se disolvieron 7-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (446,7 mg, 1,661 mmol), ácido 4-trifluorometoxiborónico (445,0 mg, 2,159 mmol, 1,3 equiv.) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (120,0 mg, 0,166 mmol, 10 mol%) y K₂CO₃ (482,0 mg,

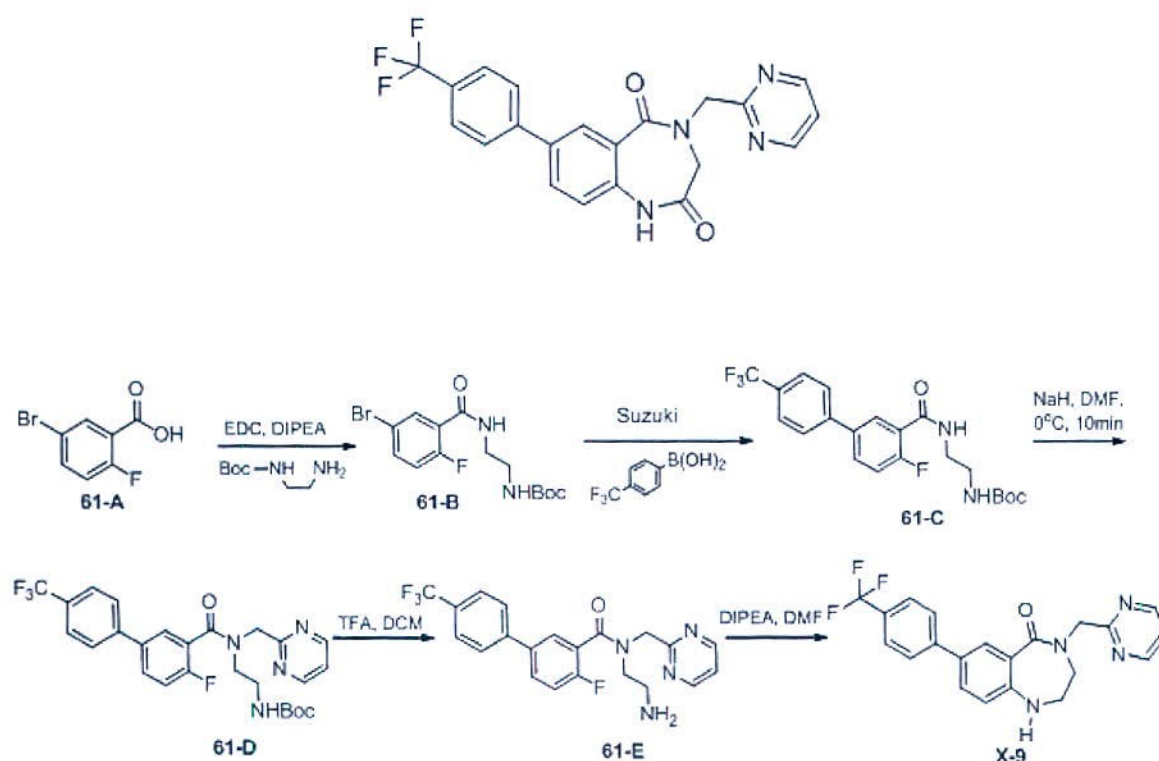
3,49 mmol, 2,1 equiv.) en una mezcla de solventes, H₂O/tolueno/i-PrOH (2,5 mL: 5 mL: 2,5 mL) en un matraz de fondo redondo de 10 mL bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 60°C durante 64 h. La mezcla se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice automatizada usando Gradiente EtOAc/hexano como el eluyente. La purificación dio el producto deseado (1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona, 415,0 mg).

[00471] Se colocaron 1-Metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (50,0 mg, 0,143 mmol) y NaH (17 mg, 0,428 mmol, 3,0 equiv.) en un vial de proceso Smith de 2-5 mL bajo una atmósfera de nitrógeno. Al vial se agregó DMF (5 mL) para observar la exclusión de hidrógeno. Y después se agregó ((2-bromoetoxi)metil)benceno (45 µL, 0,285 mmol, d = 0,135, 2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 50 min, la reacción se paró mediante enfriamiento rápido con AcOH. La mezcla resultante se inyectó directamente a una HPLC preparativa para dar el producto deseado (4-(2-(benciloxi)etil)-1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona, 42,7 mg) como una película amarilla clara.

[00472] LCMS (EI: 70 eV) 503 (M⁺+Na), 486 (M⁺+1).

Ejemplo 61

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (Compuesto X-9)



- 5 [00473] Procedimiento para obtener **61-B** A una mezcla del compuesto **61-A** (4,380 g, 20,0 mmol), N-Boc diamina (5,000 g, 31,2 mmol) y EDC (5,600 g, 38,74 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (80 mL) se agregó por goteo Base de Hunig (10 mL, 56,16 mmol) con agitación. Después de terminada la adición, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se recuperó en EA-H₂O (200-100 mL), se transfirió a un embudo de separación, la capa
- 10 acuosa se extrajo con EA (100 mL x 3), la fase orgánica combinada se lavó con HCl 0,1N (100 mL x 2), se secó, se concentró, se sometió a cromatografía en columna usando Yamazen, eluyendo con EaOAc/*n*-hexano para dar el compuesto **61-B** (6,386 g, 17,67 mmol, 88%). LCMS m/z 362,0 (M+H), HPLC anal. > 90%. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 [00474] Procedimiento para obtener el **Compuesto 61-C** Acoplamiento Suzuki estándar como describió anteriormente, partiendo del compuesto **61-B** (658 mg, 1,8 mmol), se obtuvo un sólido amarillo pálido **61-D** (610 mg, 1,4 mmol, 79%) usando Cromatografía Yamazen eluyendo con EaOAc/*n*-hexano, LCMS m/z 327,1 (M-t-Butilo), 876,3 (2M+Na), se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 [00475] Procedimiento para obtener el **Compuesto 61-D y 61-E** A una solución de DMF anhidra (30 mL) del Compuesto **C** (213 mg, 0,500 mmol) y sal de HCl de clorometil pirimidina (248 mg, 1,50 mmol) se agregó lentamente NaH al 95% (65 mg, 2,7 mmol) y se agitó durante 5 min. Se agregó otra porción de NaH al 95% (55 mg, 2,3 mmol), se agitó durante 5 min. La reacción de la mezcla cruda se paró mediante enfriamiento rápido con
- 25 NH₄Cl acuoso al 30% (40 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), la fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (100 mL), salmuera (100 mL), se secó, se concentró *in vacuo*. Se usó HPLC de fase reversa para obtener un sólido amarillo **61-D** (75

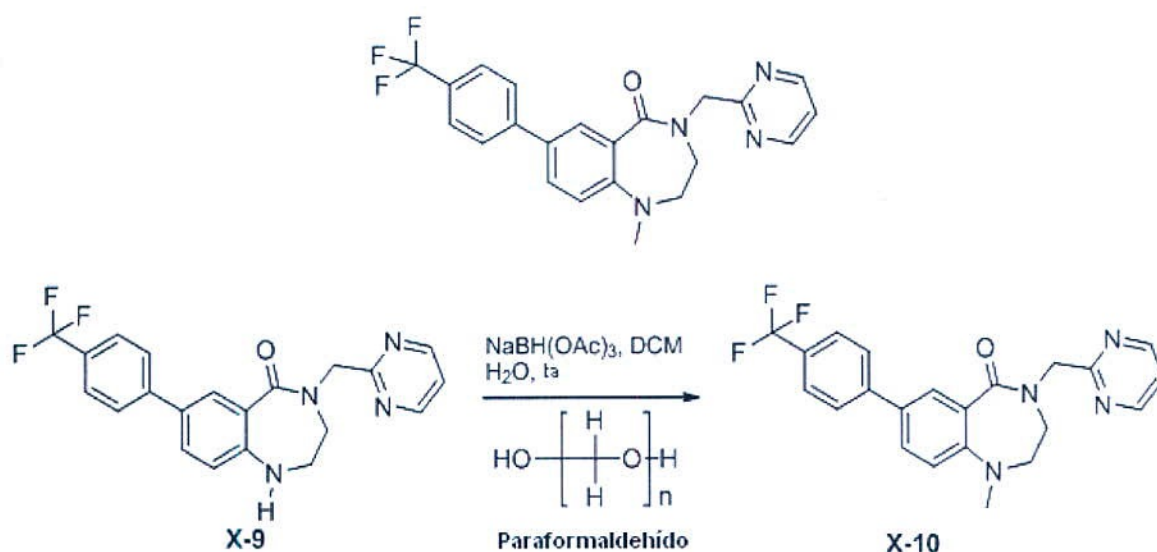
mg, 0,14 mmol, 29%). LCMS m/z 519,2 (M+H). Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00476] A una solución del compuesto **61-D** (70 mg, 0,13 mmol) en DCM (5,0 mL) se agregó TFA (2,0 mL) y se agitó durante la noche. Después se concentró *in vacuo*, se observó solamente un peak en LCMS como compuesto **61-E**, m/z 419,1 (M+H), HPLC anal. > 95 en pureza.

[00477] Procedimiento para obtener el compuesto **X-9** A una solución de DMF anhidra (15 mL) del compuesto anterior **61-E** (54 mg, 0,13 mmol) se agregó Base de Hunig (2 mL), tapado en un vial para microondas Biotage y se sometió a calentamiento en microondas a 150°C durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró *in vacuo* y se sometió a HPLC preparativa Gilson, eluyendo con un gradiente de ACN en H₂O (5% a 95%) para producir **X-9** (16 mg, 0,04 mmol, 31%). LCMS m/z 399,1 (M+H), HPLC anal. > 98% en pureza.

Ejemplo 62

1-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(2H)-ona (Compuesto X-10)

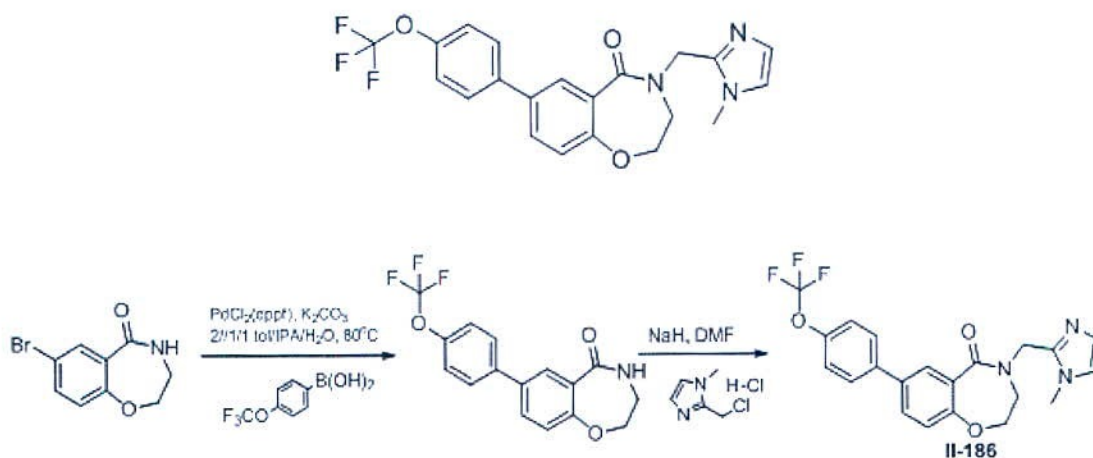


[00478] Procedimiento para obtener el **X-10** A una solución DCM anhidro (3 mL) del compuesto **X-9** (14 mg, 0,035 mmol) se agregó paraformaldehído (0,5 mL) y H₂O (1

mL), se agitó durante 5 min, se agregó THF (1 mL) para ayudar a la solubilidad. Después de 5 min, se agregó borohidruro (63 mg, 0,31 mmol), se agitó durante 30 min hasta que el material de partida desapareció en LCMS. La reacción de la mezcla cruda se paró mediante enfriamiento rápido con NH_4Cl acuoso al 30% (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), la fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (30 mL), salmuera (30 mL), se secó, se concentró *in vacuo*. Se usó HPLC de fase reversa para obtener un sólido amarillo **X-10** (6 mg, 0,015 mmol, 42%). LCMS m/z 412,1 (M+H), HPLC anal. > 98%.

Ejemplo 63

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



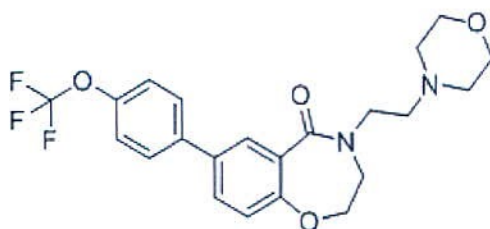
[00479] El **Compuesto II-186** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Se realizó el acoplamiento de Suzuki bajo condiciones estándares explicadas en los otros procedimientos usando $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.

[00480] Se realizó la alquilación de la amida usando hidruro de sodio siguiendo el procedimiento estándar para producir los productos finales.

[00481] Masa (M+H)⁺ 418,1, ^1H NMR (400 MHz; $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 7,93 (s, 1H); 7,75 (m, 3H); 7,58 (m, 2H); 7,42 (m, 2H); 4,86 (m, 2H); 4,18 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,65 (m, 2H), ^{19}F NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ -57,26 (s, 3F).

Ejemplo 64

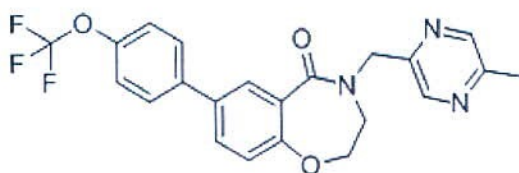
4-(2-morfolinetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-188)



[00482] El Compuesto II-188 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 437,1.

Ejemplo 65

4-((5-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-172)

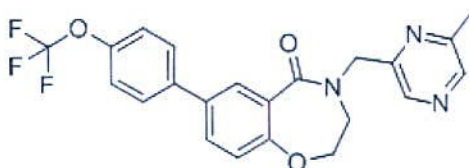


[00483] El Compuesto II-172 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 430,1.

¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,50 (m, 2H); 7,94 (s, 1H); 7,78 (m, 3H); 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,86 (s, 2H); 4,38 (m, 2H); 3,71 (m, 2H); 2,48 (s, 3H), ¹⁹F NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ -57,26 (s, 3F).

Ejemplo 66

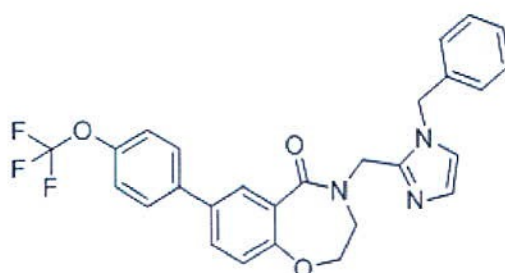
4-((6-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-175)



[00484] El **Compuesto II-175** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa $(M+H)^+$ 430,1 ^1H NMR (400 MHz; CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,73 (m, 3H); 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 4,95 (s, 2H); 4,46 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,30 (s, 3H), ^{19}F NMR (400 MHz; CD_3OD) δ -56,96 (s, 3F).

Ejemplo 67

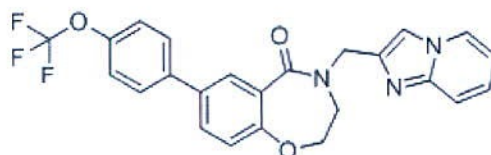
4-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-187)



[00485] El **Compuesto II-187** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa $(M+H)^+$ 494,1, ^1H NMR (400 MHz; dmsO-d_6) δ 7,00 – 8,00 (m, 12H); 5,32 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,26 (m, 2H); 3,49 (m, 2H), ^{19}F NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ -57,25 (s, 3F).

Ejemplo 68

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



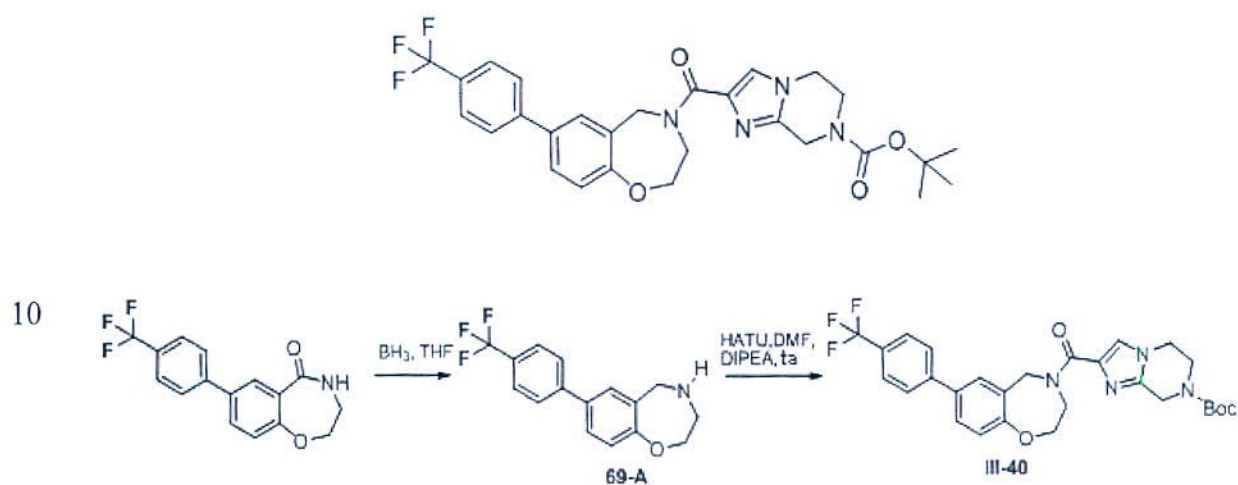
[00486] El **Compuesto II-189** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa $(M+H)^+$ 454,1, ^1H NMR (400 MHz; dmsO-d_6) δ 6,80 – 8,50 (m, 12H); 5,36 (s, 2H); 4,82 (m, 2H); 4,24

(m, 2H), ^{19}F NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ -57,38 (s, 3F).

Ejemplo 69

2-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (Compuesto III-40)

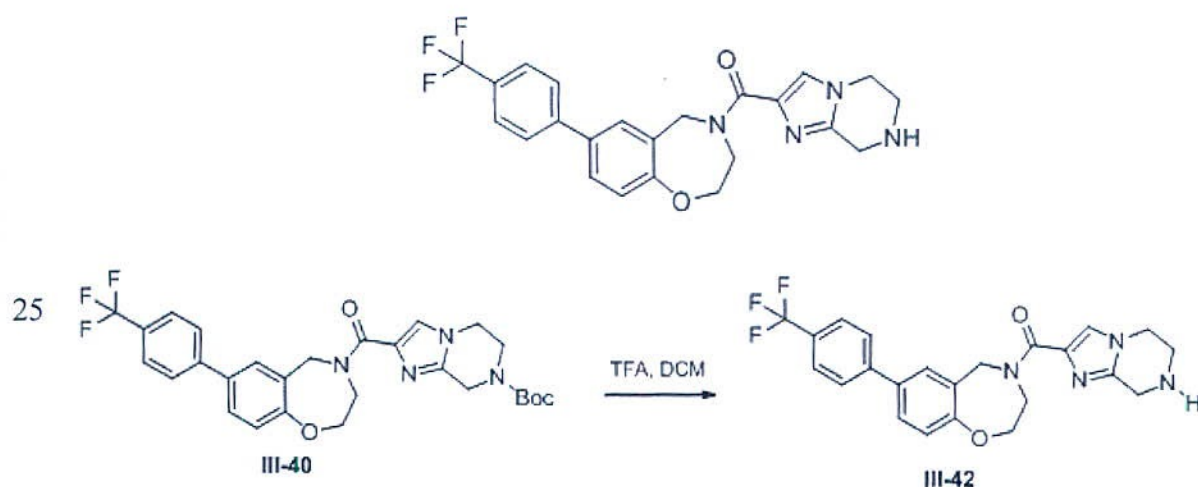
5



[00487] Se realizó la descarboxilación de la amida usando BH_3 1M en THF durante
 15 1-5 días siguiendo el procedimiento estándar para producir la amina 69-A. A esto siguió
 una reacción de condensación catalizada con HATU estándar para producir el **Compuesto**
III-40. Masa $(\text{M}+\text{H})^+$ 543,2.

Ejemplo 70

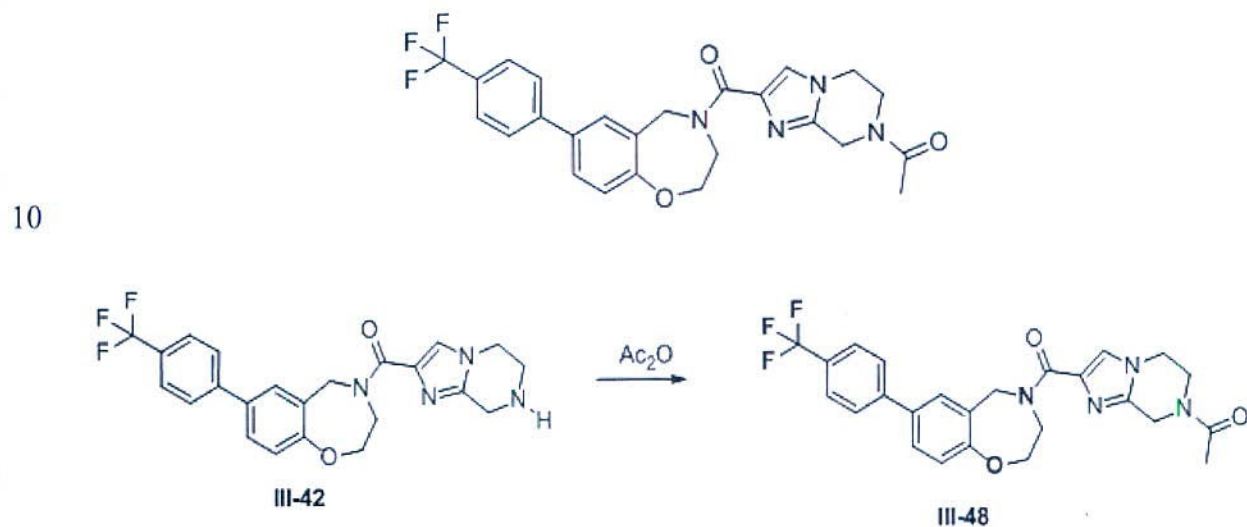
(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-
 20 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-42)



[00488] El **Compuesto III-40** se desprotegió usando TFA en diclorometano en un procedimiento estándar para dar el **Compuesto III-42**. Masa (M+H)⁺ 443,1.

Ejemplo 71

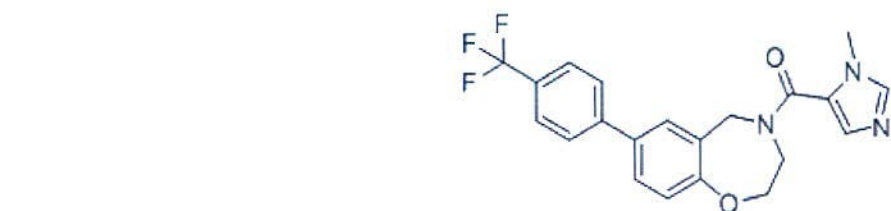
5 **1-(2-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona (Compuesto III-48)**



[00489] La acilación estándar usando anhídrido acético a temperatura ambiente del **Compuesto III-42** proporcionó el **Compuesto III-48**. Masa (M+H)⁺ 485,1.

Ejemplo 72

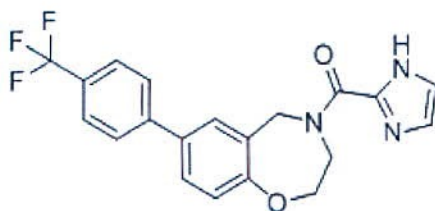
20 **(1-metil-1H-imidazol-5-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-32)**



[00490] El **Compuesto III-32** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 402,1.

Ejemplo 73

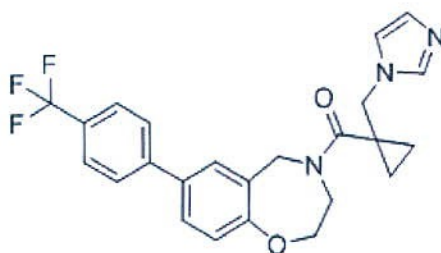
(1H-imidazol-2-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobencof[1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-33)



[00491] El **Compuesto III-33** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 388,1.

Ejemplo 74

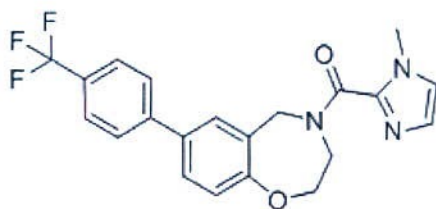
(1-((1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropil)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobencof[1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-34)



[00492] El **Compuesto III-34** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 442,1.

Ejemplo 75

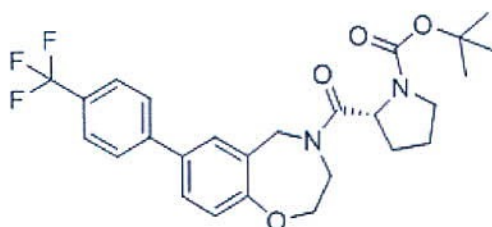
(1-metil-1H-imidazol-2-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobencof[1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-37)



[00493] El **Compuesto III-37** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 402,1.

Ejemplo 76

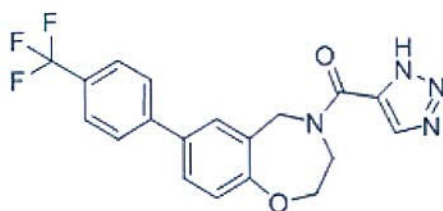
2-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (**Compuesto III-52**)



[00494] El **Compuesto III-52** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 491,2.

Ejemplo 77

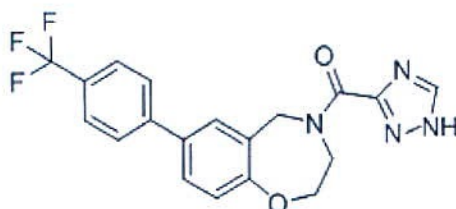
(1H-1,2,3-triazol-5-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (**Compuesto III-49**)



[00495] El **Compuesto III-49** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 389,1.

Ejemplo 78

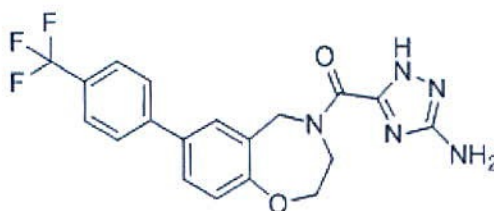
(1H-1,2,4-triazol-3-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (**Compuesto III-50**)



[00496] El **Compuesto III-50** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 389,1.

Ejemplo 79

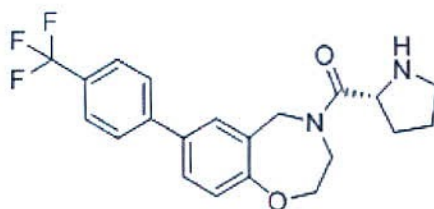
(3-amino-1H-1,2,4-triazol-5-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (**Compuesto III-51**)



[00497] El **Compuesto III-51** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 404,1.

Ejemplo 80

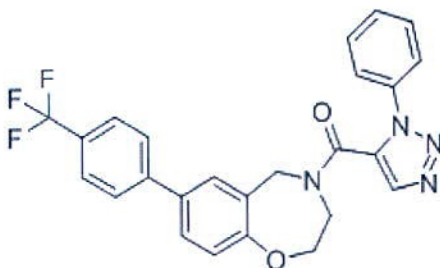
(R)-pirrolidin-2-il(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (**Compuesto III-53**)



[00498] El **Compuesto III-53** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 391,1.

Ejemplo 81

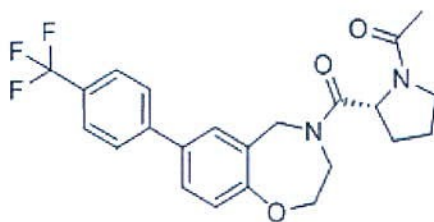
5 (1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (**Compuesto III-54**)



[00499] El **Compuesto III-54** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 82

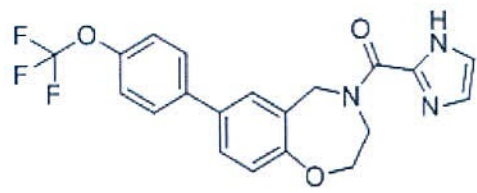
15 (R)-1-(2-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)pirrolidin-1-il)etanona (**Compuesto III-55**)



[00500] El **Compuesto III-55** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 433,1.

25 **Ejemplo 83**

(1H-imidazol-2-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (**Compuesto III-56**)

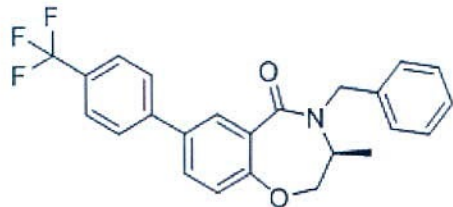


5 [00501] El **Compuesto III-56** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 404,1.

Ejemplo 84

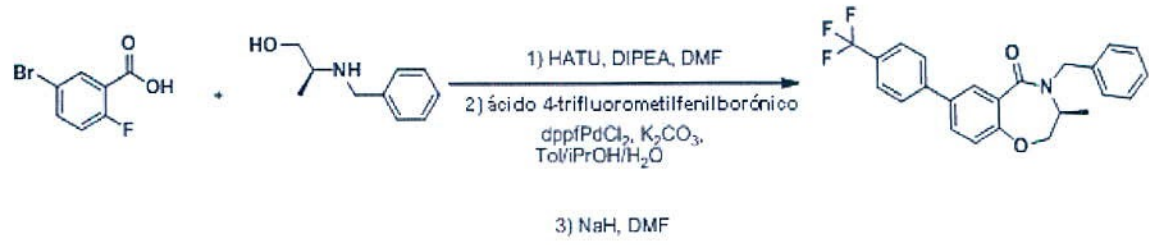
(S)-4-bencil-3-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-132)

10

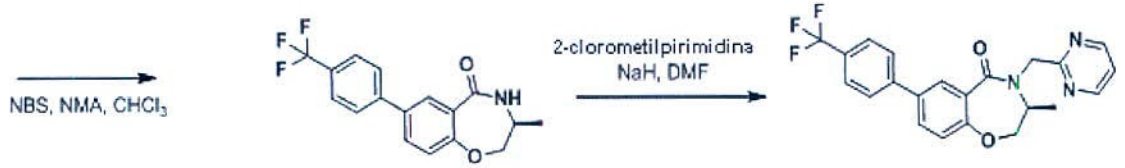


15

20



25



[00502] Una solución de ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (1 mmol), (S)-valinol de

bencilo (1 mmol), HATU (1 mmol) y diisopropiletilamina (3 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución 1:1 de HCl 1M y salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se recuperó en una mezcla de tolueno, isopropanol y agua (1mL de cada uno) y se agregó a un matraz que contenía ácido 4-trifluorometilfenil borónico (3 mmol), K₂CO₃ (3 mmol) y dppfPdCl₂ (40 mg) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 h. La capa orgánica se separó y se concentró antes de ser purificada por cromatografía flash (rf = 0,28 en 2:1 hexanos/acetato de etilo) para dar un aceite viscoso. El producto se disolvió en DMF (5 mL) y se agregó hidruro de sodio (5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 40 minutos y se vertió en una solución 1:1 de HCl 1M y salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera, se secó y se concentró antes de ser purificada por cromatografía flash (rf = 0,59 en 2:1 hexanos/acetato de etilo) para dar (S)-4-bencil-3-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona como un aceite.

[00503] A una solución del producto anterior en cloroformo se agregó NBS (2,5 equiv) y N-metilacetamida (10 mol%). La reacción se agitó por 18 horas a temperatura antes de ser concentrada bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se agregó solución de NaOH 1M (10 mL). La mezcla se agitó vigorosamente por 5 minutos y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. La cromatografía flash (rf = 0,10 in 2:1 hexanos/acetato de etilo) dio el producto bencilado.

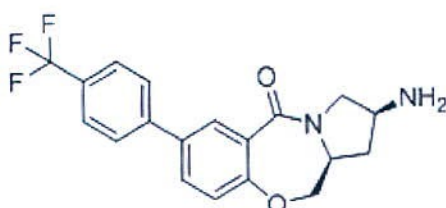
[00504] A una solución del producto anterior (20 mg) y sal de HCl de 2-clorometilpirimidina (30 mg) en DMF se agregó hidruro de sodio (40 mg) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se paró mediante enfriamiento rápido con HCl 1M y purificó por HPLC preparativa para dar sal TFA de (S)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona como un polvo blanco.

[00505]

Ejemplo 85

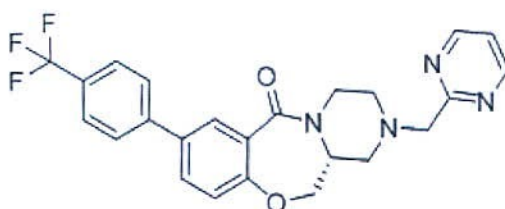
(2S,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (Compuesto II-51)



[00506] El Compuesto II-51 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2 \times TFA$. 363,1 (M+1), 1H NMR (DMSO) δ 8,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (br, 3H), 7,85 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,83 (br, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), ^{19}F NMR (DMSO) δ -61,4 (s, 3F).

Ejemplo 86

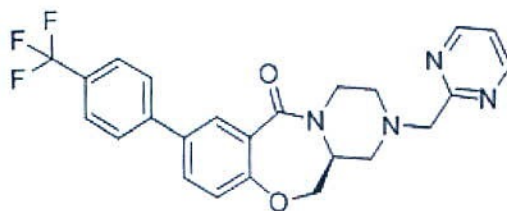
(R)-2-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (Compuesto II-8)



[00507] El Compuesto II-8 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2 \times 2-TFA$. 455,1 (M+1).

Ejemplo 87

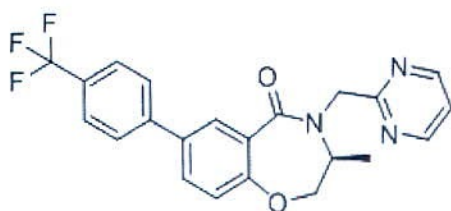
(S)-2-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (Compuesto II-9)



5 [00508] El **Compuesto II-9** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2 \times 2\text{-TFA}$. 455,1 (M+1).

Ejemplo 88

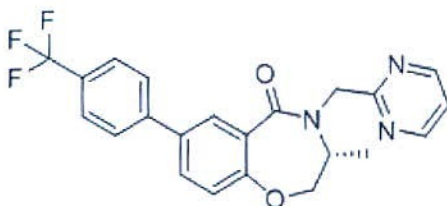
(S)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-
10 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-12)



15 [00509] El **Compuesto II-12** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{18}F_3N_3O_2 \times \text{TFA}$. 414,1 (M+1), $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 5H), 7,40 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (J = 17,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H), $^{19}\text{F NMR}$ (DMSO) δ -61,37 (s, 3F).

Ejemplo 89

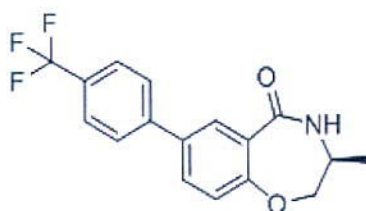
(R)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-
25 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-13)



[00510] El **Compuesto II-13** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{18}F_3N_3O_2 \times TFA$, 414,1 (M+1), 1H NMR (DMSO) δ 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 5H), 7,40 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (J = 17,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H), ^{19}F NMR (DMSO) δ -61,37 (s, 3F).

Ejemplo 90

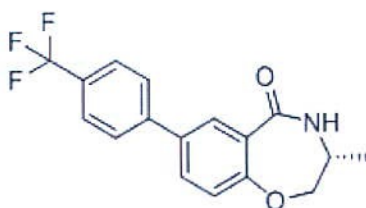
(S)-3-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto II-18)



[00511] El **Compuesto II-18** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{17}H_{14}F_3NO_2$. 322,1 (M+1), 1H NMR (DMSO) δ 8,41 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 (m, 2 H), 3,68 (br, 1H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 91

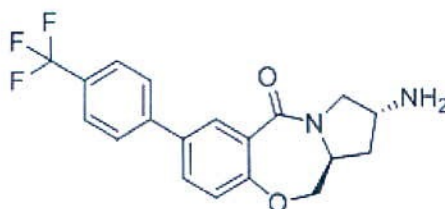
(R)-3-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto II-19)



[00512] El **Compuesto II-19** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{17}H_{14}F_3NO_2$. 322,1 (M+1), 1H NMR (DMSO) δ 8,41 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 (m, 2 H), 3,68 (br, 1H), 1,15 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 92

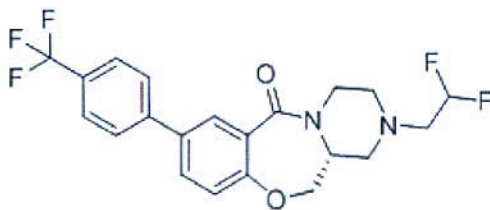
(2R,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (**Compuesto II-21**)



[00513] El **Compuesto II-21** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2 \times TFA$. 363,1 (M+1).

Ejemplo 93

(R)-2-(2,2-difluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (**Compuesto II-22**)

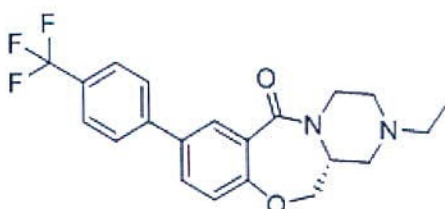


[00514] El **Compuesto II-22** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{21}H_{19}F_5N_2O_2 \times TFA$.

427,1 (M+1), ^1H NMR (DMSO) δ 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 (m, 5H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,22 (tm, $J = 55,6$ Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,97 (br, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,90-2,60 (m, 6H), ^{19}F NMR (DMSO) δ -61,4 (s, 3F), -119,4 (dt, 55,6, 16,2 Hz, 2F).

Ejemplo 94

- 5 **(R)-2-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (Compuesto II-23)**

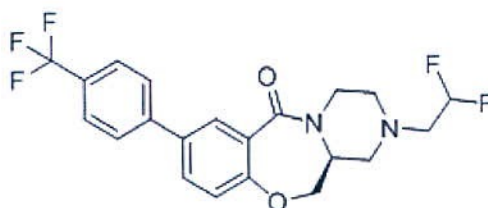


10

[00515] El **Compuesto II-23** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{TFA}$. 391,1 (M+1).

Ejemplo 95

- 15 **(S)-2-(2,2-difluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (Compuesto II-24)**



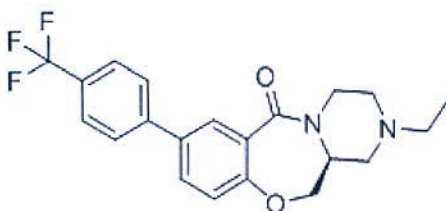
20

[00516] El **Compuesto II-24** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{TFA}$. 427,1 (M+1), ^1H NMR (DMSO) δ 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 (m, 5H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,22 (tm, $J = 55,6$ Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,97 (br, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,90-2,60 (m, 6H), ^{19}F NMR (DMSO) δ -61,4 (s, 3F), -119,4 (dt, 55,6, 16,2 Hz, 2F).

25

Ejemplo 96

- (S)-2-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-**

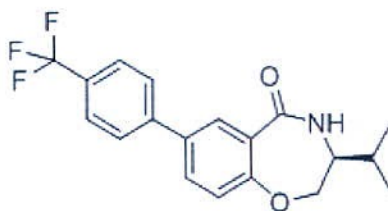
c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (Compuesto II-25)

5

[00517] El **Compuesto II-25** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{21}H_{21}F_3N_2O_2 \times TFA$. 391,1 (M+1).

Ejemplo 97

10 **(S)-3-isopropil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobencof][1,4]oxazepin-5(2H)-ona**
(Compuesto II-77)



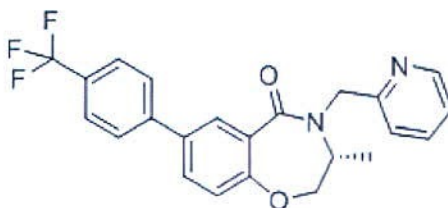
15

[00518] El **Compuesto II-77** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{19}H_{18}F_3NO_2$. 350,1 (M+1).

20

Ejemplo 98

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

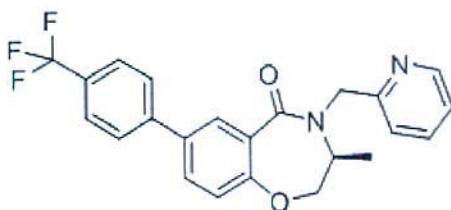


25

[00519] El **Compuesto II-80** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{23}H_{19}F_3N_2O_2 \times TFA$. 413,1 (M+1).

Ejemplo 99

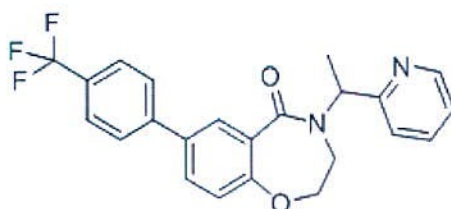
(S)-3-metil-4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-81**)



[00520] El **Compuesto II-81** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{23}H_{19}F_3N_2O_2 \times TFA$. 413,1 (M+1).

Ejemplo 100

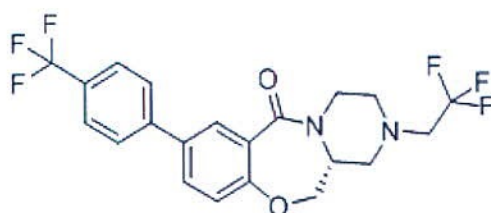
4-(1-(piridin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-82**)



[00521] El **Compuesto II-82** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{18}F_3N_3O_2 \times TFA$. 414,1 (M+1)

Ejemplo 101

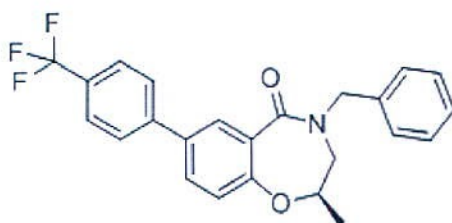
(R)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (Compuesto II-83)



[00522] El Compuesto II-83 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{21}H_{18}F_6N_2O_2 \times TFA$. 445,1 (M+1)

Ejemplo 102

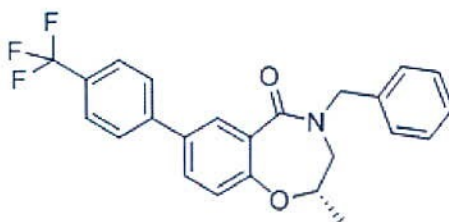
(R)-4-bencil-2-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-85)



[00523] El Compuesto II-85 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{24}H_{20}F_3NO_2$. 412,1 (M+1).

Ejemplo 103

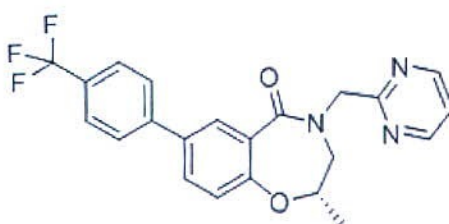
(S)-4-bencil-2-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-86)



[00524] El **Compuesto II-86** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{24}H_{20}F_3NO_2$. 412,1 (M+1).

Ejemplo 104

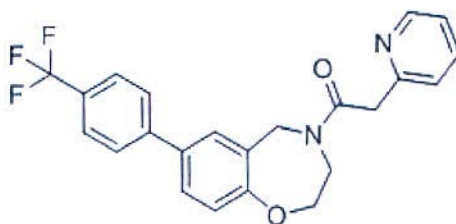
(S)-2-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-101)



[00525] El **Compuesto II-101** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{18}F_3N_3O_2$. 414,1 (M+1)

Ejemplo 105

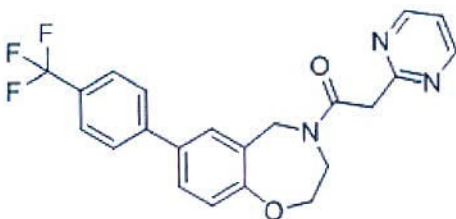
2-(piridin-2-il)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etanona (Compuesto III-29)



[00526] El **Compuesto III-29** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{23}H_{19}F_3N_2O_2$. 413,1 (M+1).

Ejemplo 106

2-(pirimidin-2-il)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-



4(5H-il)etanona (Compuesto III-30)

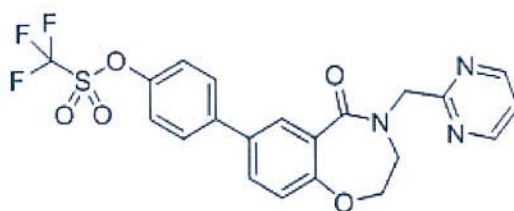
5

[00527] El **Compuesto III-30** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{18}F_3N_3O_2$. 414,1
10 (M+1).

Ejemplo 107

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

15

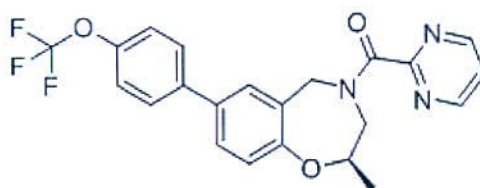


[00528] El **Compuesto II-171** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S$. 480,1
20 (M+1).

Ejemplo 108

(R)-(2-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)(pirimidin-2-il)metanona (Compuesto III-38)

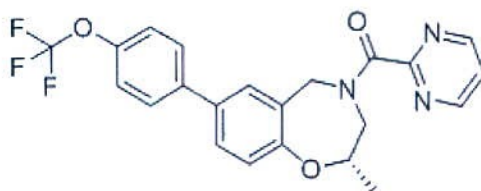
25



[00529] El **Compuesto III-38** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{18}F_3N_3O_3$. 430,1 (M+1).

Ejemplo 109

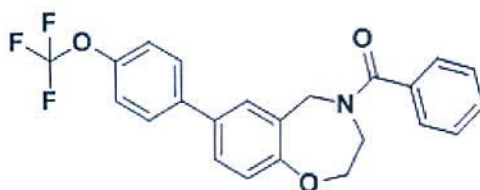
(S)-(2-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)(pirimidin-2-il)metanona (**Compuesto III-39**)



[00530] El **Compuesto III-39** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $C_{22}H_{18}F_3N_3O_3$. 430,1 (M+1).

Ejemplo 110

Fenil(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (**Compuesto III-4**)

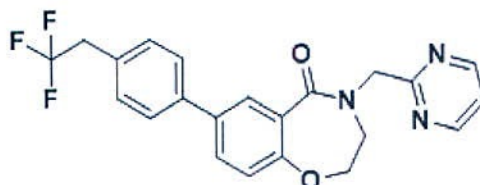


[00531] El **Compuesto III-4** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{23}H_{18}F_3NO_3$ como $(M+H)^+$ 414,1.

Ejemplo 111

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

5

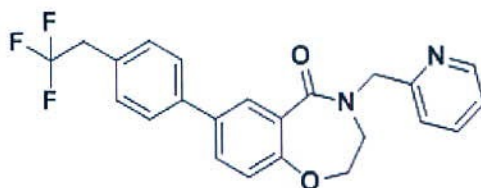


[00532] El **Compuesto II-150** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en
10 el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado
para $C_{23}H_{18}F_3NO_3$ como $(M+H)^+$ 414,2.

Ejemplo 112

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

15

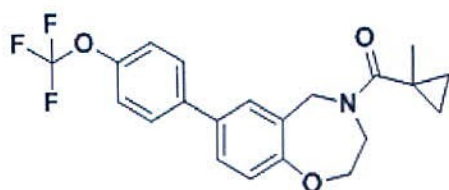


[00533] El **Compuesto II-151** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en
20 el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado
para $C_{23}H_{19}F_3N_2O_2$ como $(M+H)^+$ 413,2 1H NMR (400MHz, $dmsd-d_6$): δ : 8,54 (d, $J=5,6$
Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H); 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42-7,28 (m,
4H); 7,14 (d, $J= 8,4$ Hz, 1H); 4,86 (s, 2H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,72-3,64 (m, 4H).

Ejemplo 113

(1-metilciclopropil)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
4(5H)-il)metanona (Compuesto III-10)

25

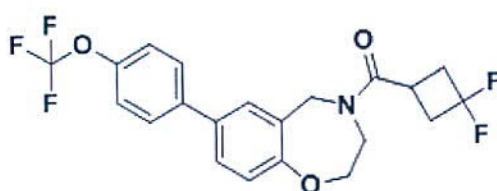


5

[00534] El **Compuesto III-10** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{21}H_{20}F_3NO_3$ como $(M+H)^+$ 392,0.

Ejemplo 114

10 (3,3-difluorociclobutil)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-11)



15

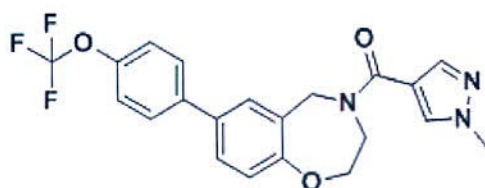
[00535] El **Compuesto III-11** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{21}H_{18}F_5NO_3$ como $(M+H)^+$ 428,1.

20

Ejemplo 115

(1-metil-1H-pirazol-4-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-12)

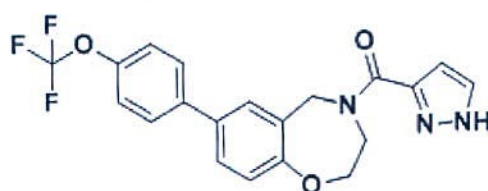
25



[00536] El **Compuesto III-12** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{21}H_{18}F_3N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 418,1, 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,03 (s, 1H), 7,73-7,41 (m, 7H); 7,03 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,26 (m, 2H); 4,00 (m, 2H); 383 (s, 3H).

Ejemplo 116

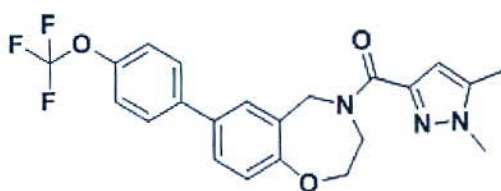
(1H-pirazol-3-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobencof[1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (**Compuesto III-15**)



[00537] El **Compuesto III-15** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{20}H_{16}F_3N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 404,1.

Ejemplo 117

(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobencof[1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (**Compuesto III-58**)

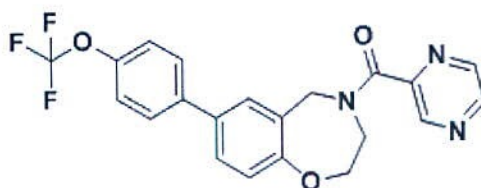


[00538] El **Compuesto III-58** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en

el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{22}H_{20}F_3N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 432.1

Ejemplo 118

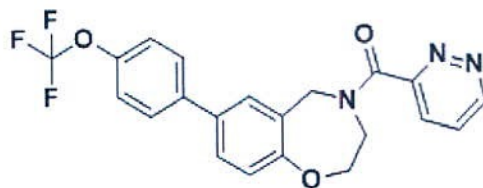
Pirazin-2-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-23)



10 **[00539]** El **Compuesto III-23** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 416.1.

Ejemplo 119

15 **Piridazin-3-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-24)**

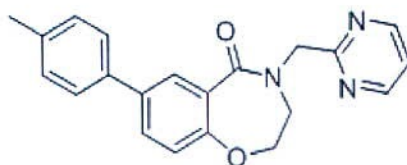


20 **[00540]** El **Compuesto III-24** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{16}H_{14}F_3NO_2$ como $(M+H)^+$ 310.1. MS encontrado para $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 416.1.

Ejemplo 120

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

(Compuesto II-87)

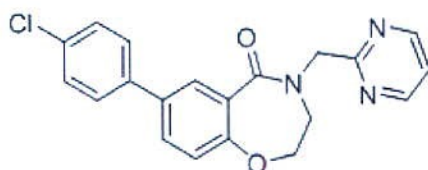


[00541] El **Compuesto II-87** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{21}H_{19}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 346,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,77 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=2,4$, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 121

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

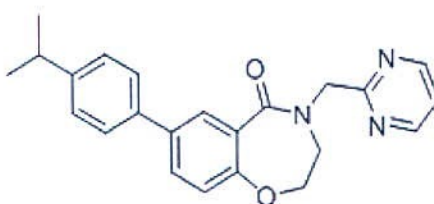
(Compuesto II-88)



[00542] El **Compuesto II-88** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{20}H_{16}N_3O_2Cl$ como $(M+H)^+$ 366,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,77 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=2,4$, 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,51-4,49 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 2H).

Ejemplo 122

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

(Compuesto II-89)

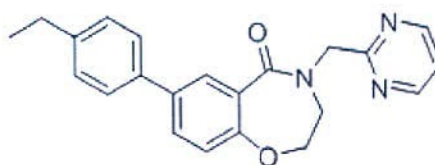
5

[00543] El **Compuesto II-89** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{23}H_{23}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 374,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,77 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=2,4$, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,91 (m, 1H); 1,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H).

10

Ejemplo 123

7-(4-etilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

(Compuesto II-91)

15

[00544] El **Compuesto II-91** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{22}H_{21}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 360,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,77 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=2,4$, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

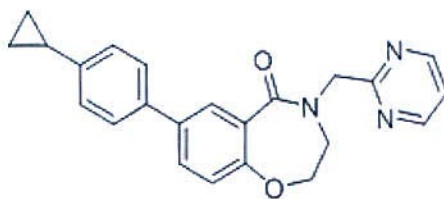
20

Ejemplo 124

7-(4-ciclopropilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

(Compuesto II-92)

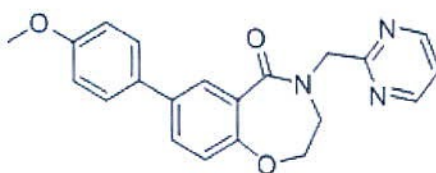
25



- 5 [00545] El **Compuesto II-92** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{22}H_{21}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 372,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,77 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=2,4$, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H); 0,97-0,93 (m, 2H); 0,70-0,66 (m, 2H).

Ejemplo 125

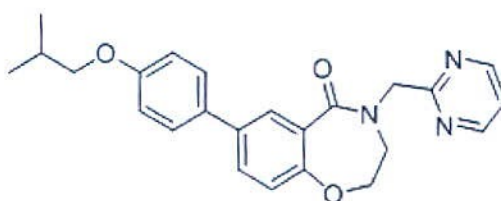
7-(4-metoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto II-94)



- 15 [00546] El **Compuesto II-94** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{21}H_{19}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 362,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,78 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=2,4$, 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,48-4,45 (m, 2H), 3,76 (s, 3H); 3,74-3,72 (m, 2H).

Ejemplo 126

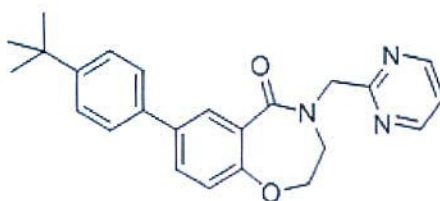
25 7-(4-isobutoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto II-97)



[00547] El **Compuesto II-97** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{24}H_{25}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 404,1, 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,78 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=2,4$, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 4H); 2,03-1,97 (m, 1H); 0,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Ejemplo 127

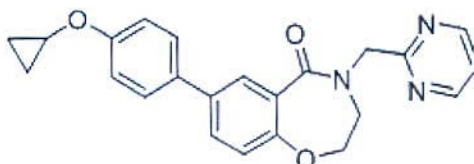
7-(4-terc-butilfenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-98)



[00548] El **Compuesto II-98** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{24}H_{25}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 404,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,78 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=2,4$, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J=8,0$ Hz, 2H); 7,41 (t, $J=5,2$ Hz, 1H); 7,11(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,50-4,47 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 4H); 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 128

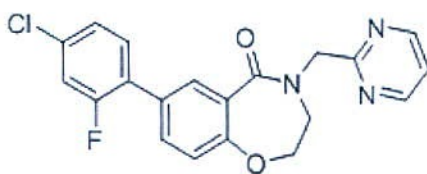
7-(4-ciclopropoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-102)



[00549] El **Compuesto II-102** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{23}H_{21}N_3O_3$ como $(M+H)^+$ 388,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,78 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,11 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H); 3,84-3,74 (m, 2H); 0,80-0,75 (m, 2H); 0,67-0,65 (m, 2H).

Ejemplo 129

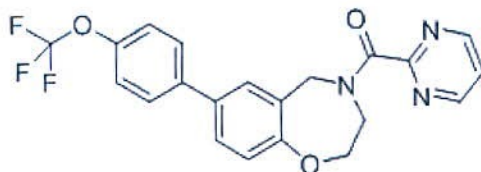
7-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-117)



[00550] El **Compuesto II-117** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{20}H_{15}N_3O_2FCl$ como $(M+H)^+$ 384,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,77 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H); 7,41-7,35 (m, 2H); 7,16 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,54-4,52 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 2H).

Ejemplo 130

pirimidin-2-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-1)



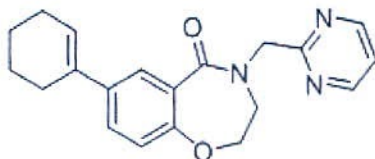
[00551] A una solución de 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (660 mgs, 2,0 mmol) en THF (6 mL), se agregó Borano 1,0 M en THF (6.0 mL, 6.0 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 16h, la mezcla se enfrió a TA y se agregó Metanol (22 mL) y 6.0M HCl (22 mL), y se agitó a TA durante 2h. Luego, la mezcla de reacción se concentró y los sólidos formados se filtraron y se lavaron con éter y se secaron para dar 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina como sal de HCl. El compuesto anterior (100 mgs, 0,29 mmol), ácido pirimidina-2-carboxílico (47 mgs, 0.38 mmol), HATU (143 mgs, 0,38 mmol), en DMF (1 mL) se agregó NMM (0,1 mL, 0,86 mmol) y se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃, salmuera y se secó (MgS(O)₄). La mezcla fue el filtrado, se concentró y se sometió a cromatografía (SiO₂, 50% EtOAc/DCM) para producir el compuesto del título.

[00552] MS encontrado para C₂₁H₁₆F₃N₃O₃ como (M+H)⁺ 415,9, ¹H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): mezcla de rotómeros (~2:1): ¹H-NMR (DMSO) del rotómero principal: δ 8,86 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 7,77 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,75 (m, 1H); 7,69-7,54 (m, 2H); 7,47-7,40 (m, 2H); 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,85 (s, 2H); 4,25-4,03 (m, 4H); 3,58-3,56 (m, 2H).

Ejemplo 131

20 7-ciclohexenil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto V-3)

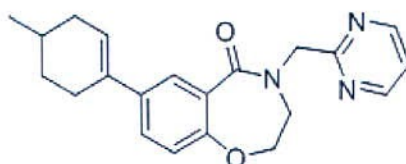
25



[00553] El **Compuesto V-3** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{20}H_{21}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 336,1.

Ejemplo 132

5 **7-(4-metilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto V-5)**

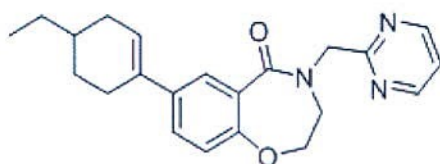


10 [00554] El **Compuesto V-5** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{21}H_{23}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 350,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,76 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=2,4$, 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H); 6,98 (d, $J=8,4$ Hz, 1H); 6,08 (m, 1H); 4,94 (s, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 2H); 2,36-2,23 (m, 4H);
15 1,81-1,66 (m, 5H); 1,31-1,26 (m, 1H).

Ejemplo 133

7-(4-etilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto V-6)

20

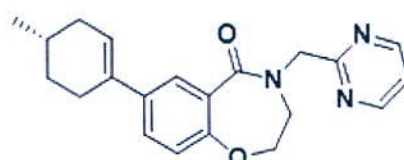
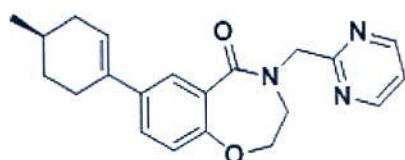
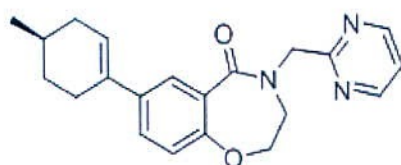


[00555] El **Compuesto V-6** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 364,1 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ : 8,77 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=2,4$, 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H); 6,98 (d, $J=8,4$ Hz, 1H); 6,08 (m, 1H); 4,94 (s, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 2H); 2,36-2,23 (m, 4H);
25 1,81-1,66 (m, 5H); 1,31-1,26 (m, 1H).

1H); 6,09 (m, 1H); 4,94 (s, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H); 2,36-2,25 (m, 3H);
1,84-1,77 (m, 2H); 1,32-1,26 (m, 4H); 0,91-0,88 (m, 3H).

Ejemplo 134

(R)-7-(4-metilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto V-8)

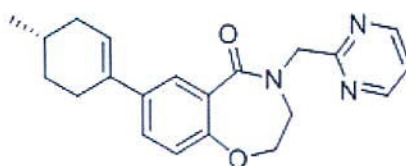


[00556] La 7-(4-metilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona racémica se separó usando HPLC quiral preparativa para dar enantiómeros puros del **Compuesto V-8** y **Compuesto V-9**.

[00557] Enantiómero R: MS encontrado para $C_{21}H_{23}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 350,1

Ejemplo 135

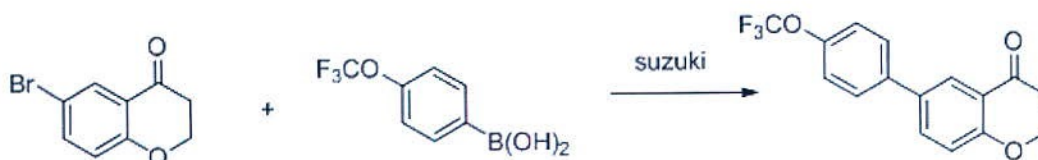
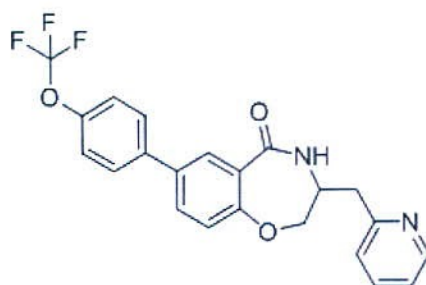
15 (S)-7-(4-metilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto V-9)



20 [00558] El **Compuesto V-9** se preparó de acuerdo con el Ejemplo anterior. Enantiómero S: MS encontrado para $C_{21}H_{23}N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 350,1

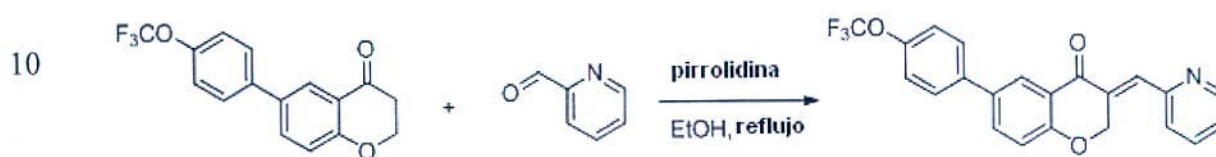
Ejemplo 136

3-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-142)

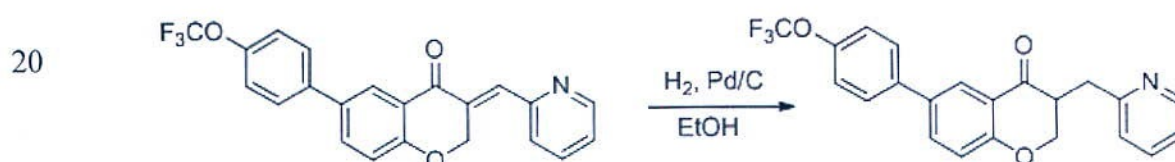


5

[00559] Síntesis de 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)croman-4-ona. Véase condiciones de reacción Suzuki previas. $m/z = 309,0$

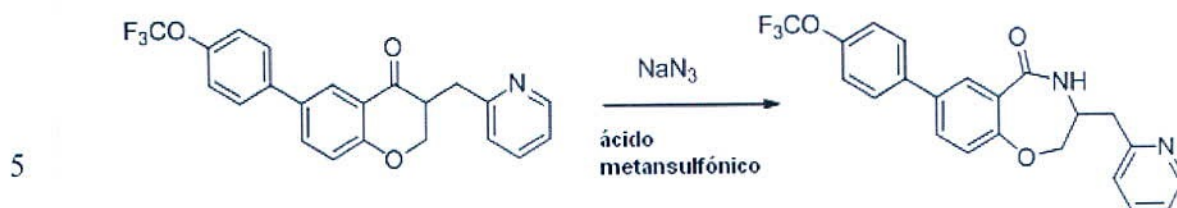


[00560] Síntesis de 3-(piridin-2-ilmetilene)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)croman-4-ona. Una solución de 400mg 6-(4-(trifluorometoxi)fenil)croman-4-ona (1,3 mmol, 1,0 eq),
15 150 μ L 2-piridina carboxaldehído (1,6 mmol, 1,2 eq) y 130 μ L pirrolidina (1,6 mmol, 1,2 eq) en 10 mL etanol se sometió a reflujo 3h. La reacción se concentró y se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con EA:Hex. Se recolectó 160 mg de un sólido amarillo.
 $m/z = 398,0$



[00561] Síntesis de 3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)croman-4-ona. Una solución de 150 mg 3-(piridin-2-ilmetileno)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)croman-4-ona
25 (0,38 mmol) en 20 mL EtOH con Pd/C catalítico se agitó bajo 1 atm de gas hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El filtrado se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con EA:Hex. Se recolectó 85 mg de un sólido

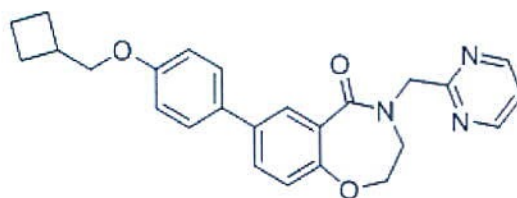
blanquecino. $m/z = 400$.



[00562] Síntesis de 3-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona. A una solución de 72 mg 3-(piridin-2-ilmetil)-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)croman-4-ona (0,18 mmol) en 1 mL ácido metilsulfónico, se
10 agregó 35 mg azida de sodio (0,54 mmol). Después de 1h, la reacción se diluyó con 5 mL agua y se neutralizó con adición de solución de NaOH 1N. El precipitado se filtró para producir 65 mg polvo blanquecino de producto. $m/z = 415,0$

Ejemplo 137

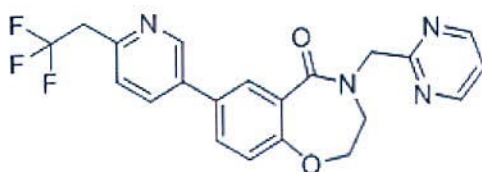
15 7-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-144)



20 [00563] El Compuesto II-144 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 2-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. El MS encontrado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 416,22 ^1H NMR (400MHz, $\text{dms}-d_6$): ^1H -NMR (DMSO) δ : 8,78 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 7,86 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,4-8,4\text{Hz}$, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,41 (t, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 4,97
25 (s, 2H), 4,48 (t, $J = 4,4\text{Hz}$, 2H), 3,97 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H), 3,74 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 4H).

Ejemplo 138

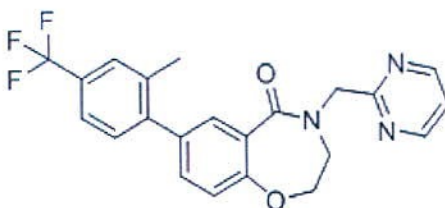
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(6-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-24)



[00564] El Compuesto VI-24 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)piridina.

Ejemplo 139

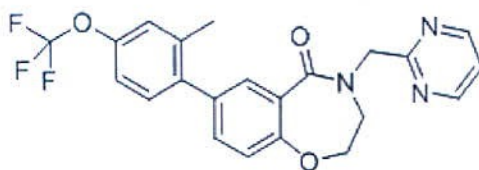
7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-145)



[00565] El Compuesto II-145 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando ácido 2-metil-4-(trifluorometil)fenilborónico. El MS encontrado para C₂₂H₁₈F₃N₃O₂ como (M+H)⁺ 414,32

Ejemplo 140

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

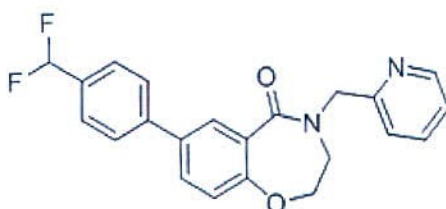


[00566] El Compuesto II-146 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando ácido 2-metil-4-(trifluorometoxi)fenilborónico. El MS encontrado para C₂₂H₁₈F₃N₃O₃ como (M+H)⁺ 430,19 ¹H NMR (400MHz, dms_o-d₆): ¹H-NMR (DMSO) δ: 8,77 (d, J= 5,2Hz,

2H), 7,64 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,48 (dd, $J=2,4-8,4\text{Hz}$, 1H), 7,40 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,31 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,23 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,11 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,52 (t, $J=4,4\text{Hz}$, 2H), 3,78 (t, $J=4,4\text{Hz}$, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 141

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



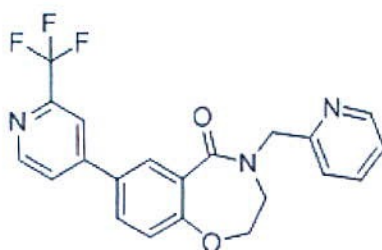
10

[00567] El **Compuesto II-157** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando ácido 4-(difluorometil)fenilborónico. El MS encontrado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 381,20 ^1H NMR (400MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$): ^1H -NMR (DMSO) δ : 8,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 4H), 7,65 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,16 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,08 (t, $J=55,6\text{Hz}$, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,71 (s, 2H).

15

Ejemplo 142

- 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-25)**



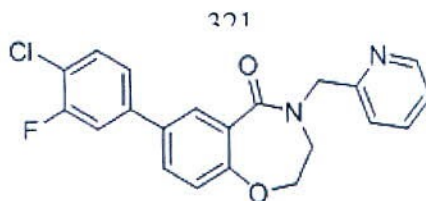
20

[00568] El **Compuesto VI-25** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina.

25

Ejemplo 143

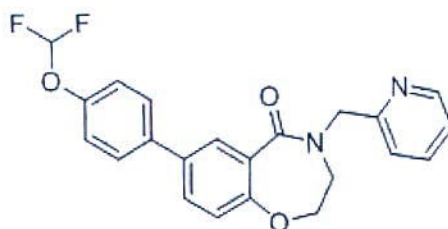
- 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-158)**



[00569] El **Compuesto II-158** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico. El MS encontrado para $C_{21}H_{16}ClFN_2O_2$ como $(M+H)^+$ 383,17 1H NMR (400MHz, *dms* o - d_6): 1H -NMR (DMSO) δ : 8,60 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=2,4-8,4$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=2,0-10,8$ Hz, 1H), 7,61-7,47 (m, 4H), 7,09 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,36 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J=4,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 144

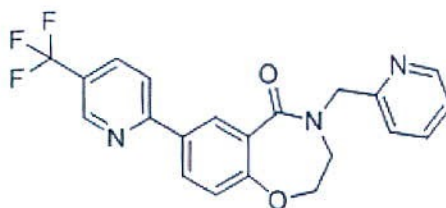
7-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-159**)



[00570] El **Compuesto II-159** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. El MS encontrado para $C_{22}H_{18}F_2N_2O_3$ como $(M+H)^+$ 397,22.

Ejemplo 145

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto VI-26**)

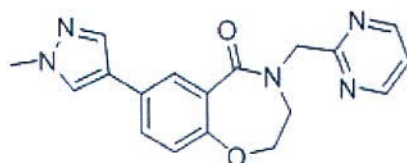


[00571] El **Compuesto VI-26** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 2-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina. El MS encontrado para $C_{21}H_{16}F_3N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 400,21.

Ejemplo 146

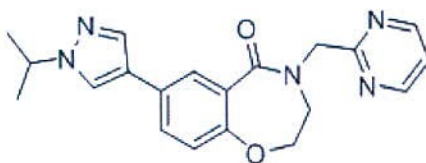
7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-27)



[00572] El Compuesto VI-27 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

Ejemplo 147

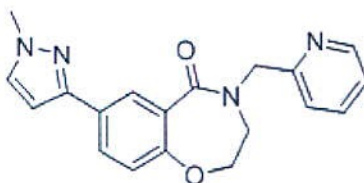
7-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-28)



[00573] El Compuesto VI-28 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

Ejemplo 148

7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-29)

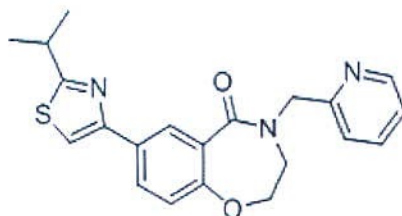


[00574] El Compuesto VI-29 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 1-

metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

Ejemplo 149

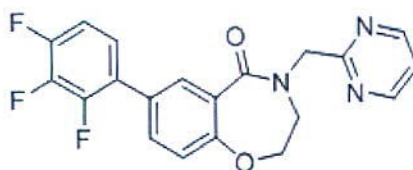
7-(2-isopropiltiazol-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-30)



[00575] El Compuesto VI-30 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 2-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)thiazol. El MS encontrado para $C_{21}H_{21}N_3O_2S$ como $(M+H)^+$ 380,20 1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): 1H -NMR (DMSO) δ : 8,53 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J=2,0-8,8$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,36 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 150

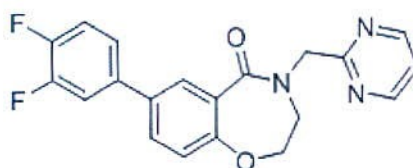
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-162)



[00576] El Compuesto II-162 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando ácido 2,3,4-trifluorofenilborónico. El MS encontrado para $C_{20}H_{14}F_3N_3O_2$ como $(M+H)^+$ 386,14.

Ejemplo 151

7-(3,4-difluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-163)

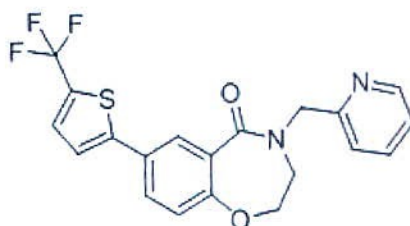


[00577] El **Compuesto II-163** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando ácido
 5 3,4-difluorofenilborónico. El MS encontrado para $C_{20}H_{15}F_2N_3O_2$ como $(M+H)^+$
 368,15.

Ejemplo 152

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
 5(2H)-ona (**Compuesto VI-31**)

10

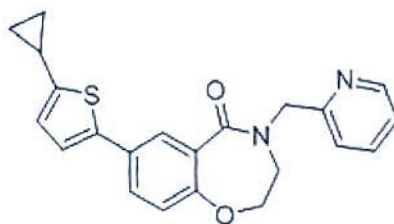


[00578] El **Compuesto VI-31** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 29 usando 2-
 15 bromo-5-(trifluorometil)tiofeno. El MS encontrado para $C_{20}H_{15}F_3N_2O_2S$ como $(M+H)^+$
 405,16 1H NMR (400MHz, $dmsd_6$): 1H -NMR (DMSO) δ : 8,53 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,02
 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,87-7,71 (m, 3H), 7,59 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,13 (d, $J=$
 8,4Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,40 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J=4,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 153

7-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
 5(2H)-ona (**Compuesto VI-32**)

20



25

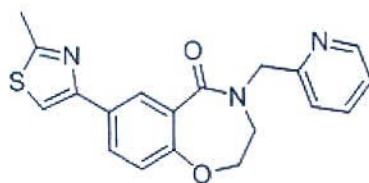
[00579] El **Compuesto VI-32** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 29 usando 2-
 bromo-5-ciclopropiltiofeno. El MS encontrado para $C_{22}H_{20}N_2O_2S$ como $(M+H)^+$

377,18 ^1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): ^1H -NMR (DMSO) δ : 8,53 (d, J = 4,8Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,68 (dd, J =2,4-8,0Hz, 1H), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,6Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,34 (t, J =5,2Hz, 2H), 3,66 (t, J =5,2Hz, 2H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,02-0,97 (m, 2H), 0,71-0,67 (m, 2H).

5

Ejemplo 154

7-(2-metiltiazol-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto VI-33)

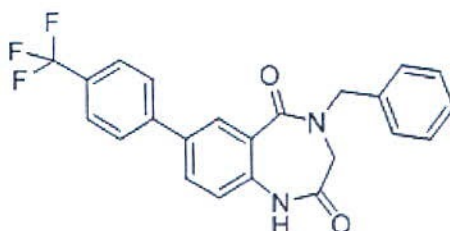


10

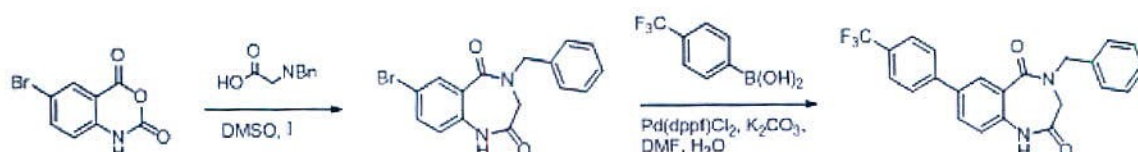
[00580] El Compuesto VI-33 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 29 usando 4-bromo-2-metiltiazol.

Ejemplo 155

4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona
(Compuesto X-8)



20



25

[00581] Una mezcla de anhídrido 5-bromoisatoico (1g, 4,13mmol), N-bencilglicina (0,628g, 4,13mmol) y DMSO (3mL) se calentó en el microondas a 200°C durante una hora. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua y El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, dando 4-bencil-7-bromo-3,4-dihidro-1H-

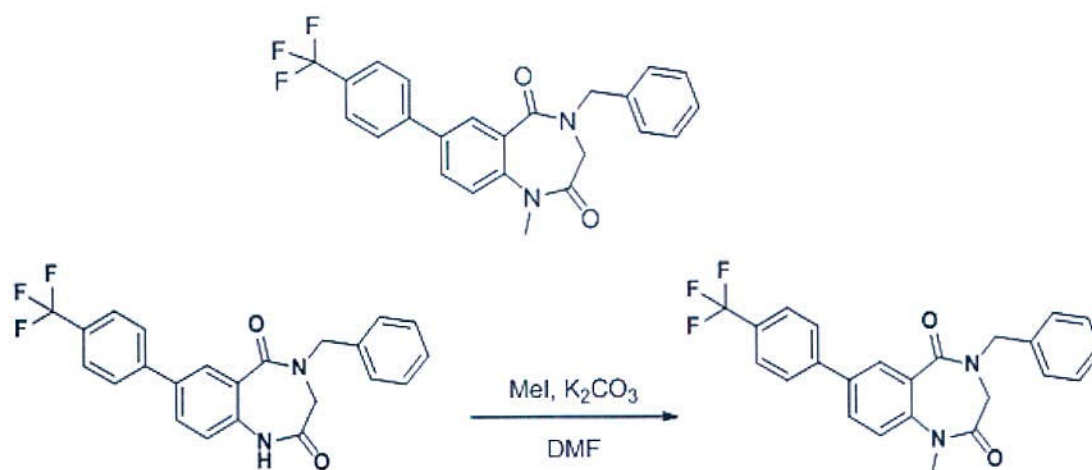
benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (1.4g, 98%) como un polvo blanquecino.

[00582] Se combinó 4-Bencil-7-bromo-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (1.4g, 4.05mmol) con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (0.77g, 4.05mmol), carbonato de potasio (1g) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (148 mg, 0.202 mmol) en 5mL de DMF. Se agregó agua (3mL) y la mezcla se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C durante tres horas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. La purificación por cromatografía en gel de sílice (20-100% acetato de etilo en hexano) seguido por la recristalización, dio 4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (1.25g, 75%) como un polvo blanco.

[00583] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 10.61 (s, 1H), 8.13 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 3H), 7.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.25 (m, 5H), 7.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), MS: 411 (MH^+).

Ejemplo 156

4-bencil-1-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (Compuesto X-11)



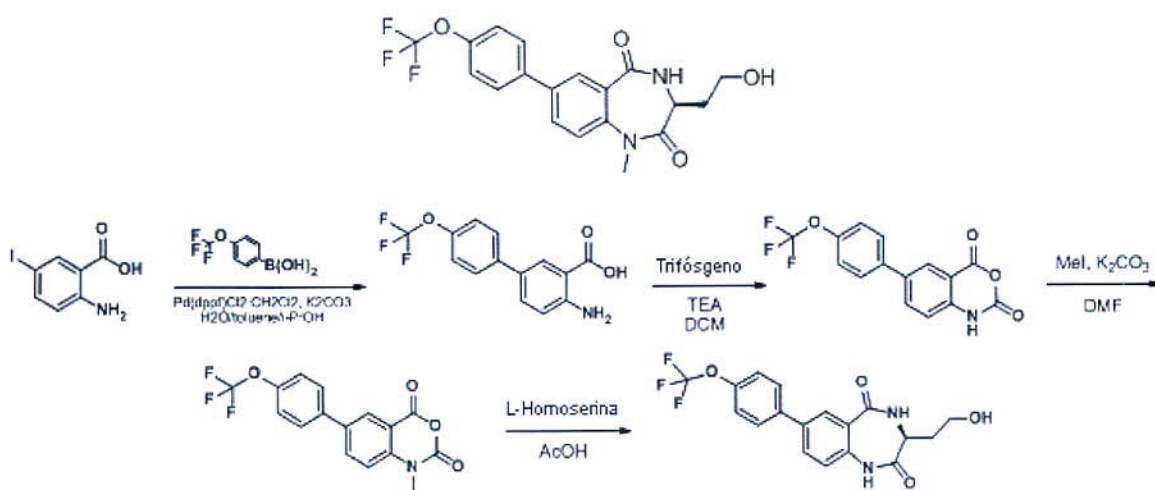
[00584] Se colocaron 4-Bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-

benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (9,80 mg, 0,024 mmol) y K_2CO_3 (10 mg, 0,072 mmol, 3,0 equiv.) en un vial de proceso Smith de 0,5-2 mL bajo una atmósfera de nitrógeno. Al vial se agregaron DMF (0,5 mL) y yodometano (2,25 μ L, 0,036 mmol, $d = 2,28 \text{ g/cm}^3$, 1,5 equiv) a temperatura ambiente. Después del calentamiento, se agitó, a 60°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. La mezcla cruda resultante se diluyó con acetonitrilo (1 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se inyectó en una HPLC preparativa para dar el producto deseado (4-bencil-1-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona, 1,8 mg) como una película amarilla.

[00585] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CD_3CN) δ 8,16 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$), 7,93 (dd, 1H, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2 Hz), 7,92 (d, 2H, $J = 7,8 \text{ Hz}$), 7,82 (d, 2H, $J = 7,8 \text{ Hz}$), 7,47 (d, 1H, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 4,98 (d, 1H, $J = 15 \text{ Hz}$), 4,73 (d, 1H, $J = 15 \text{ Hz}$), 4,10 (d, 1H, $J = 15 \text{ Hz}$), 3,70 (d, 1H, $J = 15 \text{ Hz}$), 3,37 (s, 3H), $^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz; CD_3CN) δ -63,96 (s, 3F), LCMS (EI: 70 eV) 447,1 (M^{++}Na), 425,1 ($\text{M}^{++}1$).

Ejemplo 157

(S)-3-(2-hidroxietil)-1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (Compuesto X-1)



[00586] Se disolvieron ácido 2-Amino-5-yodobenzoico (1,327 g, 5,05 mmol), ácido 4-trifluorometoxiborónico (1,455 g, 7,07 mmol, 1,4 equiv.), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (183,0

mg, 0,252 mmol, 5 mol%) y K₂CO₃ (1,604 g, 11,61 mmol, 2,3 equiv.) en una mezcla de H₂O/tolueno/i-PrOH (2,5 mL: 5 mL: 2,5 mL) en un vial de proceso Smith de 10 mL equipado con una barra agitadora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. Después del desarrollo acuoso y remoción de solventes volátiles *in vacuo*, la mezcla se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice automatizada usando un Gradiente EtOAc/hexano como el eluyente. La purificación dio el producto deseado ácido (4-amino-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxílico, 462,0 mg) como un polvo incoloro.

[00587] A una suspensión de ácido 4-amino-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxílico (462,0 mg, 1,554 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) en un matraz de fondo redondo, se agregó trietilamina (210 µL, 1,492 mmol, d = 0,726 g/cm³, 0,96 equiv.). El matraz se cargó con nitrógeno, se enfrió a 0°C y se agregó una solución de trifósgeno (148,0 mg, 0,497 mmol, 0,32 equiv.) en 2 mL DCM, seguido por una solución de N,N-dimetil-4-aminopiridina (30 mg, 0,246 mmol, 25 mol%) en CH₂Cl₂ (2 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas, después la reacción se paró mediante enfriamiento rápido con una porción pequeña de HCl 1N. La mezcla de reacción con el precipitado resultante se filtró a través de un embudo de filtro desechable y se secó con aire para dar el producto deseado (6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona, 348.6 mg) como un sólido incoloro.

[00588] Se colocaron 6-(4-(Trifluorometoxi)fenil)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (348,6 mg, 1,077 mmol) y K₂CO₃ (228 mg, 2,153 mmol, 2 equiv.) en un vial de proceso Smith de 0,5-2 mL. Al vial se agregó DMF (3 mL) y yodometano (101 µL, d = 2,28, 1,615 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró a través de un embudo de filtro desechable. El filtrado obtenido se diluyó con agua para formar precipitados, los cuales se recolectaron en un embudo de filtro desechable y se dejaron secar con aire para dar el producto deseado (1-metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona, 357,2 mg) como un

sólido incoloro.

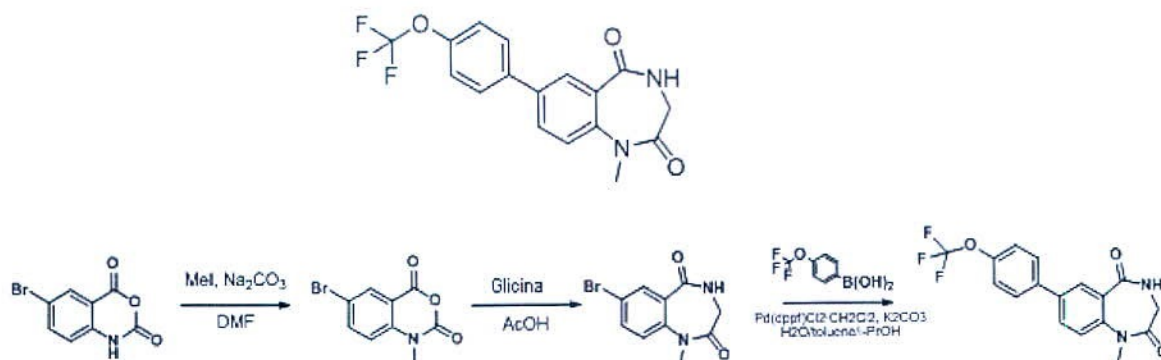
[00589] Se agregaron 1-Metil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (60 mg, 0,178 mmol) y L-homoserina (23,3 mg, 0,196 mmol, 1,1 equiv.) a un vial de proceso Smith de 0,5-2 mL magnéticamente agitado que contiene 0.75 mL ácido acético glacial. Luego, la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 130°C. Después se removi6 el exceso de ácido acético *in vacuo*, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa para dar el compuesto del título (7,6 mg) como una película amarilla clara después de la eliminación del solvente.

[00590] LCMS (EI: 70 eV) 459,1 (M++Na), 437,1 (M++1)

Ejemplo 158

1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona

(Compuesto X-2)



[00591] Se colocaron 6-Bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (5,0 g, 20,66 mmol), yodometano: (1,94 mL, d = 2,28, 4,4 g, 31,0 mmol, 1,5 equiv.) y Na₂CO₃ (4,38 g, 41,3 mmol, 2 equiv.) en un matraz de fondo redondo. Al matraz se agregó DMF (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró a través de un filtro de vidrio. El filtrado obtenido se diluyó con agua para formar precipitados. Los precipitados se disolvieron en EtOAc y la solución se secó sobre

MgS(O)₄. El solvente se removió bajo presión reducida. En este punto, ya que la conversión fue ~50%, se agregaron K₂CO₃ (14,3 g, 103,3 mmol, 5 equiv.) y yodometano (2,58 mL, d = 2,28, 41,3 mmol, 2,0 equiv.) a la solución del material crudo en DMF. La mezcla se calentó a 30°C de forma que se pudiera completar la reacción y después se filtró a través de un filtro de vidrio. El filtrado obtenido se diluyó con agua para formar precipitados. Los precipitados formados se filtraron a través de un filtro de vidrio para dar el producto deseado (6-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona). Éste se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

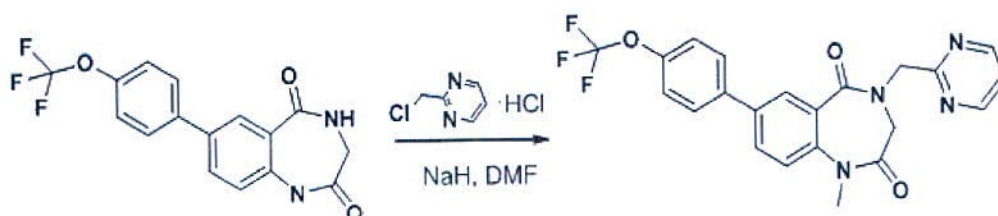
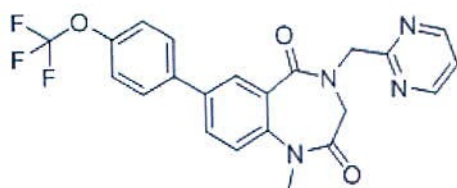
[00592] Se disolvieron 6-Bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (5,29 g, 20,66 mmol) y glicina (1,7 g, 22,73 mmol, 1,1 equiv.) en AcOH (100 mL) en un matraz de fondo redondo. La mezcla se calentó bajo condiciones de reflujo durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice automatizada usando Gradiente EtOAc/hexano como el eluyente. La purificación dio el producto deseado (7-bromo-1-metil-3,4 dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona, polvo incoloro, 446,7 mg).

[00593] Se disolvieron 7-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (446,7 mg, 1,661 mmol), ácido 4-trifluorometoxiborónico (445,0 mg, 2,159 mmol, 1,3 equiv.) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (120,0 mg, 0,166 mmol, 10 mol%) y K₂CO₃ (482,0 mg, 3,49 mmol, 2,1 equiv.) en una mezcla de H₂O/tolueno/i-PrOH (2,5 mL: 5 mL: 2,5 mL) en un matraz de fondo redondo de 10 mL bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 60°C durante 64 horas. La mezcla se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice automatizada usando Gradiente EtOAc/hexano como el eluyente. La evaporación del solvente *in vacuo* dio el compuesto del título (415,0 mg) como un polvo blanco.

[00594] LCMS (EI: 70 eV) 373.1 (M⁺⁺Na), 351.1 (M⁺⁺1)

Ejemplo 159

1-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (Compuesto X-3)

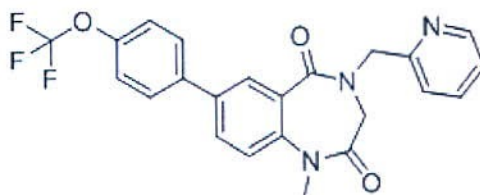


[00595] Se colocaron 1-Metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (22,9 mg, 0,065 mmol) y NaH (15,6 mg, 0,650 mmol, 10,0 equiv.) en un Vial de proceso Smith de 0,5-2 mL. Al vial se agregó DMF (0,5 mL) seguido por clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (53,9 mg, 0,327 mmol, 5 equiv.) agregado a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 50 min, la reacción se paró mediante enfriamiento rápido con AcOH. La mezcla resultante se filtró y se purificó por medio de HPLC de fase reversa preparativa para dar el compuesto del título (2,2 mg) como una película amarilla clara.

[00596] LCMS (EI: 70 eV) 443,1 (M++1)

Ejemplo 160

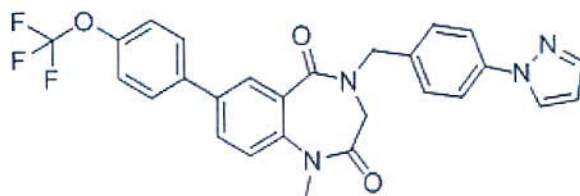
1-metil-4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (Compuesto X-4)



[00597] El **Compuesto X-4** se preparó de acuerdo con el ejemplo anterior usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 161

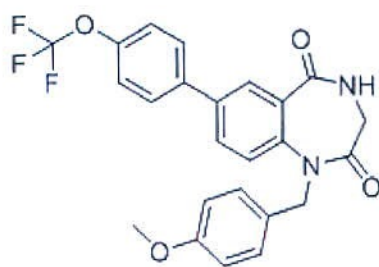
5 4-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (Compuesto X-6)



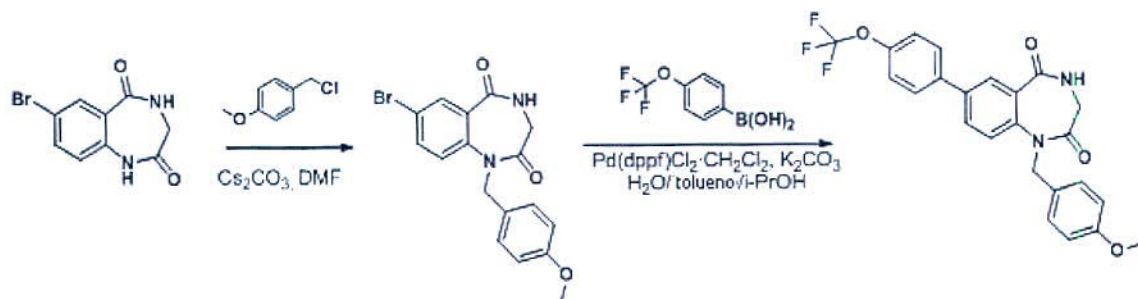
10 [00598] El Compuesto X-6 se preparó de acuerdo con el ejemplo anterior usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 162

15 1-(4-metoxibencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (Compuesto X-5)



25



[00599] Se colocaron 7-Bromo-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (510,0 mg, 2 mmol) y Cs_2CO_3 (1,955 mg, 6 mmol, 3 equiv.) en un matraz de fondo redondo. Al matraz de reacción se agregó DMF (10 mL) y cloruro de 4-metoxibencilo (273 μL , 1,615 mmol, $d = 1,15 \text{ g/mL}$, 1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró a través de un embudo de filtro desechable. El filtrado resultante se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice automatizada usando un Gradiente EtOAc/hexano como el eluyente para dar el producto deseado (7-bromo-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona, 378,3 mg) como un sólido incoloro.

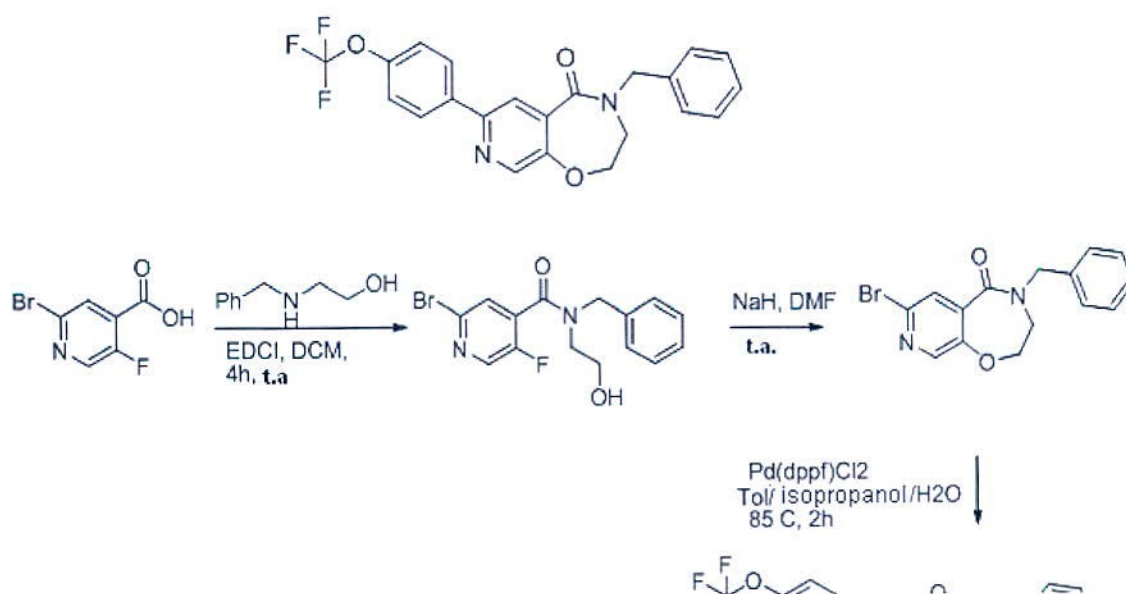
[00600] Se disolvieron 7-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (375,0 mg, 1,007 mmol), ácido 4-trifluorometoxiborónico (270,0 mg, 1,31 mmol, 1,3 equiv.) $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (72,9,0 mg, 0,101 mmol, 10 mol%) y K_2CO_3 (292,0 mg, 2,116 mmol, 2,1 equiv.) en una mezcla de H_2O /tolueno/*i*-PrOH (1,25 mL: 2,5 mL: 1,25 mL) en un vial de proceso Smith de 2-5 mL equipado con una barra agitadora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 50°C durante 17 horas. Después del tratamiento acuoso y eliminación de solventes volátiles *in vacuo*, la mezcla se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice automatizada usando un Gradiente EtOAc/hexano como el eluyente. La purificación dio el compuesto del título (419 mg) como a polvo incoloro.

[00601] LCMS (EI: 70 eV) 479,1 (M^{++}Na), 457,1 ($\text{M}^{++}1$)

Ejemplo 163

4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

(Compuesto XII-1)



5

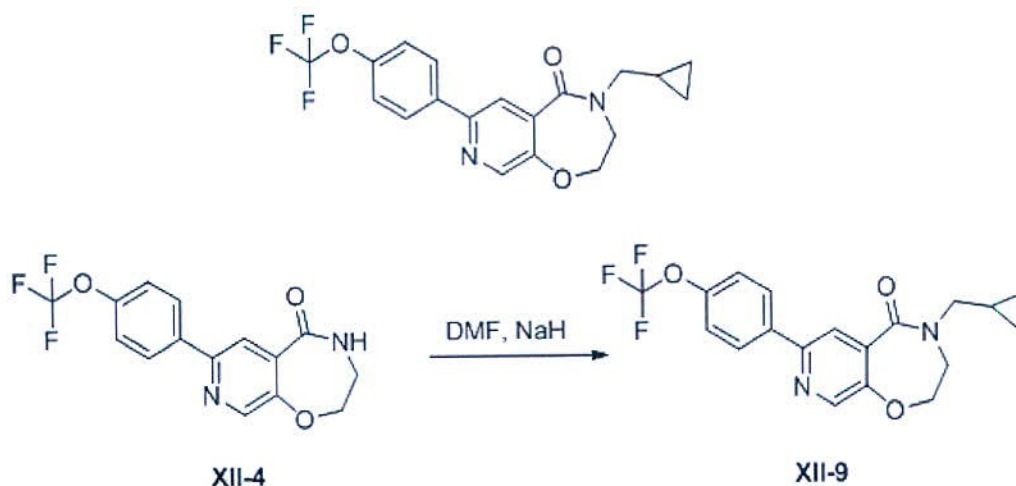
[00602] A ácido 2-bromo-5-fluoroisonicotínico (5 g, 22,72 mmol) se agregó etanol
10 de bencil amino (4,20 g, 27,27 mmol, 1,2 eq) en presencia de EDCI (5,2 g, 27,27 mmol, 1,2
eq) en diclorometano (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de
reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de
sodio y se concentró (5,0 g). El residuo (5,0g, 14,16 mmol) se sometió a ciclado
15 disolviéndolo en DMF (20 mL), se agregó hidruro de sodio (1,2 g, 28 mmol) y se agitó a
temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl diluido y se
extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se
concentró. Se purificó por cromatografía flash proporcionando 4,4 g del producto ciclizado.

[00603] El acoplamiento Suzuki se realizó bajo condiciones estándar explicadas en
los otros procedimientos usando Pd(dppf)Cl₂. Masa (M+H)⁺ 415,1, CDCl₃: 8,46 (s, 1H),
20 8,28 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42-7,32 (m, 5H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,86 (s,
2H), 4,31 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 4 Hz, 2H)

Ejemplo 164

**4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-
5(2H)-ona (Compuesto XII-9)**

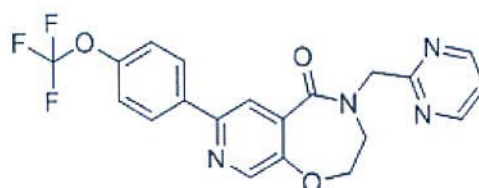
25



[00604] Se realizó la alquilación de la amida usando hidruro de sodio siguiendo el procedimiento estándar para producir el **Compuesto XII-9**. Masa (M+H)⁺ 379,0.

Ejemplo 165

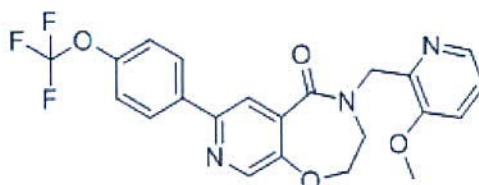
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XII-5)



[00605] El **Compuesto XII-5** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 417,0.

Ejemplo 166

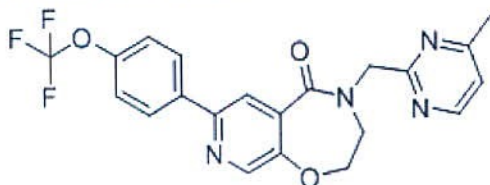
4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XII-10)



[00606] El **Compuesto XII-10** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 446,1, CDCl₃: 8,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,55 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (t, J = 4 Hz, 2H).

Ejemplo 167

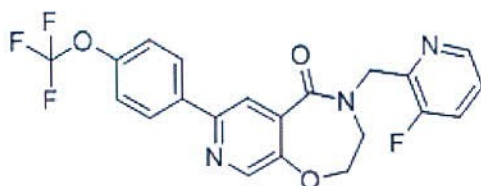
4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XII-8)



[00607] El **Compuesto XII-8** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 431,1, CDCl₃: 8,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 80,2 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 83,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,72 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 168

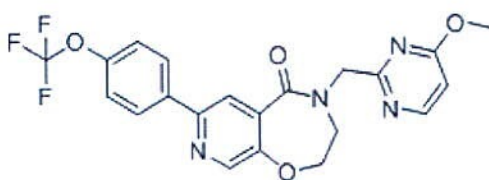
4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XII-11)



[00608] El **Compuesto XII-11** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 434,0. CDCl₃: 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,53 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 4 Hz, 2H).

Ejemplo 169

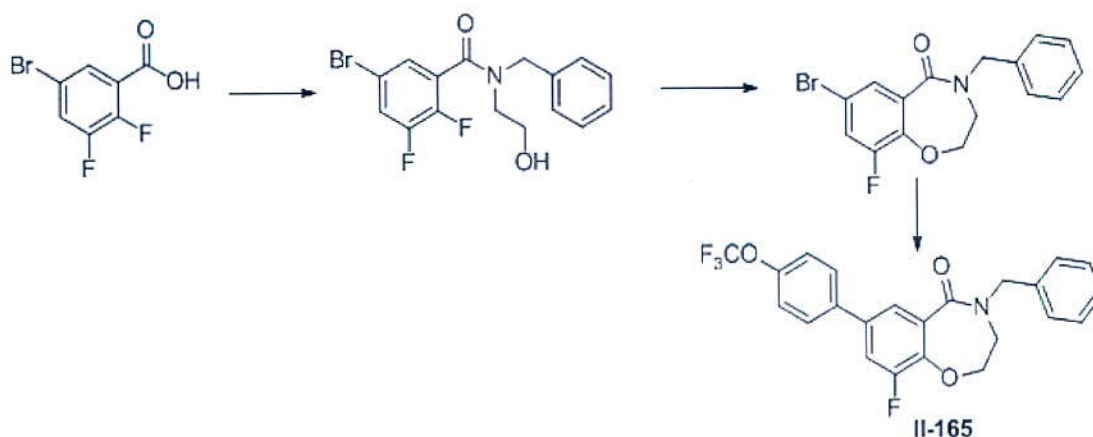
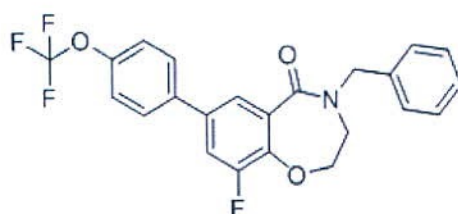
4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XII-14)



[00609] El **Compuesto XII-14** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 447,1.

Ejemplo 170

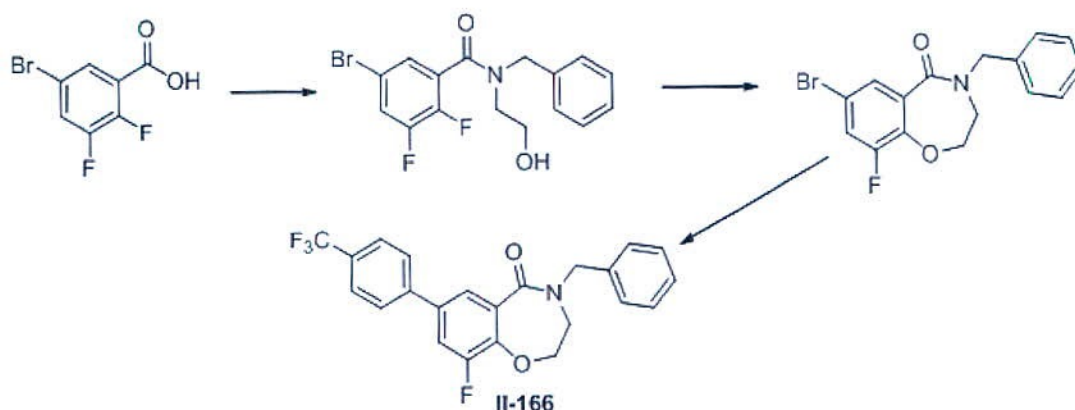
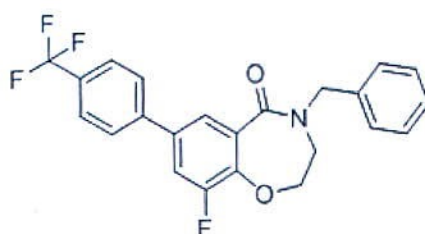
4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-165)



[00610] El **Compuesto II-165** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 432,1, CDCl₃: 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 11,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,29-7,20 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

Ejemplo 171

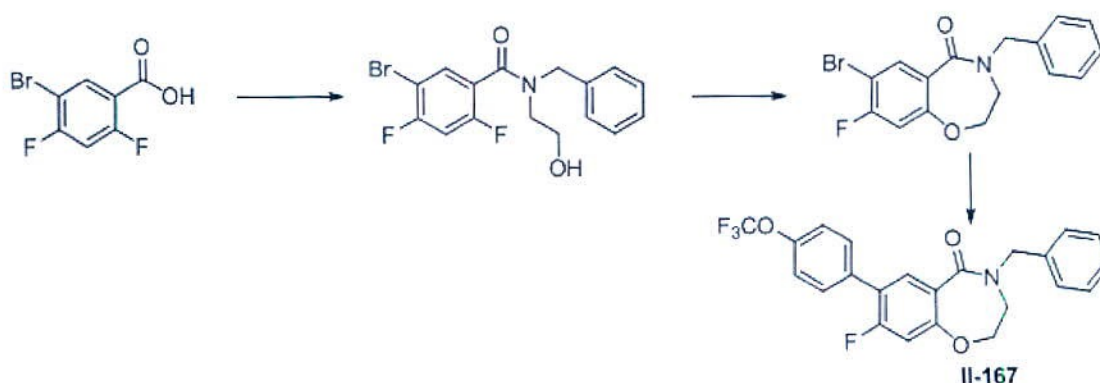
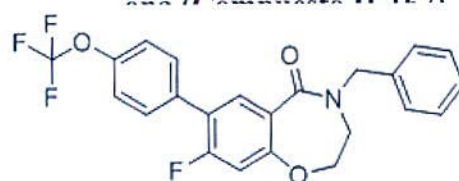
4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-166)



[00611] El **Compuesto II-166** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa $(M+H)^+$ 416,1, $CDCl_3$: 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,42 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H).

Ejemplo 172

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



5

[00612] El **Compuesto II-167** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 432,1, CDCl₃: 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 – 7,32 (m, 5H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,24 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 4,8

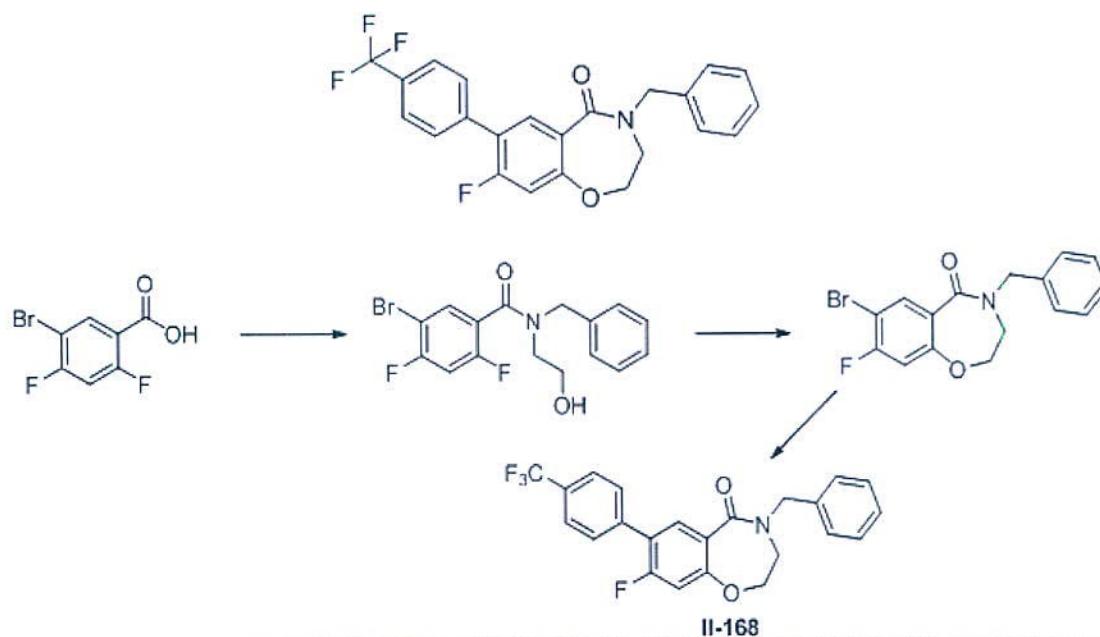
10 Hz, 2H).

Ejemplo 173

4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-168)

15

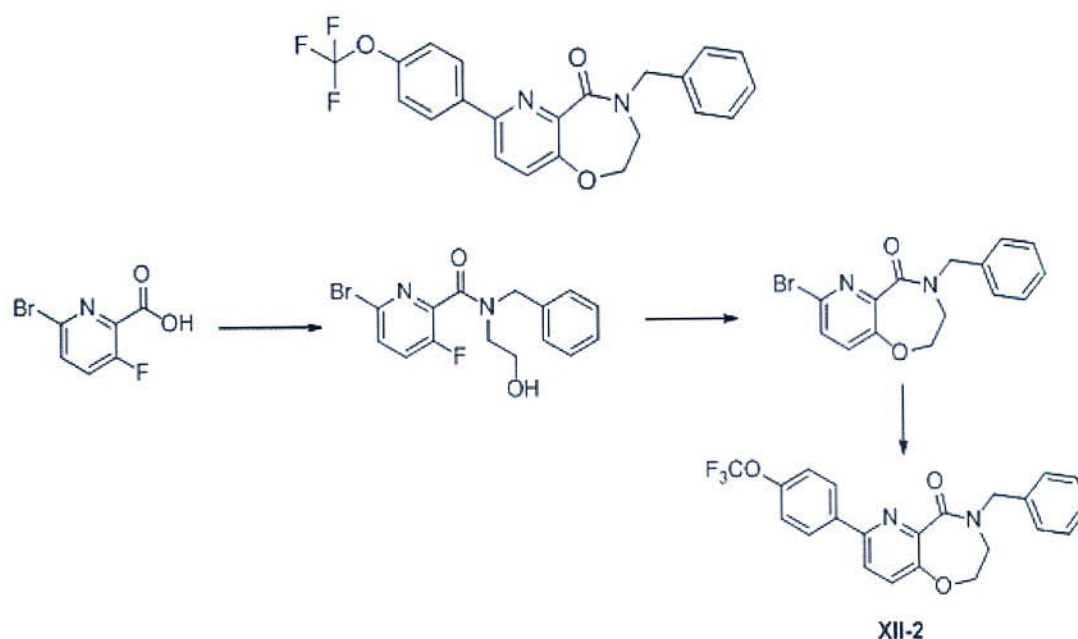
20



[00613] El **Compuesto II-168** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 416,1, CDCl₃: 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 4H), 7,40 – 7,30 (m, 5H), 6,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,26 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 174

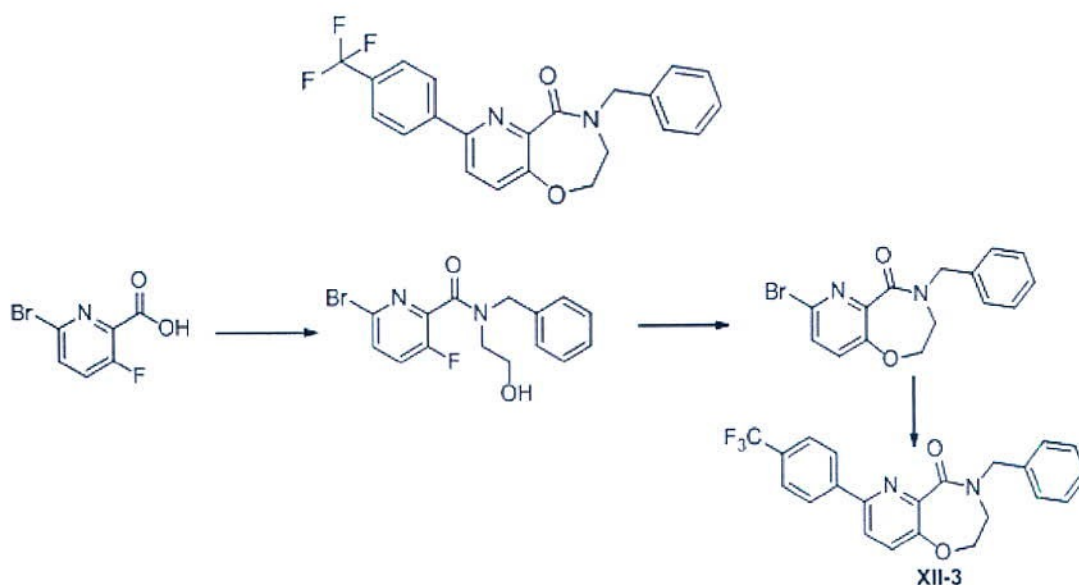
4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto XII-2)



[00614] El Compuesto XII-2 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa $(M+H)^+$ 415,1, $CDCl_3$: 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,30 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,18 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), (t, $J = 5,2$ Hz, 2H).

Ejemplo 175

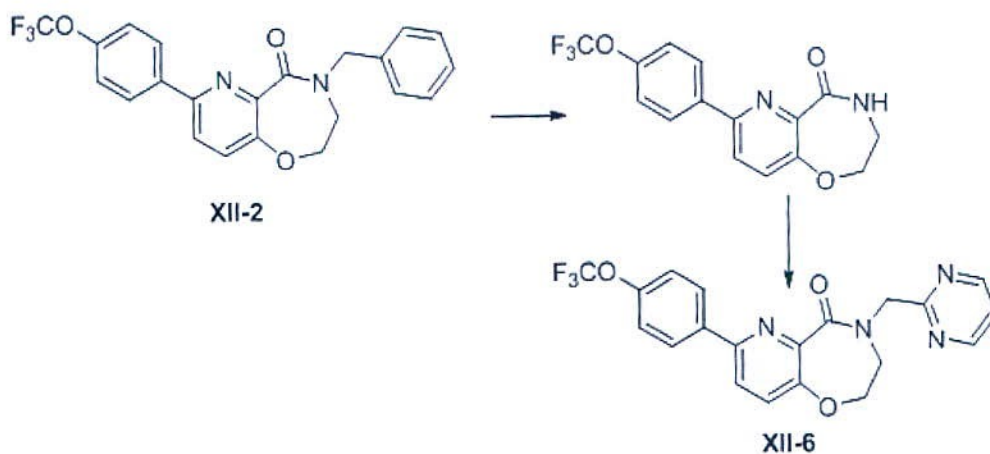
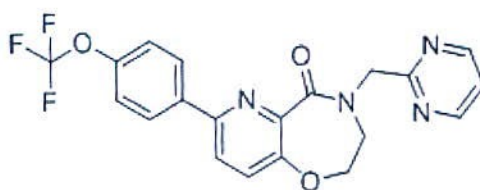
4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto XII-3)



- 5 **[00615]** El **Compuesto XII-3** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 399,1, CDCl₃: 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 5H), 4,91 (s, 2H), 4,20(t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

10 **Ejemplo 176**

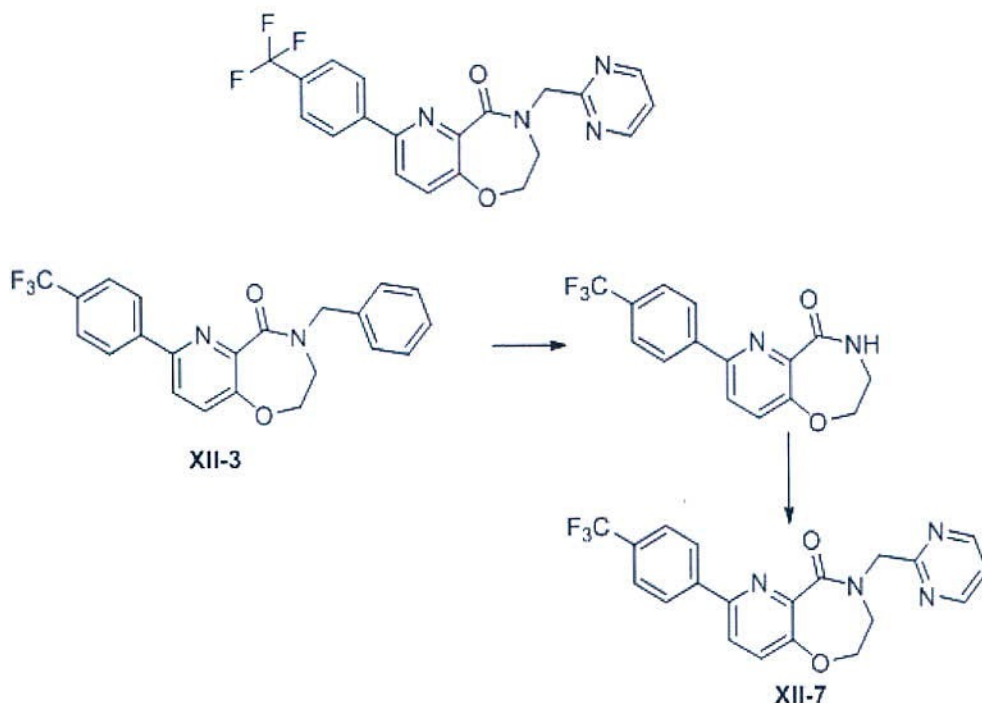
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XII-6)



- [00616]** El **Compuesto XII-6** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa (M+H)⁺ 417,0.

Ejemplo 177

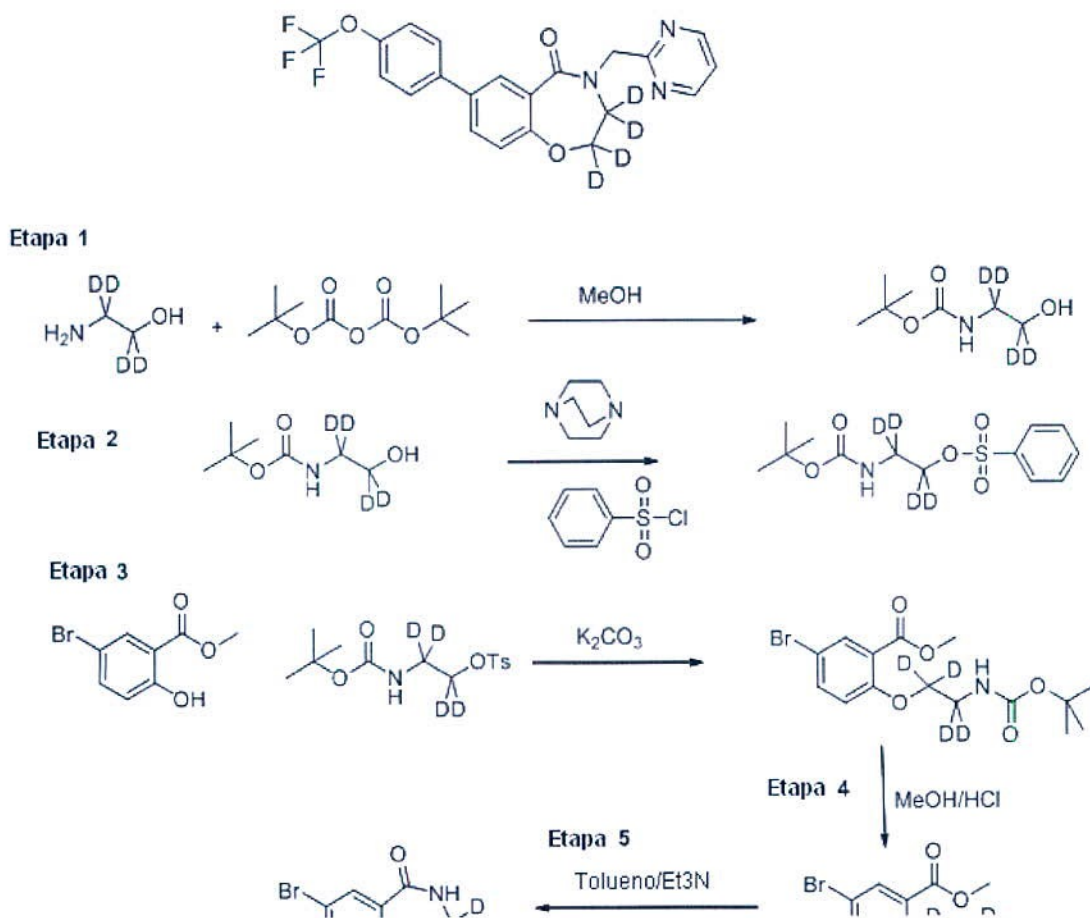
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XII-7)



[00617] El Compuesto XII-7 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. Masa $(M+H)^+$ 401,0.

Ejemplo 178

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



5

10

[00618] Etapa 1: A una solución de 2-aminoetanol (2,0 g, 30 mmol) en metanol (50 mL) a 0 °C, se agregó lentamente Boc_2O (6,0 g, 27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2h. La mezcla de reacción se concentró para remover metanol, el residuo se disolvió en acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el amino etanol protegido con Boc (5,0 g) y se usó directamente en la siguiente reacción.

15

[00619] Etapa 2: A una solución de DABCO (5 g, 45 mmol) en tolueno (50 mL), se agregó N-Boc-2-aminoetanol (5 g, 30 mmol) en tolueno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó lentamente cloruro de bencensulfonilo (5,8 g, 33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Se agregó agua a la mezcla de reacción, se ajustó el pH de la mezcla a 2~3 agregando HCl 6N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto aceitoso (6,0 g, 70% de rendimiento a partir de dos etapas) el cual se usó directamente por la siguiente etapa.

20

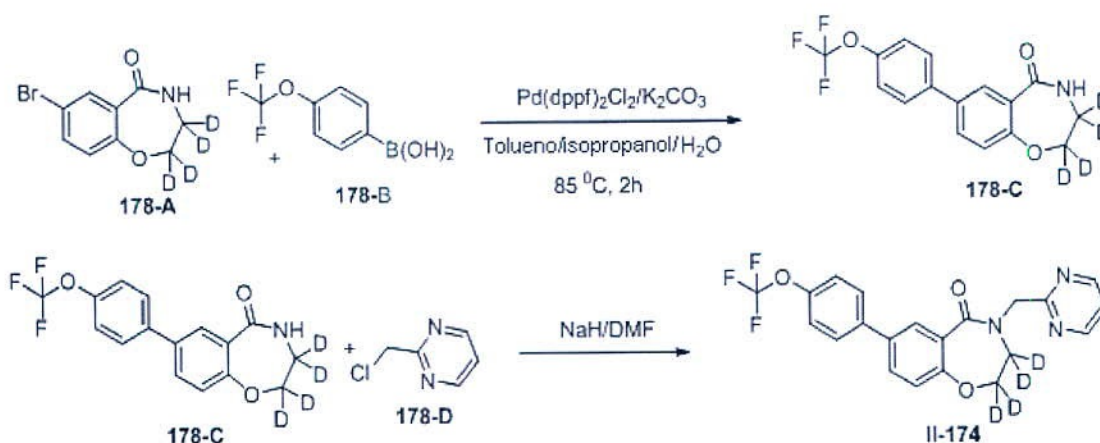
[00620] Etapa 3: A una solución de aminoetanol protegido (6 g, 19,5 mmol) en DMF (20 mL) se agregó 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (3 g, 13 mmol) seguido por carbonato de potasio (3,58 g, 26 mmol) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 4 h. El

25

solvente se destiló, el residuo se trató con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró para dar un producto aceitoso (4 g, 81%) y se usó por la siguiente etapa.

[00621] Etapa 4: Al producto aceitoso anterior en metanol (10 mL) se agregó HCl a temperatura ambiente en metanol (2 ml in 10 mL) y se calentó a 70 °C durante 2h. El solvente se separo por destilación, el residuo se trató con éter, El precipitado se filtró. El producto obtenido (2,5 g, 85%) se usó en la etapa de ciclización.

[00622] Etapa 5: Al producto anterior (2,5 g, 9 mmol) en tolueno (10 mL), se agregó trietilamina (4 ml, 36 mmol) y se calentó a 105 °C durante 48 h, hasta que se agotó todo el material de partida para la LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno, se separó la capa orgánica. Se agregó agua a la capa orgánica y se trató con HCl 6N, para ajustar el pH a 2. Los productos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron y se concentraron. El residuo se trató con diclorometano y hexano y el producto **178-A** se filtró (2,0 g, 90% de rendimiento).



[00623] Suzuki: Al bromuro **178-A** (2 g, 8,16 mmol, 1 eq), ácido borónico **178-B** (2,5 g, 12,2 mmol, 1,5 eq) y carbonato de potasio (3,4 g, 24,48 mol, 3 eq) en un matraz de fondo redondo, se agregó solvente (60 mL, tolueno/isopropano/agua: 2/1/1) y se agitó bajo nitrógeno por 10 min. A la misma solución se agregó el catalizador de paladio Pd(dppf)Cl_2 (142 mg, 0,16 mmol, 0,02 eq) y se calentó a 85°C durante 2h. La mezcla de reacción se

diluyó con acetato de etilo, se separó la capa orgánica y se filtró la capa orgánica a través de un tapón de celite y gel de sílice y se concentró. La columna de purificación en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como eluyente proporcionó **178-C** (2 g, 75% de rendimiento).

- 5 **[00624]** Alquilación: A una solución de **178-C** (2 g, 6,12 mmol, 1 eq.) clorometil pirimidina **178-D** (1,5 g, 9,17 mmol, 1,5 eq.) en DMF (10 mL), se agregó lentamente NaH (60% dispersión en aceite) (600 mg, 25 mmol, 4 eq.) a temperatura ambiente (ligeramente exotérmica) y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con pocas gotas de HCl, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se trató con agua. La capa
- 10 orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La columna de purificación en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano como eluyente proporcionó el **Compuesto II-174** (1,8 g, 70% de rendimiento). Masa $(M+H)^+$ 420,1, $CDCl_3$: 8,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H).

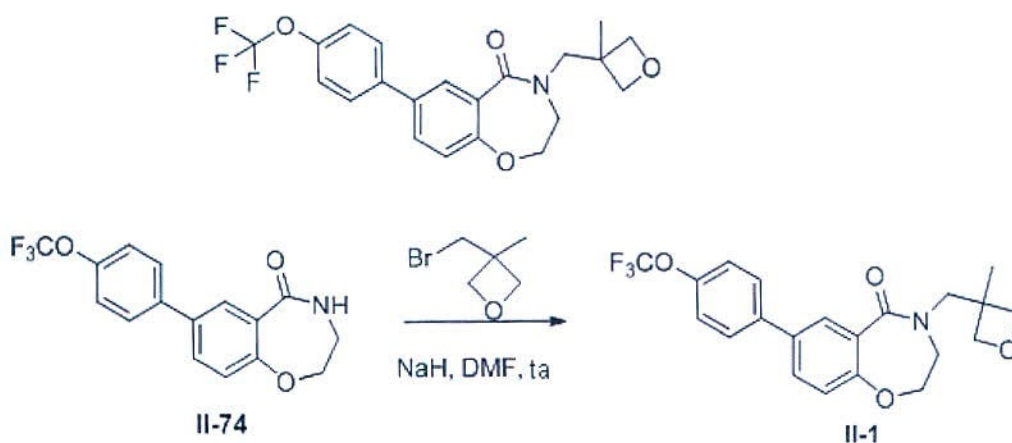
15

Ejemplo 179

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

20

25

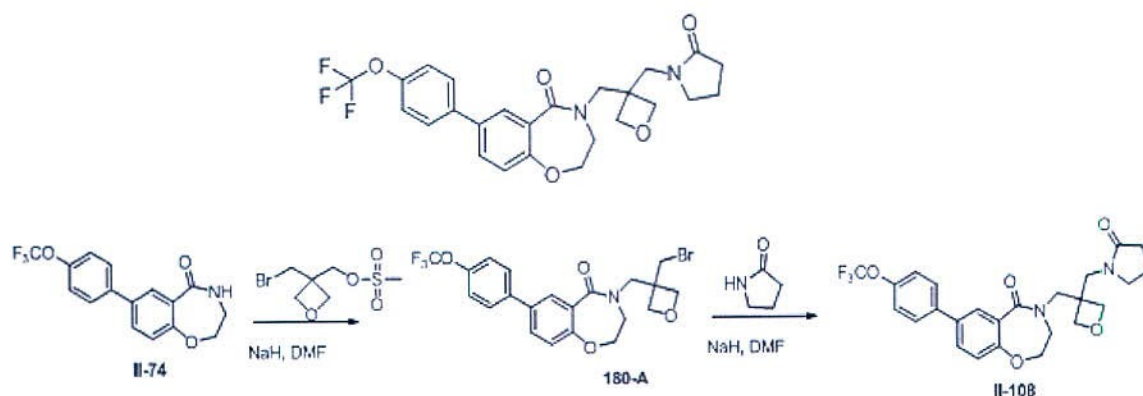


[00625] Se preparó 4-((3-Metiloxetan-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 3-(bromometil)-3-metiloxetano.

[00626] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 1,305 (s, 3H), 3,618-3,643 (m, 2H), 3,750 (s, 2H), 4,183-4,198 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 4,346-4,322 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,563-4,577 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,109-7,131 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,413-7,433 (s, 2H, $J = 8$ Hz), 7,752-7,786 (m, 3H), 7,878-7,883 (d, 1H, $J = 2$ Hz), MS m/z 407,1 (M^+).

Ejemplo 180

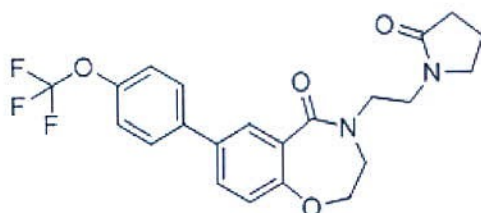
4-((3-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)oxetan-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-108)



[00627] El Compuesto 180-A y el Compuesto II-108 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando metansulfonato de (3-(bromometil)oxetan-3-il)metilo.

Ejemplo 181

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

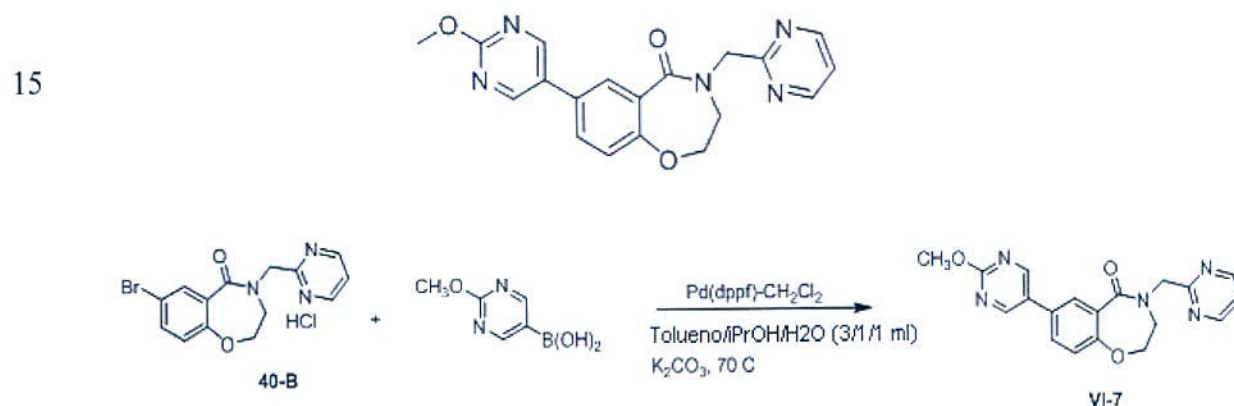




[00628] El Compuesto II-116 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando 1-(2-bromoetil)pirrolidin-2-ona.

Ejemplo 182

7-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-7)



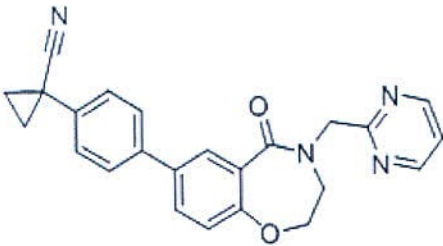
20

[00629] Se combinaron 40-B (0,405 mmol), carbonato de potasio (111 mmol) y catalizador de cloruro de paladio dppf (0,05 mmol) en una mezcla de tolueno (3 mL), isopropanol (1 mL) y agua (1 mL). La suspensión resultante se calentó a 85 grados durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua. La capa orgánica se purificó por HPLC prep y TLC prep para producir el Compuesto VI-7.

Ejemplo 183

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

5



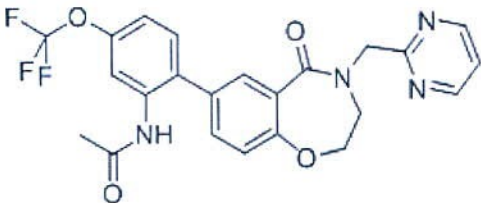
[00630] El Compuesto II-109 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados.

10

Ejemplo 184

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

15



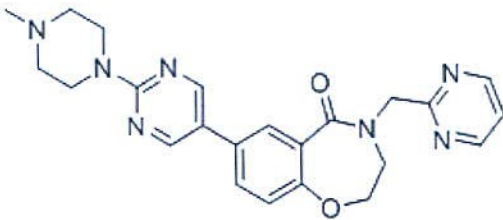
[00631] El Compuesto II-111 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados.

20

Ejemplo 185

7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-14)

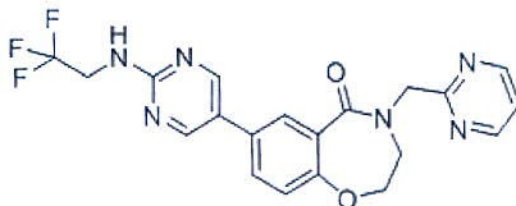
25



[00632] El Compuesto VI-14 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 432,2 (M⁺).

Ejemplo 186

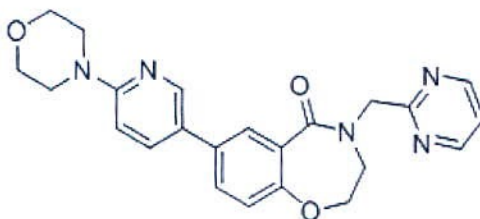
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(2-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidin-5-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-15)



[00633] El Compuesto VI-15 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 187

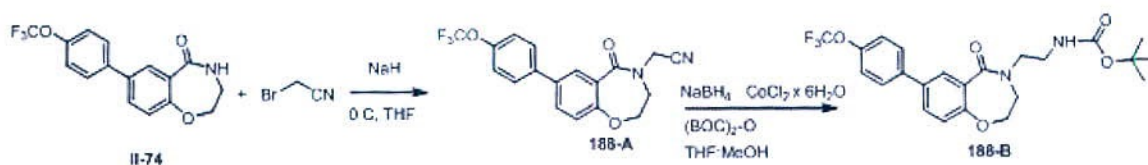
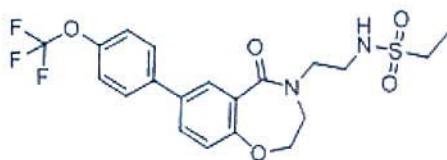
7-(6-morfolinopiridin-3-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-16)



[00634] El Compuesto VI-16 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 188

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)etansulfonamida (Compuesto II-178)



5

10 [00635] Se agitó **II-74** (1,04 mmol) y NaH (3,13 mmol) en THF (6mL) a 0 grados bajo nitrógeno. Se agregó bromoacetonitrilo por goteo. La mezcla de reacción resultante se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas, después de este tiempo la mezcla de reacción se paró mediante enfriamiento rápido con agua y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se purificó por HPLC prep para
15 producir **188-A**.

[00636] Se disolvió **188-A** (0,635 mmol) en una mezcla de THF:MeOH (4:6 mL). A esto se agregó cloruro de cobalto (2,49 mmol) y di-terc-butildicarbonato (1,26 mmol) bajo nitrógeno seguido por adición de borohidruro de sodio (0,762 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y se
20 lavó con mezcla 9:1 de MeOH/H₂O. El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂S(O)₄ y se concentró para producir **188-B** como un aceite, el cual se usó sin purificaciones adicionales para elaborar **188-C**.

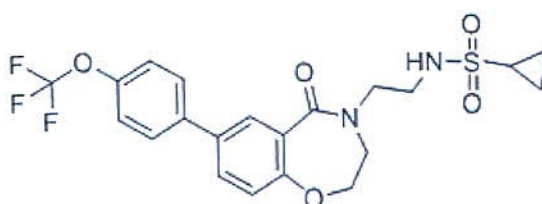
[00637] Se combinó **188-B** (200 mg) con TFA (9 mL) y H₂O (1 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se usó sin purificaciones
25 adicionales para elaborar el **Compuesto II-178**.

[00638] Una solución de **188-C** (25mg) en diclororometano (3 mL) se enfrió en un

baño de hielo. A esto se agregó trietilamina (0,1 mL) seguido por cloruro de etansulfonilo (0,05 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo condiciones frías durante 2 horas después de lo cual la reacción se paró mediante enfriamiento rápido con agua. La mezcla se extrajo con diclorometano y purificó mediante HPLC prep para producir el **Compuesto II-178**. El MS m/z 459,1 (M^+).

Ejemplo 189

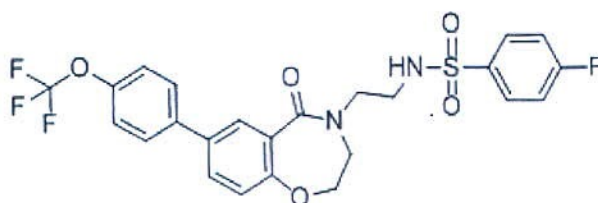
N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)ciclopropansulfonamida (Compuesto II-179)



[00639] El **Compuesto II-179** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 471,1 (M^+).

Ejemplo 190

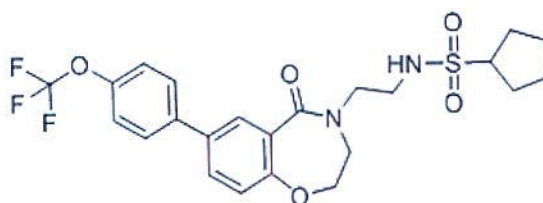
4-fluoro-N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)bencensulfonamida (Compuesto II-181)



[00640] El **Compuesto II-181** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 525,1 (M^+).

Ejemplo 191

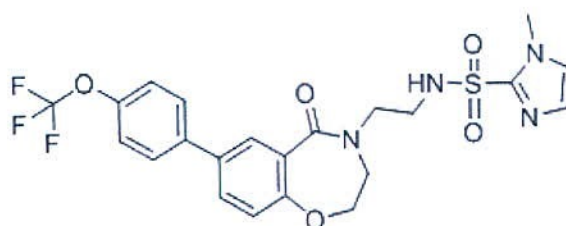
N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)ciclopentansulfonamida (Compuesto II-183)



[00641] El **Compuesto II-183** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 499,1 (M^+).

Ejemplo 192

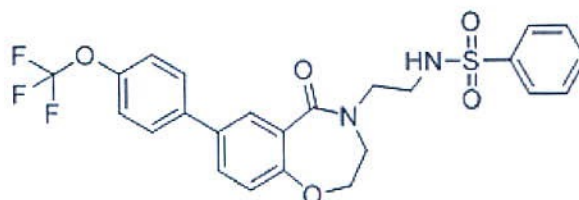
1-metil-N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)-1H-indazol-2-sulfonamida (Compuesto II-184)



[00642] El **Compuesto II-184** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 511,1 (M^+).

Ejemplo 193

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)bencensulfonamida (Compuesto II-177)



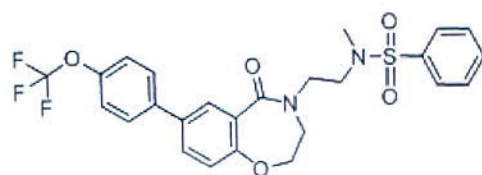
[00643] El **Compuesto II-177** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 507,1 (M^+).

Ejemplo 194

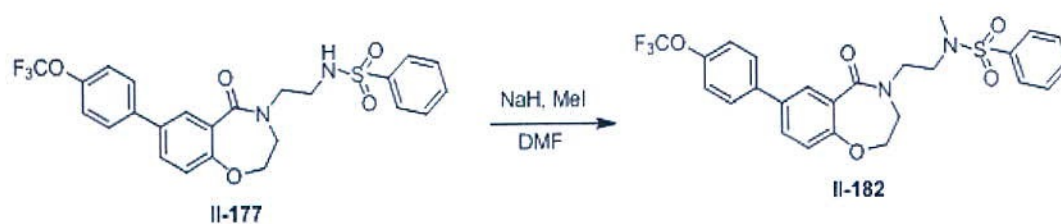
N-metil-N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-

4(5H-il)etil)bencensulfonamida (Compuesto II-182)

5



10

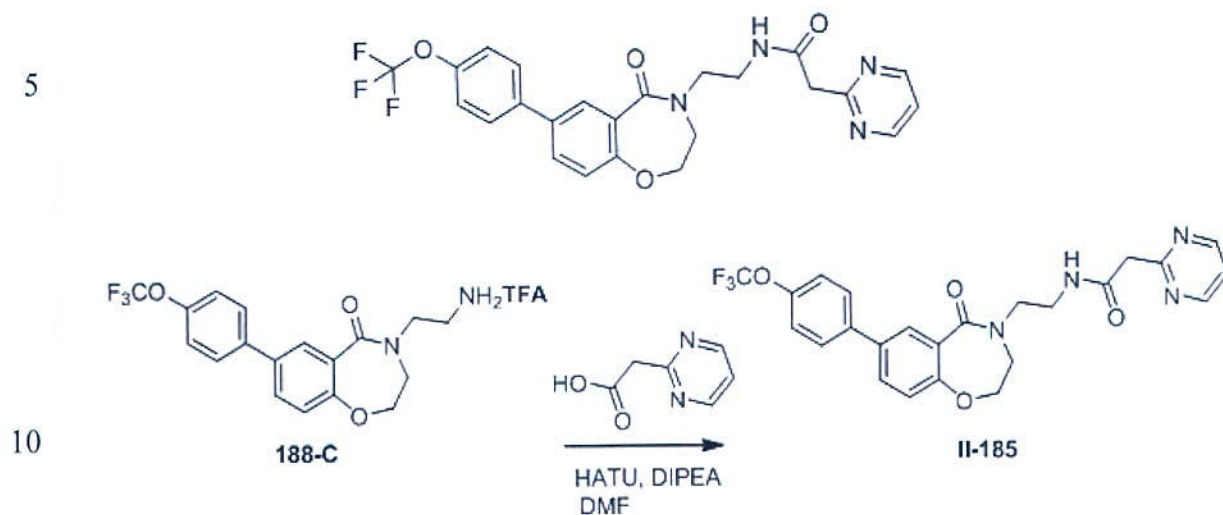


[00644] El **Compuesto II-182** se preparó de acuerdo con el Ejemplo 25 usando yodometano y el **Compuesto II-177**.

15

Ejemplo 195

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



[00645] Se disolvió **188-C** (0,054 mmol) en DMF (3mL) seguido por adición de HATU y DIPEA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después de lo cual se agregó agua y se extrajo con diclorometano. El producto orgánico se purificó por HPLC prep para producir el **Compuesto II-185**.

15

Ejemplo 196

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

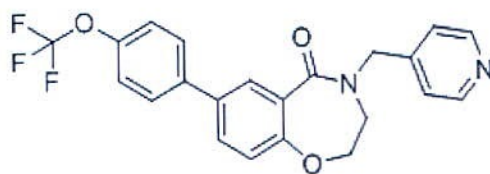


[00646] El **Compuesto II-68** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 446,1 (M+H).

25

Ejemplo 197

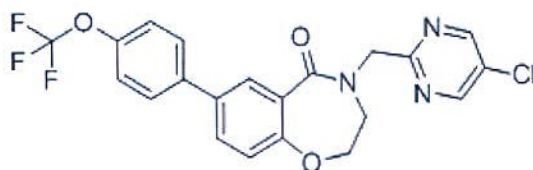
4-(piridin-4-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-67)



[00647] El **Compuesto II-67** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 415,1 (M+H).

Ejemplo 198

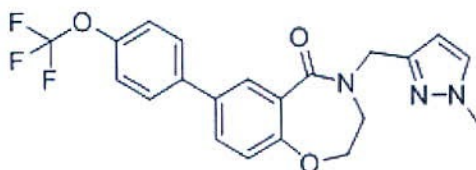
4-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-65)



[00648] El **Compuesto II-65** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 450,0 (M+H).

Ejemplo 199

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



[00649] El **Compuesto II-64** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 418,1

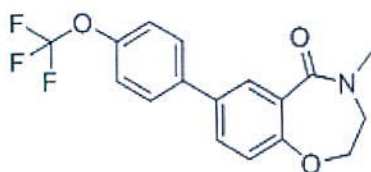
(M+H).

Ejemplo 200

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

(Compuesto II-46)

5



[00650] El Compuesto II-46 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 338,1

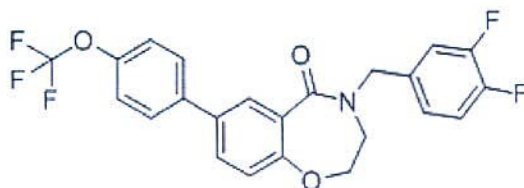
10 (M+H).

Ejemplo 201

4-(3,4-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (Compuesto II-45)

15

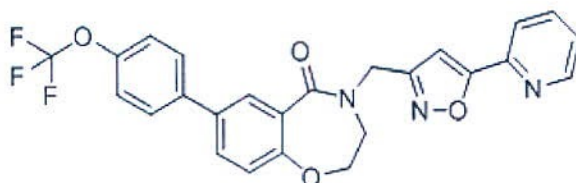


[00651] El Compuesto II-45 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 450,1 (M+H).

Ejemplo 202

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

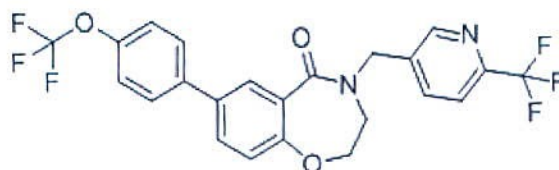
25



[00652] El **Compuesto II-41** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 482,1 (M+H).

Ejemplo 203

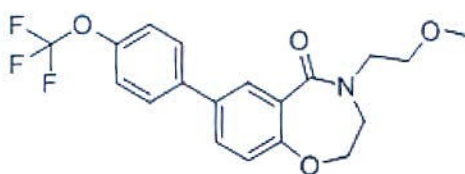
7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-16**)



[00653] El **Compuesto II-16** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 483,1 (M+H).

Ejemplo 204

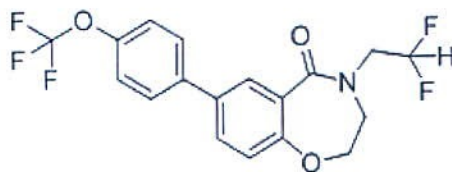
4-(2-metoxietil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-11**)



[00654] El **Compuesto II-11** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 382,1 (M+H).

Ejemplo 205

4-(2,2-difluoroetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-6**)

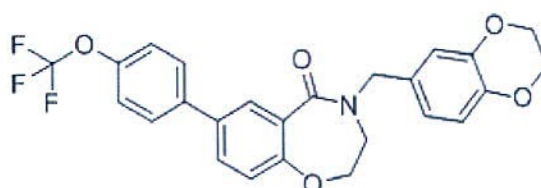


5 [00655] El **Compuesto II-6** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 388,1 (M+H).

Ejemplo 206

4-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)methyl)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-5**)

10



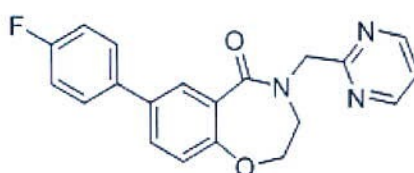
[00656] El **Compuesto II-5** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 472,1 (M+H).

15

Ejemplo 207

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

20

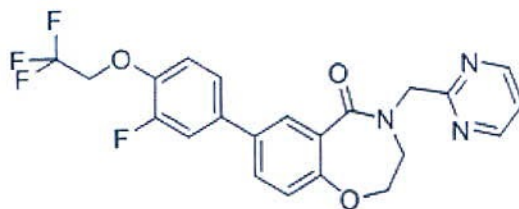


[00657] El **Compuesto II-104** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 350,1 (M+H).

25

Ejemplo 208

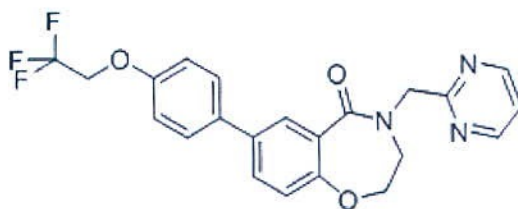
7-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-

dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-106)

5

[00658] El **Compuesto II-106** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 448,1 (M+H).

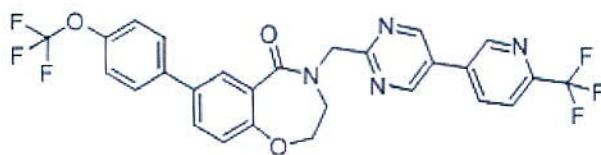
10

Ejemplo 209**4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-107)**

15

[00659] El **Compuesto II-107** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 430,1 (M+H).

20

Ejemplo 210**7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-115)**

25

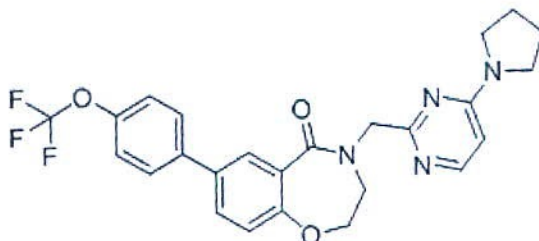
[00660] El **Compuesto II-115** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 561,1

(M+H).

Ejemplo 211

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

5

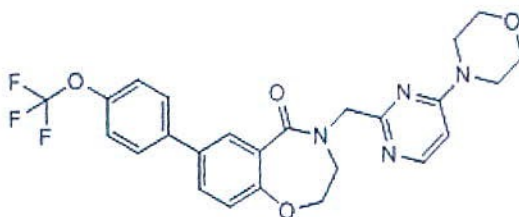


- 10 [00661] El **Compuesto II-125** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 485,1 (M+H).

Ejemplo 212

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

15

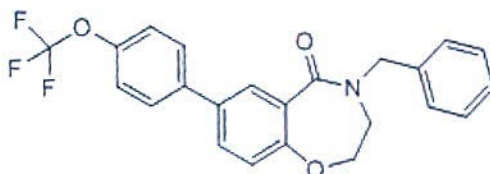


- 20 [00662] El **Compuesto II-133** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 501,1 (M+H).

Ejemplo 213

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

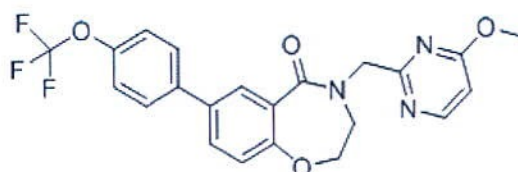
25



[00663] El **Compuesto II-134** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,01 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 7H), 7,14 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 4,85 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz), 3,60 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz); MS *m/z* 414,1 (M+H).

Ejemplo 214

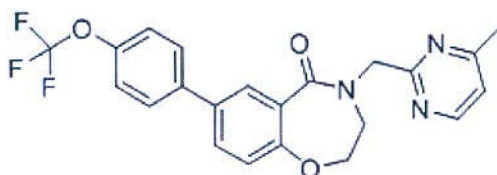
4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-137**)



[00664] El **Compuesto II-137** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,41 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 8,01 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,71 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,17 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,75 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 4,97 (s, 2H), 4,58 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,84 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz); MS *m/z* 446,1 (M+H).

Ejemplo 215

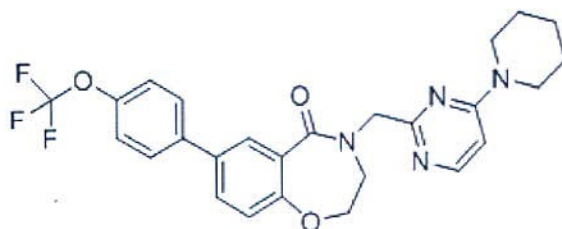
4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-138**)



[00665] El **Compuesto II-138** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,59 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,03 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,83 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 2,53 (s, 3H); MS m/z 430,1 (M+H).

Ejemplo 216

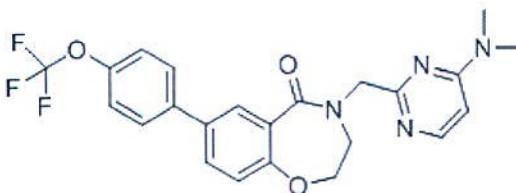
4-((4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-139)



[00666] El **Compuesto II-139** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,10 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,91 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,01 (br, 2H), 3,88 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,73 (br, 2H), 1,59-1,73 (m, 6H); MS m/z 499,2 (M+H).

Ejemplo 217

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



[00667] El **Compuesto II-140** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ

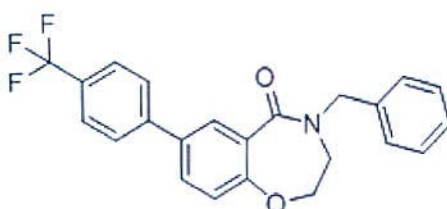
8,14 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,4$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,93 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,90 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,30 (s, 6H); MS m/z 459,1 (M+H).

5

Ejemplo 218

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

10



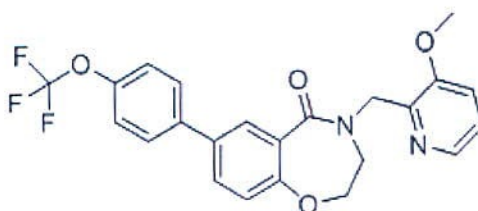
[00668] El **Compuesto II-141** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,08 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,79-7,84 (m, 3H), 7,74 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,86 (s, 2H), 4,26 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,60 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 398,1 (M+H).

15

Ejemplo 219

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

20



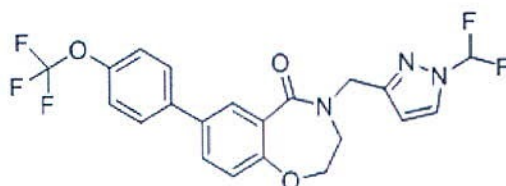
[00669] El **Compuesto II-143** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,23 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,68-7,71 (m, 3H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,03

25

(s, 2H), 4,45 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,05 (s, 3H), 3,82 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 445,1 (M+H).

Ejemplo 220

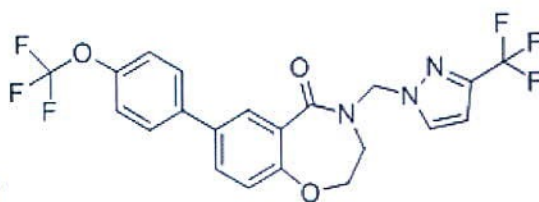
4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-147)



[00670] El Compuesto II-147 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,01 (dd, 2H, $J = 9,4, 2,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,54 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,88 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,69 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 454,0 (M+H).

Ejemplo 221

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



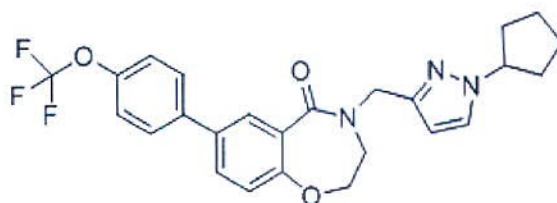
[00671] El Comp

Ejemplos divulgados en

el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 494,0 (M+Na).

Ejemplo 222

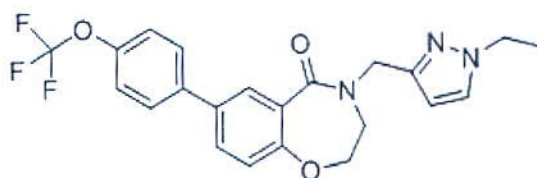
4-((1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-152)



[00672] El **Compuesto II-152** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 472,1 (M+H).

Ejemplo 223

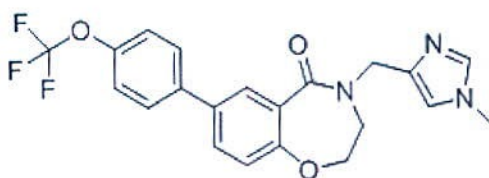
4-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-153)



[00673] El **Compuesto II-153** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,99 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,71-7,76 (m, 3H), 7,61 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,31 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,82 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,64 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 1,45 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); MS m/z 432,1 (M+H).

Ejemplo 224

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



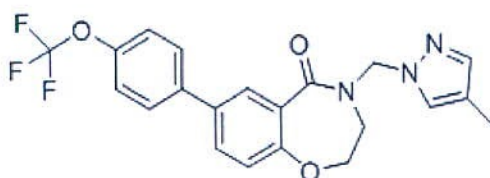
[00674] El **Compuesto II-154** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 418,1 (M+H).

5

Ejemplo 225

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

10



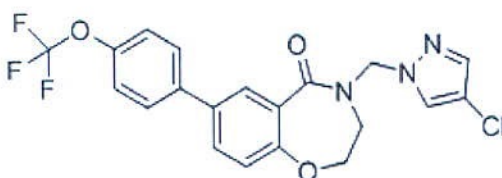
[00675] El **Compuesto II-155** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,98 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (s, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,11 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,83 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,76 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 2,09 (s, 3H); MS m/z 418,1 (M+H).

15

Ejemplo 226

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

20

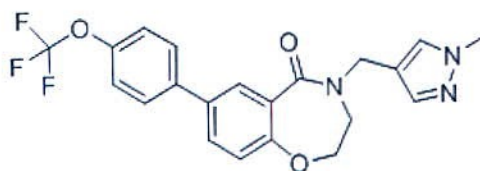


[00676] El **Compuesto II-156** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,99 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,91 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,85 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,81 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 438,0 (M+H).

25

Ejemplo 227

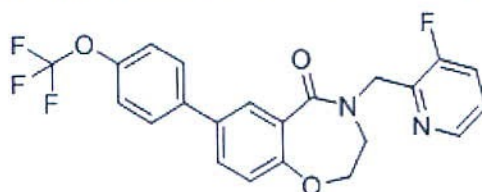
4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-160)



[00677] El Compuesto II-160 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,98 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,67-7,76 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,69 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,87 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 418,1 (M+H).

Ejemplo 228

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

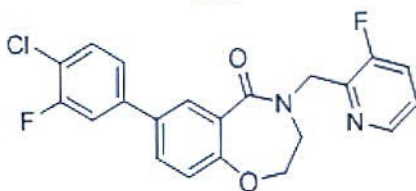


[00678] El Compuesto II-164 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,37 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,4$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,45 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 433,1 (M+H).

Ejemplo 229

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

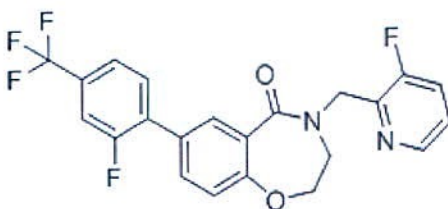
368



[00679] El **Compuesto II-169** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,35 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,46 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 401,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 230

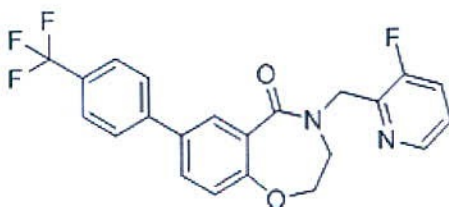
7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-170**)



[00680] El **Compuesto II-170** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,37 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,99 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,49 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,80 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 435,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 231

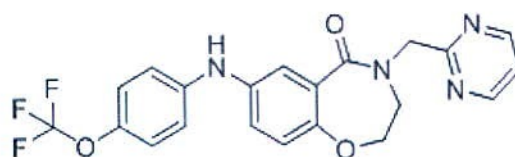
4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto II-176**)



[00681] El **Compuesto II-176** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,36 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 8,06 (s, 1H), 7,71-7,81 (m, 3H), 7,72 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,60 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,06 (s, 2H), 4,46 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); MS m/z 417,1 (M+H).

Ejemplo 232

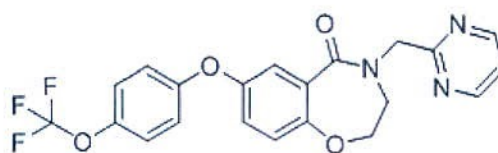
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto XIII-1**)



[00682] El **Compuesto XIII-1** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 431,1 (M+H).

Ejemplo 233

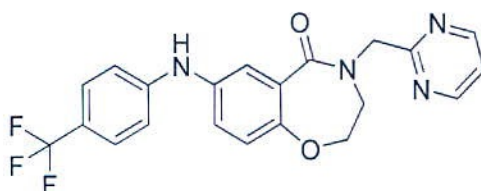
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto XIII-2**)



[00683] Se colocaron **233-A** (70 mg, 0,21 mmol), 4-(trifluorometoxi)fenol (45 mg, 0,252 mmol), K_3PO_4 (134 mg, 0,63 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3%) y di-terc-butil(2'4'6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina (6%) en tolueno (3,5 mL) en microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y purificó por HPLC seguido por TLC prep (EtOAc) para producir el **Compuesto XIII-2** (1,8 mg). El MS m/z 432,1 (M+H).

Ejemplo 234

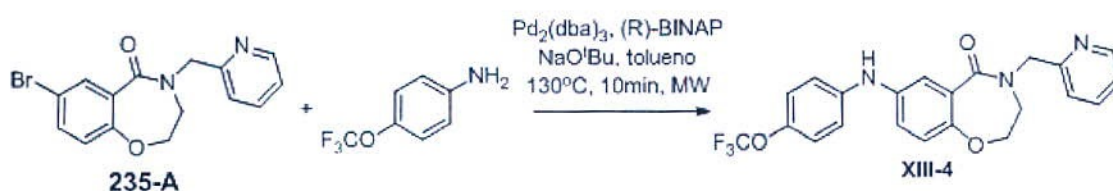
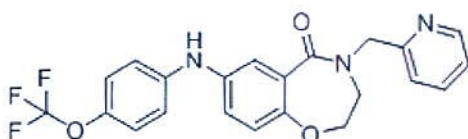
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenilamino)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto XIII-3**)



[00684] El **Compuesto XIII-3** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 415,1 (M+H).

Ejemplo 235

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**Compuesto XIII-4**)

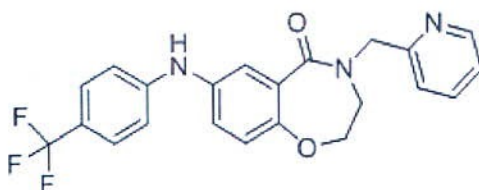


5 [00685] Se colocaron **235-A** (70 mg, 0,21 mmol), 4-(trifluorometoxi)anilina (45 mg, 0,252 mmol), NaO^tBu (40mg, 0,42 mmol), Pd₂(dba)₃ (3%) y (R)-BINAP (6%) en tolueno (3,5 mL) en microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y purificó por HPLC para producir el **Compuesto XIII-4** (22,8 mg).

10 [00686] ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,66 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 8,23 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,78 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,68 (t, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,22-7,40 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 4H), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,04 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz), 3,74 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz); MS *m/z* 430,1 (M+H).

Ejemplo 236

15 **4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenilamino)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XIII-6)**



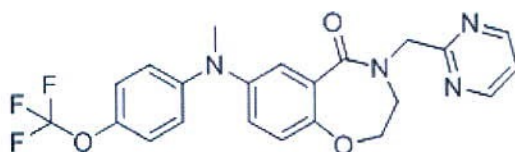
20

[00687] El **Compuesto XIII-6** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,52 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,84 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,44-7,50 (m, 4H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,10 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,03 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz), 3,68 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz); MS *m/z* 414,1 (M+H).

25

Ejemplo 237

7-(metil(4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-

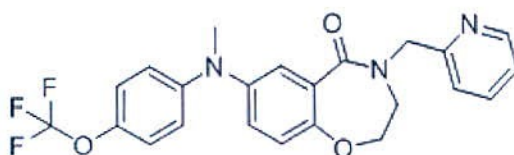


dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XIII-10)

- 5 [00688] El **Compuesto XIII-10** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 445.1 (M+H).

Ejemplo 238

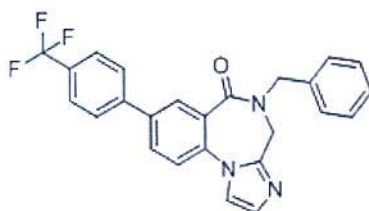
- 10 **7-(metil(4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XIII-12)**



- 15 [00689] El **Compuesto XIII-12** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 444,1 (M+H).

Ejemplo 239

- 20 **5-bencil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-benzo[f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-6(5H)-ona (Compuesto X-12)**



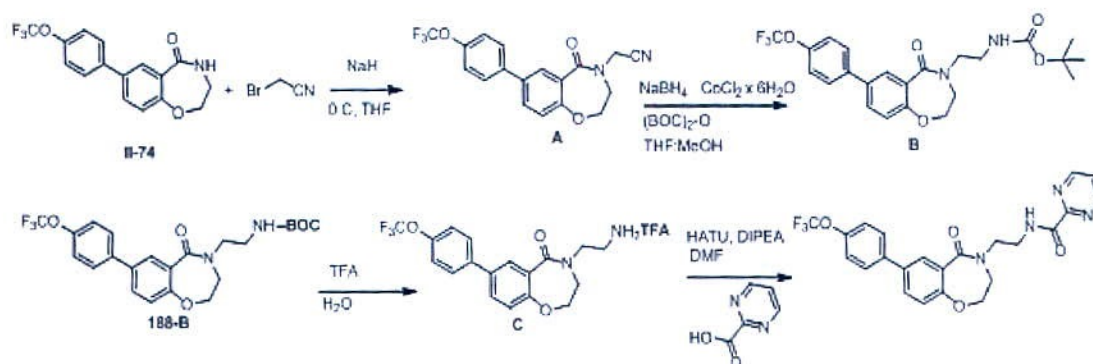
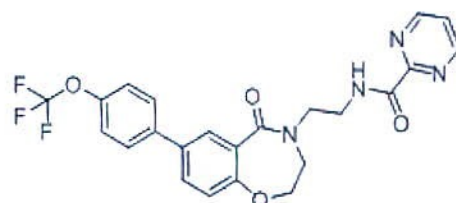
- 25
-

[00690] Se mezclaron juntos **239-A** (0,100g, 0,244mmol), 2,2-dimetoxietanamina (1mL, 9,3mmol), la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 4 horas. Cuando la reacción se enfrió, se agregó por goteo agua hasta que la precipitación terminó. Los precipitados se recolectaron por filtración y se lavó con agua para producir **239-B** (0,111g, 92%), MS m/z : 498 (M + H)⁺.

[00691] Se agregaron **239-B** (0,104g, 0,209mmol), PPTS (0,525g, 2,09mmol) a tolueno (5mL). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante la noche, se concentró y purificó por HPLC preparativa para producir **Compuesto X-12** (0,013g, 14%). El MS m/z : 434 (MH⁺).

Ejemplo 240

N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobencof[1,4]oxazepin-4(5H)-il)etil)pirimidina-2-carboxamida (Compuesto II-192)

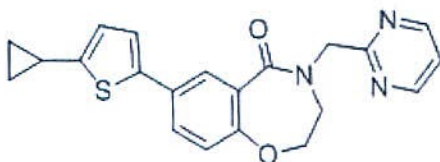


[00692] El **Compuesto II-192** se preparó de acuerdo con el Ejemplos 188 y 195

divulgados en el presente documento usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 473,1 (M^+).

Ejemplo 241

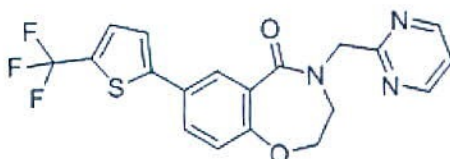
7-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-36)



[00693] El **Compuesto VI-36** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,77 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,79 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,68 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 7,40 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,78-6,79 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,47 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,73 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 2,07-2,13 (m, 1H), 0,96-1,00 (m, 2H), 0,66-0,70 (m, 2H); MS m/z 378 ($M+H$).

Ejemplo 242

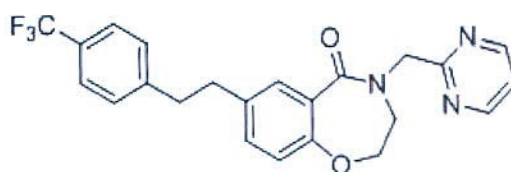
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-37)



[00694] El **Compuesto VI-37** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,70 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 7,30 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,72-6,75 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,42 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,71 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 2,07-2,11 (m, 1H), 0,94-1,1 (m, 2H), 0,64-0,69 (m, 2H); MS m/z 406 ($M+H$).

Ejemplo 243

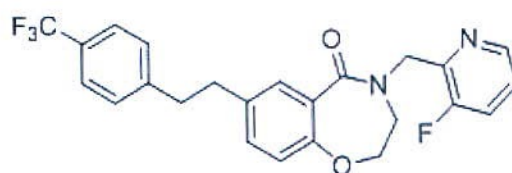
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VIII-8)



[00695] El **Compuesto VIII-8** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,74 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 7,51-7,54 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 3H), 7,26 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,02 (s, 2H), 4,45 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,72 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,91-3,00 (m, 4H); MS m/z 428,1 (M+H).

Ejemplo 244

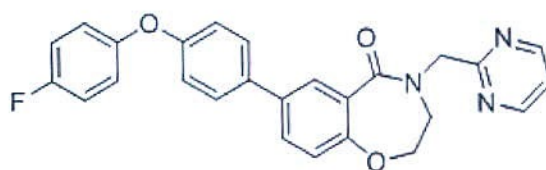
4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VIII-9)



[00696] El **Compuesto VIII-9** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,34 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,33-7,40 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,01 (d, 2H, $J = 1,6$ Hz), 4,32 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,66 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,90-3,00 (m, 4H); MS m/z 445,1 (M+H).

Ejemplo 245

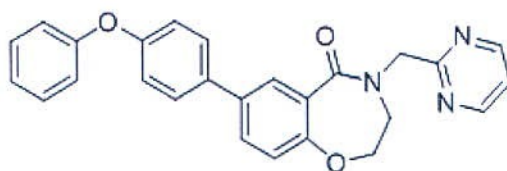
7-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-193)



[00697] El **Compuesto II-193** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,77 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,61 (dd, 2H, $J = 6,8, 2,0$ Hz), 7,38 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,02-7,14 (m, 7H), 5,07 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,82 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 442,1 (M+H).

Ejemplo 246

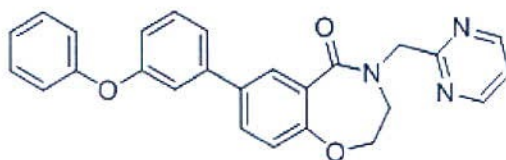
7-(4-fenoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(Compuesto II-194)



[00698] El **Compuesto II-194** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,77 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,6$ Hz), 7,61 (dd, 2H, $J = 6,8, 2,4$ Hz), 7,35-7,39 (m, 3H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,82 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz); MS m/z 424,1 (M+H).

Ejemplo 247

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



[00699] El **Compuesto II-195** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,76 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,23 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 2H), 6,93-6,96 (m, 1H),

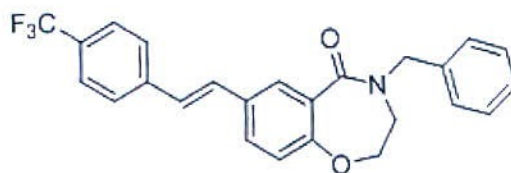
5,06 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,81 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz); MS m/z 424,1 (M+H).

Ejemplo 248

(E)-4-bencil-7-(4-(trifluorometil)estiril)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

(Compuesto VIII-10)

5



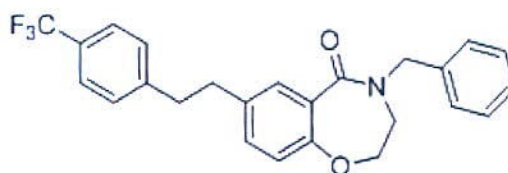
[00700] El Compuesto VIII-10 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados
10 en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z 424.1 (M+H).

Ejemplo 249

4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

(Compuesto VIII-11)

15



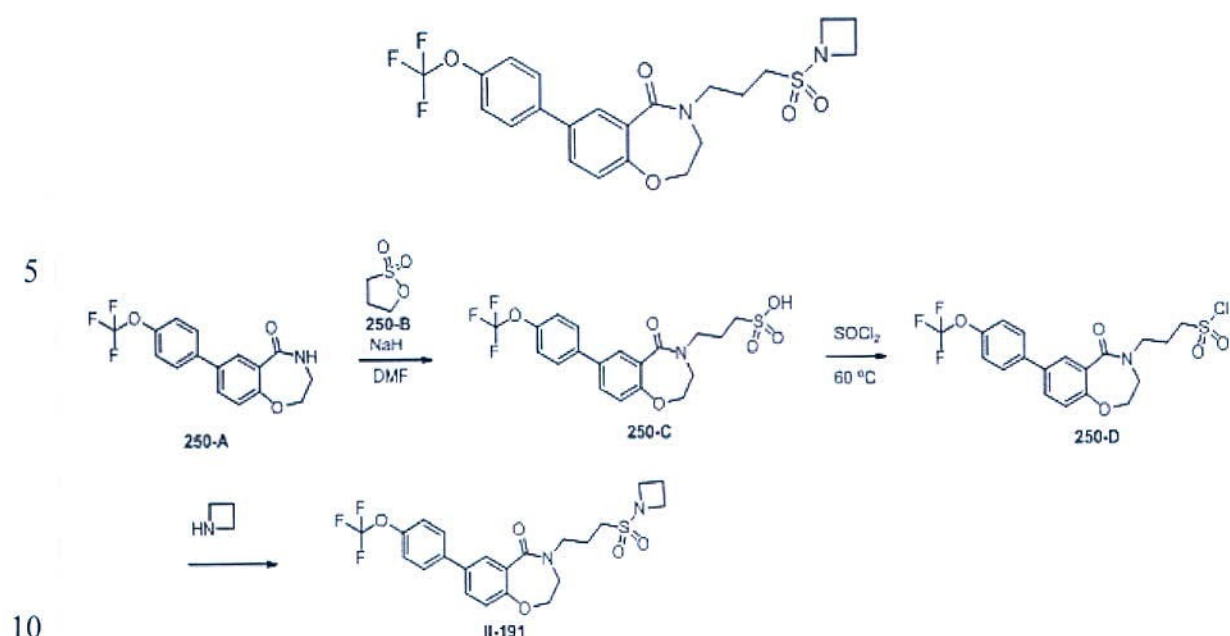
[00701] El Compuesto VIII-11 se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados
20 en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,53-7,54 (m, 3H), 7,26-7,37 (m, 8H), 6,93 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,82 (s, 2H), 4,16 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,49 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,95-3,02 (m, 4H); MS m/z 426,1 (M+H).

Ejemplo 250

4-(3-(azetidin-1-ilsulfonil)propil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-191)

25

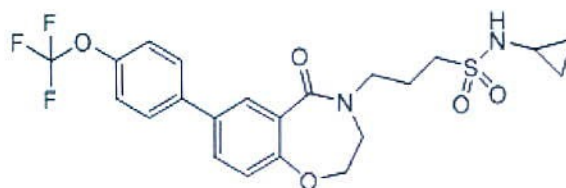


[00702] El **Compuesto 250-C** se sintetizó a partir del **Compuesto 250-A** y la sultona **250-B** mediante procedimientos tradicionales de alquilación. Se trató el **Compuesto 250-C** (84 mg, 0.19 mmol) con cloruro de tionilo a 60°C durante la noche. La mezcla resultante se concentró para producir el **Compuesto 250-D** crudo, el cual se trató con una solución de

15 azetidina (26µL, 2 eq) y trietilamina (250 µL) en DCM, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por varias horas, concentró y se purificó con HPLC para producir el **Compuesto II-191** (42 mg). El MS m/z : 485 (MH^+).

Ejemplo 251

20 **N-ciclopropil-3-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)propane-1-sulfonamida (Compuesto II-190)**



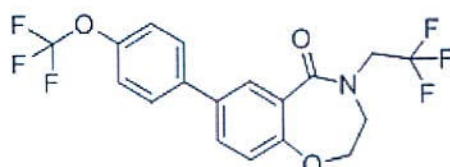
25

[00703] El **Compuesto II-190** se preparó de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados. El MS m/z : 485 (MH^+)

[00704] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el presente documento, usando los materiales de partida apropiados:

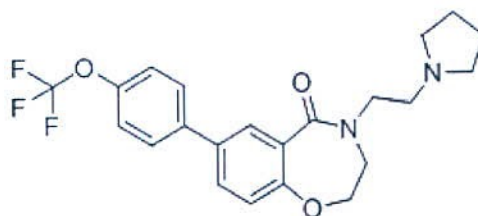
4-(2,2,2-trifluoroetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (Compuesto II-2) MS m/z 406,0 (M+H)



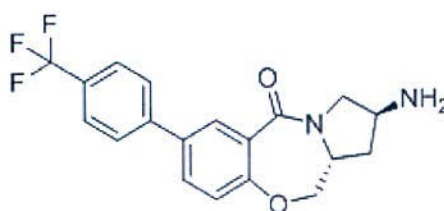
4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (Compuesto II-3) MS m/z 421,1 (M+H)



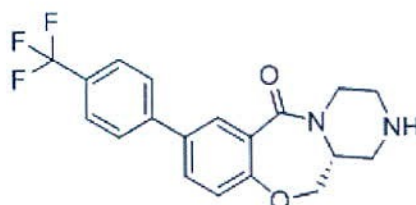
(2S,11aR)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobencof[1,4]pirrolo[2,1-

c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (Compuesto II-20) MS m/z 363 (M+H)



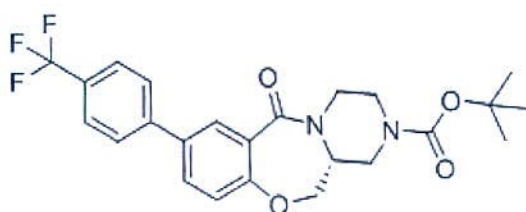
(R)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-bencof[1,4]pirazino[2,1-

c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (Compuesto II-26) MS m/z 363 (M+H)

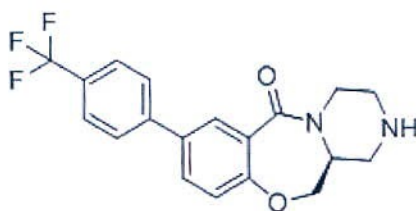


6-oxo-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-2(6H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (Compuesto II-27) MS m/z : 463

5 (MH⁺)



10 (S)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (Compuesto II-28) MS m/z : 363 (MH⁺)

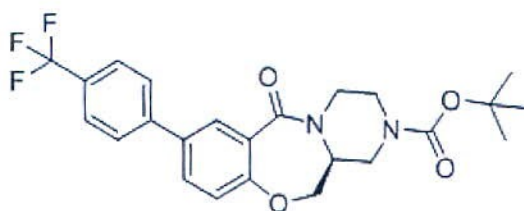


15

6-oxo-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-2(6H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (Compuesto II-29) MS m/z : 463

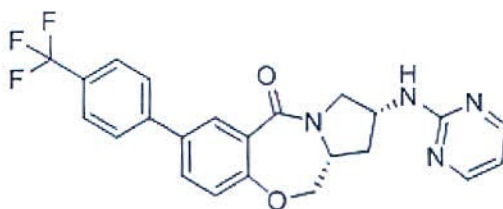
(MH⁺)

20

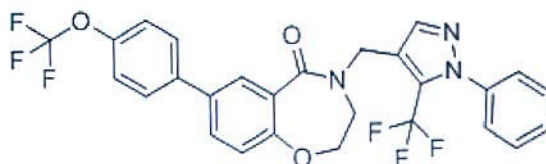


(2R,11aR)-2-(pirimidin-2-ilamino)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (Compuesto II-30) MS m/z :

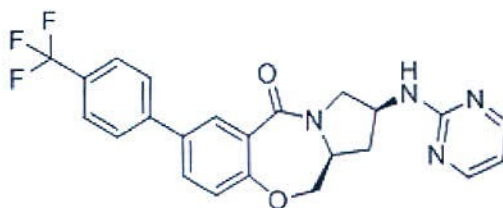
25 441 (MH⁺)



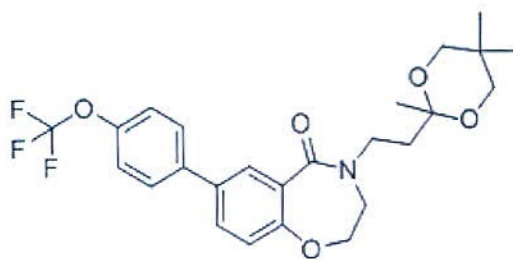
4-((1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
5 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-32) MS m/z 548,1 (M+H)



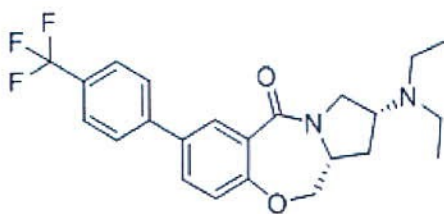
10 (2S,11aS)-2-(pirimidin-2-ilamino)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-
tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (Compuesto II-34) MS m/z :
441 (MH⁺)



15 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-35) m/z : 480,1 (MH⁺)

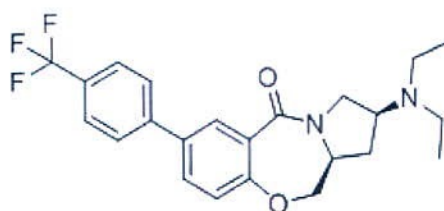


20
25 (2R,11aR)-2-(dietilamino)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-
tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (Compuesto II-36) MS m/z :
419 (MH⁺)



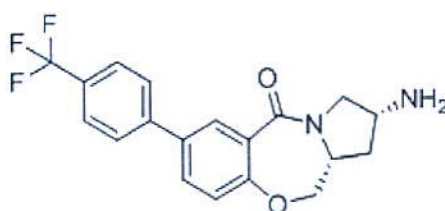
- 5 (2S,11aS)-2-(diethylamino)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenczo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (Compuesto II-37) MS m/z : 419 (MH^+)

10



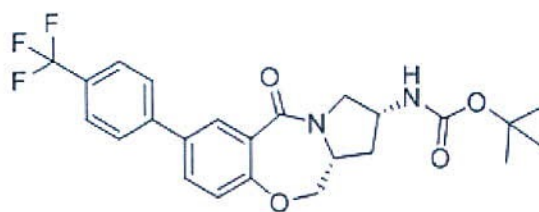
- 15 (2R,11aR)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenczo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (Compuesto II-38) MS m/z : 363 (MH^+)

20



- (2R,11aR)-5-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,5,11,11a-hexahidrobenczo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-39) MS m/z : 463 (MH^+)

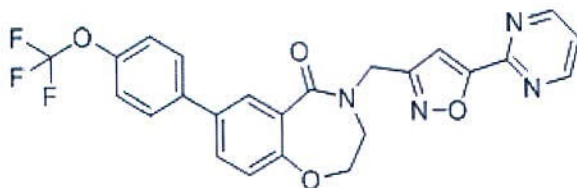
25



384
385

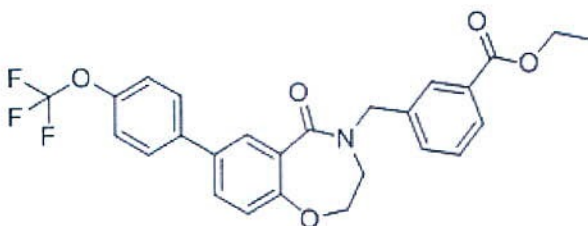
4-((5-(pirimidin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-40) MS m/z 483,1 (M+H)

5



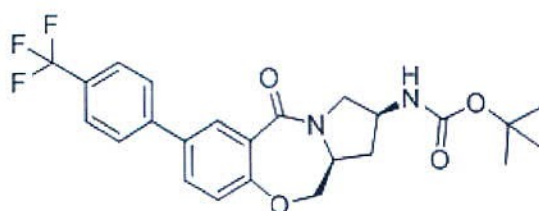
3-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)benzoato de etilo (Compuesto II-43) m/z : 486,1 (MH⁺)

10



(2S,11aS)-5-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,5,11,11a-hexahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-52) MS m/z : 463 (MH⁺)

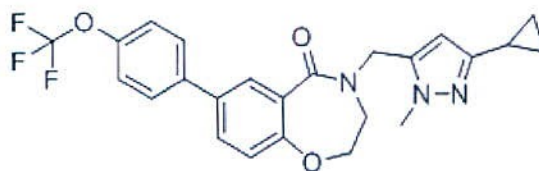
15



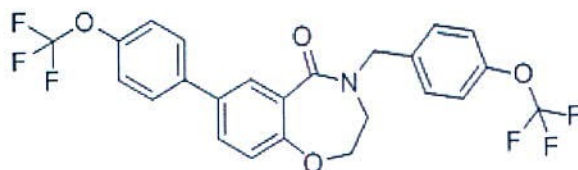
20

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

25

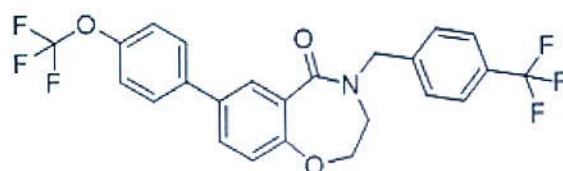


4-(4-(trifluorometoxi)bencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-55) MS m/z 498,1 (M+H)



7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)bencil)-3,4-

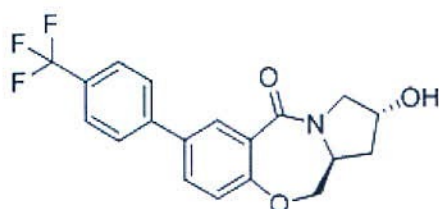
5 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-56) MS m/z 482,1 (M+H)



(2R,11aS)-2-hidroxi-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-

10 tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (Compuesto II-58) MS m/z :

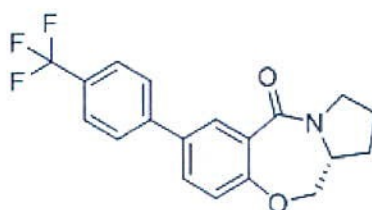
364 (MH⁺)



15

(R)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-

c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (Compuesto II-59) MS m/z : 348 (MH⁺)



20

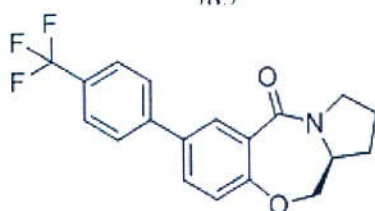
(S)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-

5(1H)-ona (Compuesto II-60) MS m/z : 348 (MH⁺)

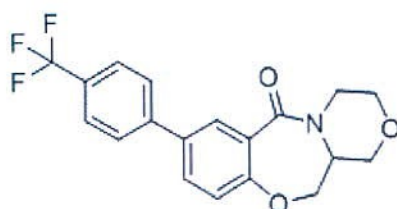
25

~~386~~
387

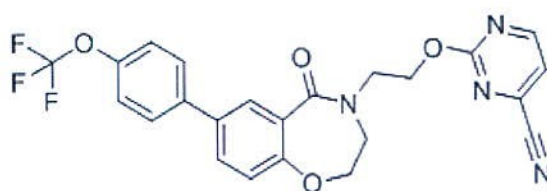
385



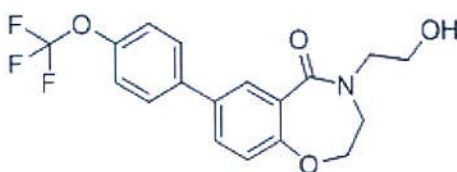
8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazepin-6(1H)-ona (Compuesto II-63) MS m/z : 364 (MH^+)



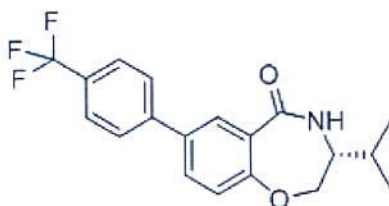
2-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etoxi)pirimidina-4-carbonitrilo (Compuesto II-66) MS m/z 471,1 ($M+H$)



4-(2-hidroxietyl)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-71) MS m/z 368,1 ($M+H$)



(R)-3-isopropil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-76) MS m/z : 349 (MH^+)

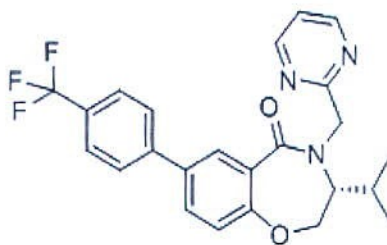


~~387~~

388

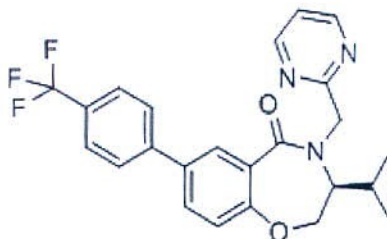
(R)-3-isopropil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-78) MS m/z : 442 (MH^+)

5



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

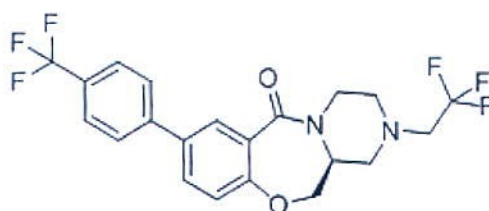
10



15

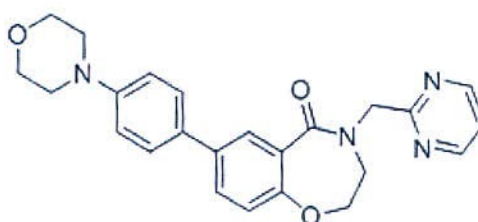
(S)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (Compuesto II-84) m/z : 445 (MH^+)

20

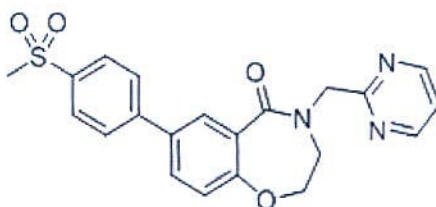


7-(4-morfolinofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-90) m/z : 417,2 (MH^+)

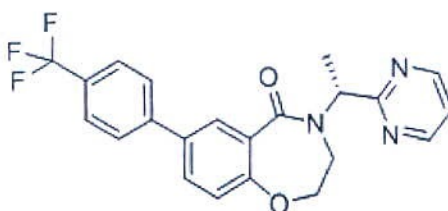
25



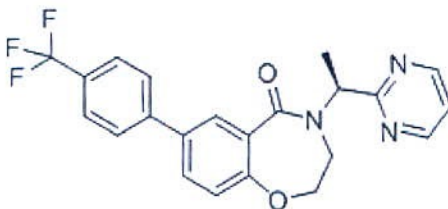
7-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-93) m/z : 410,0 (MH^+)



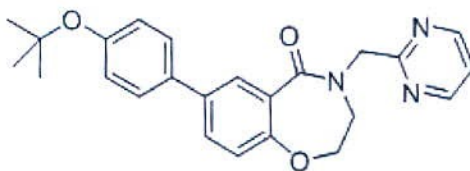
(R)-4-(1-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-95) m/z : 414 (MH^+)



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

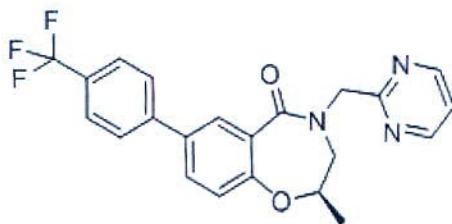


7-(4-terc-butoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-99) m/z : 404,5 (MH^+)

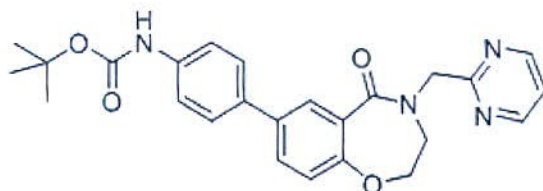


(R)-2-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-100) m/z : 414 (MH^+)

~~389~~
390

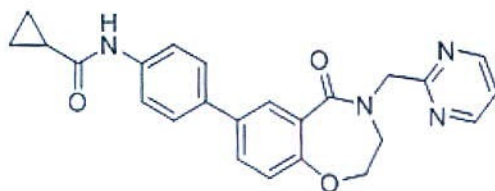


- 5 **4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenilcarbamato de terc-butilo (Compuesto II-103) m/z : 447,1 (MH^+)**



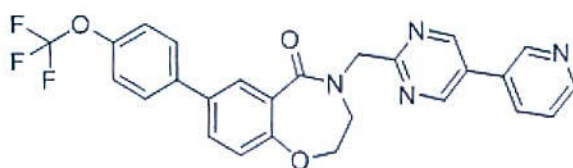
10

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



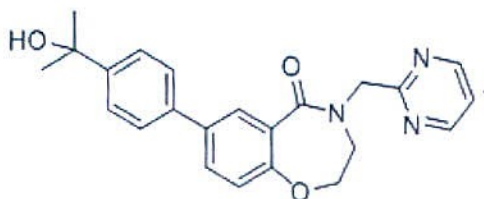
15

- 4-((5-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-114) MS m/z 493.1 ($M+H$)**



20

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



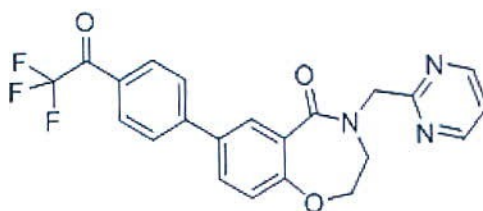
25

~~390~~

391

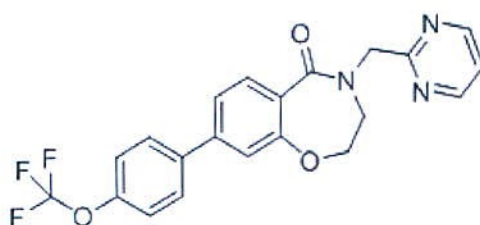
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-121) m/z : 428,2 (MH^+)

5



4-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto IV-1) MS m/z 416,0 ($M+H$)

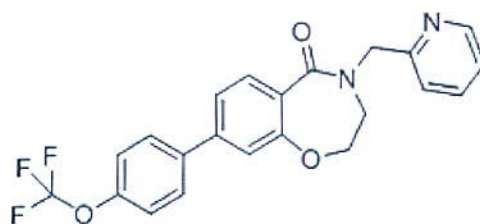
10



15

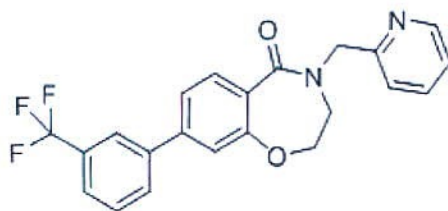
4-(piridin-2-ilmetil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto IV-2) MS m/z 415,1 ($M+H$)

20



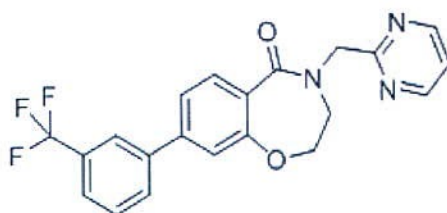
4-(piridin-2-ilmetil)-8-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto IV-3) MS m/z 399,1 ($M+H$)

25



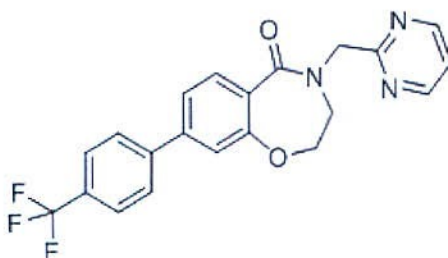
4-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (Compuesto IV-4) MS m/z 400,1 (M+H)



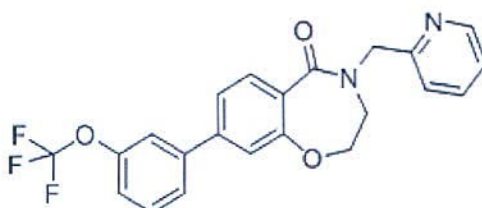
4-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (Compuesto IV-5) MS m/z 400,1 (M+H)



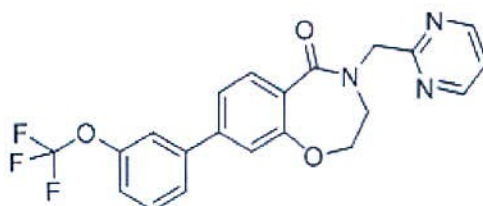
4-(piridin-2-ilmetil)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (Compuesto IV-6) MS m/z 415,1 (M+H)



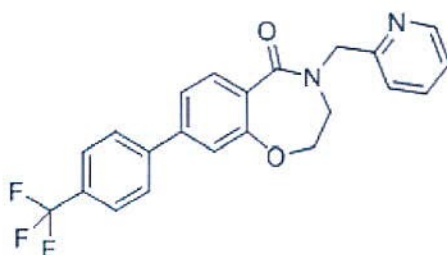
4-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (Compuesto IV-7) MS m/z 416,1 (M+H)



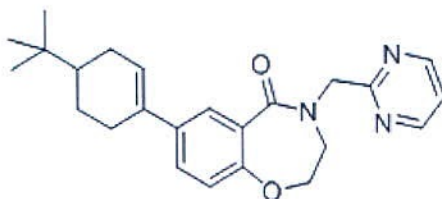
4-(piridin-2-ilmetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-

ona (Compuesto IV-8) MS m/z 399,1 (M+H)



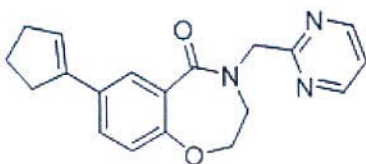
~~392~~
393

- 5 7-(4-terc-butilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto V-1) m/z : 392,2 (MH^+)



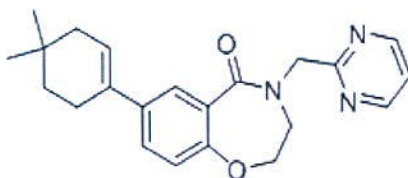
10

- 7-ciclopentenil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto V-2) m/z : 322,1 (MH^+)



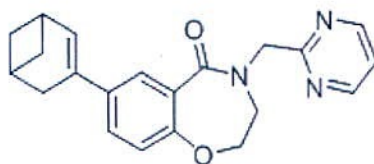
15

- 7-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto V-4) m/z : 364,2 (MH^+)



20

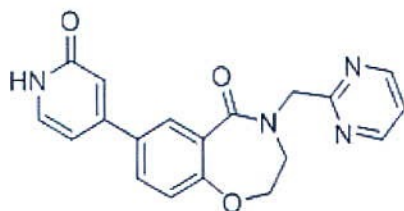
- 7-(biciclo[3.1.1]hept-2-en-3-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto V-7) m/z : 348,1 (MH^+)



25

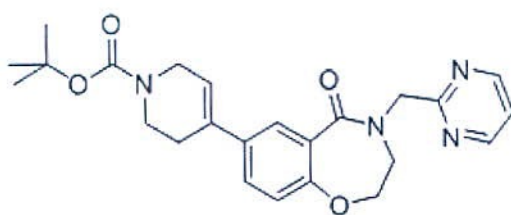
- 7-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-1) m/z : 349,1 (MH^+)

5



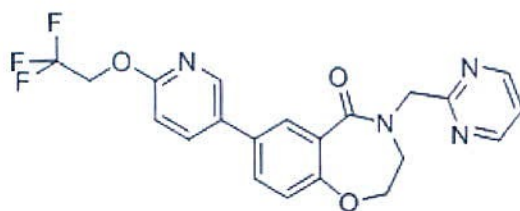
4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Compuesto VI-5) m/z : 436,9 (MH^+)

10



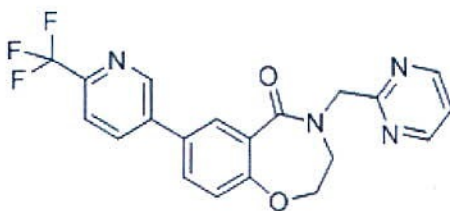
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-6) MS m/z 431,1 ($M+H$)

15



4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-8) MS m/z 401,1 ($M+H$)

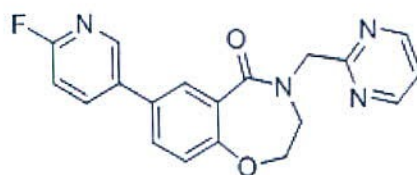
20



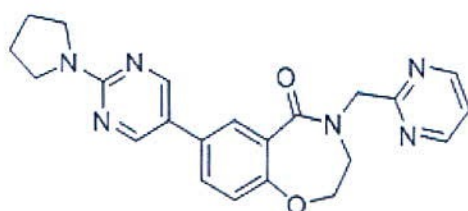
25

7-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-9) MS m/z 351,1 ($M+H$)

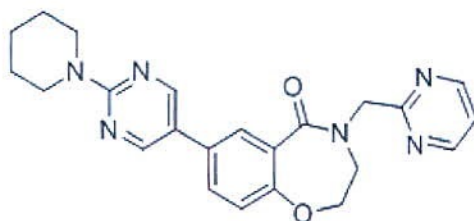
~~394~~
395



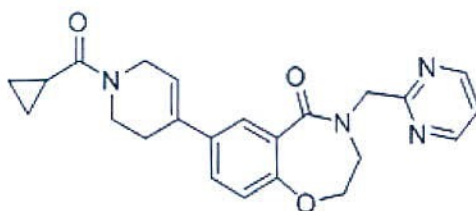
- 5 **4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-10)** MS m/z 403,1 (M+H)



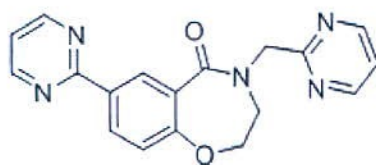
- 10 **7-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-11)** MS m/z 417,1 (M+H)



- 15 **7-(1-(ciclopropancarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-17)** m/z : 405,2 (MH⁺)



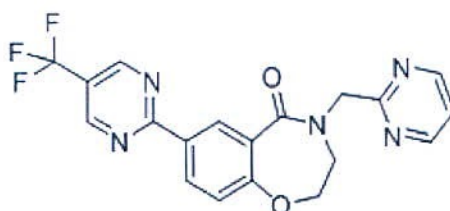
- 20 **7-(pirimidin-2-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-18)** MS m/z 334,1 (M+H)



- 25 **4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-19)** MS m/z 368,1 (M+H)

dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VI-19) MS m/z 402,1 (M+H)

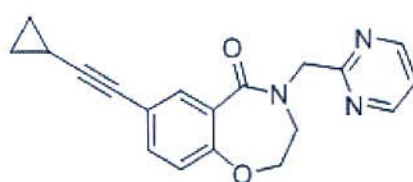
396



5

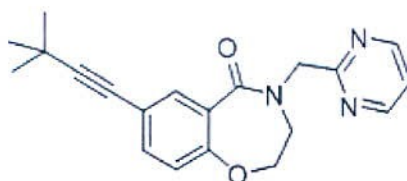
7-(ciclopropiletinil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VIII-1) m/z : 320,2 (MH⁺)

10



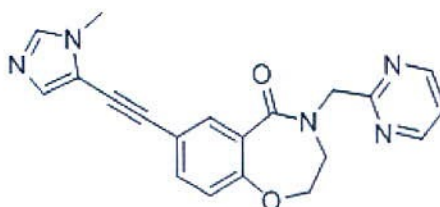
7-(3,3-dimetilbut-1-inil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VIII-2) m/z : 336,1 (MH⁺)

15



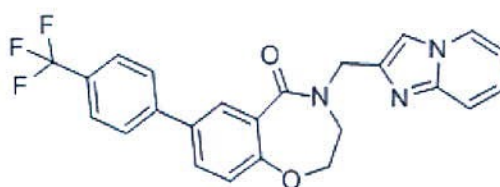
7-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VIII-3) m/z : 360,2 (MH⁺)

20

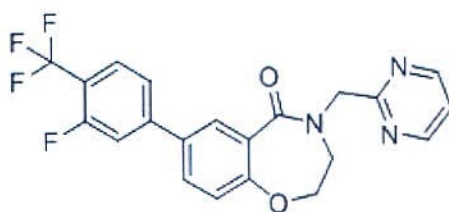


25

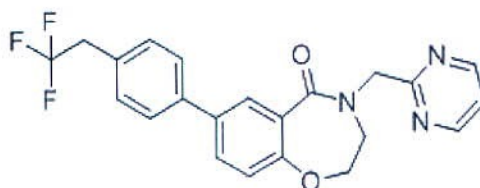
4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-135) m/z : 438,1 (MH⁺)



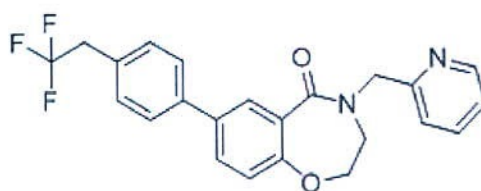
7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-
 5 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto II-136) m/z : 418,1 (MH^+)



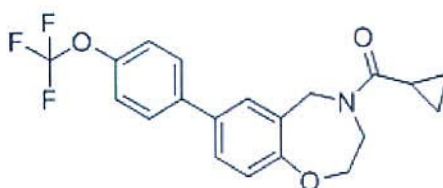
10 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
 5(2H)-ona (Compuesto II-150) m/z : 459,2 (MH^+)



15 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
 5(2H)-ona (Compuesto II-151) m/z : 458,2 (MH^+)



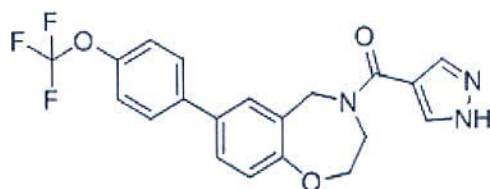
20 ciclopropil(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-
 il)metanona (Compuesto III-8) m/z : 378 (MH^+)



25 (1H-pirazol-4-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-

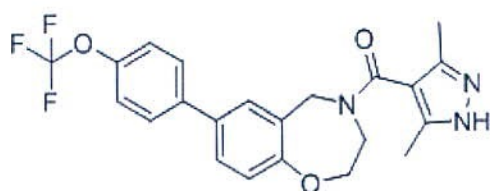
~~397~~
398

il)metanona (Compuesto III-13) m/z : 404 (MH^+)



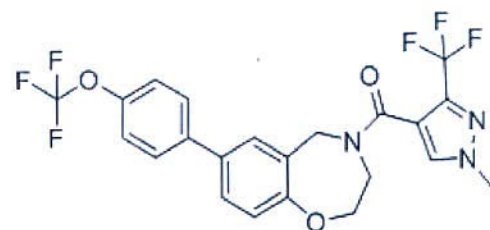
5

(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-14) m/z : 432,2 (MH^+)



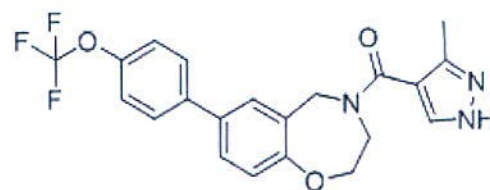
10

(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-16) m/z : 486,1



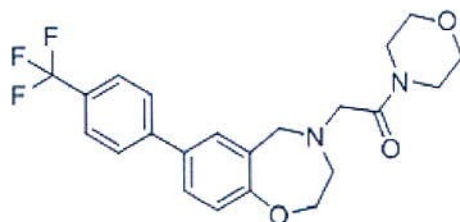
15

(3-metil-1H-pirazol-4-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (Compuesto III-17) m/z : 418,2



20

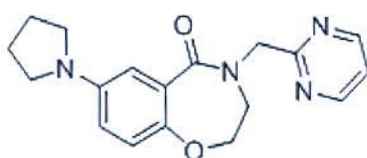
1-morfolino-2-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etanona (Compuesto III-28) m/z : 421 (MH^+)



25

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(pirrolidin-1-il)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona

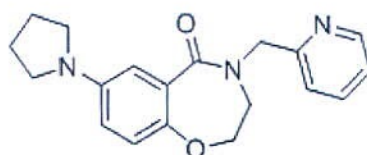
5 (Compuesto VI-34) MS m/z 325,1 (M+H)



10

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(pirrolidin-1-il)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona

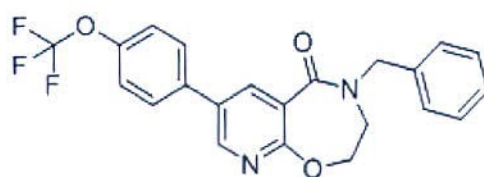
(Compuesto VI-35) MS m/z 324,1 (M+H)



15

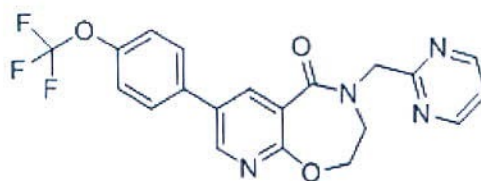
4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

(Compuesto XII-12) MS m/z 415,1 (M+H)



20

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XII-13) MS m/z 417,1 (M+H)



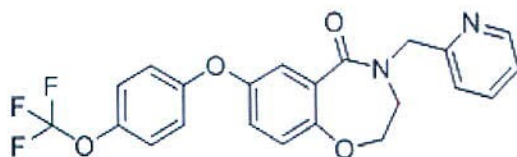
25

397

400

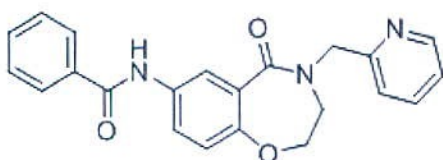
4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XIII-5) MS m/z 431.1 (M+H)

5



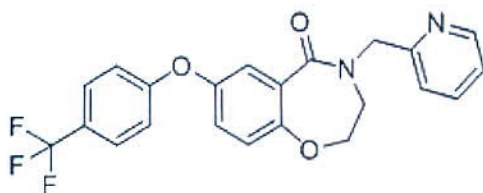
N-(5-oxo-4-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)benzamida (Compuesto XIII-7) MS m/z 374,1 (M+H)

10



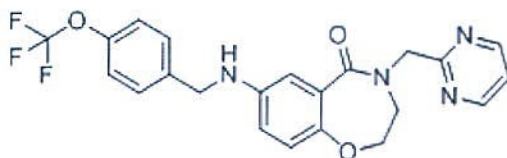
4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenoxi)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XIII-8) MS m/z 415,1 (M+H)

15



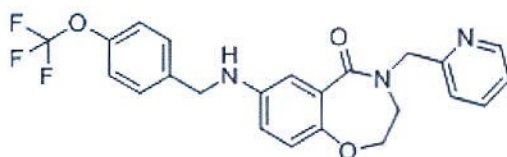
20

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)bencilamino)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XIII-9) MS m/z 445,1 (M+H)



25

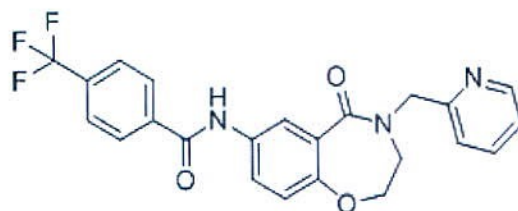
4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)bencilamino)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto XIII-11) MS m/z 444,1 (M+H)



400
401

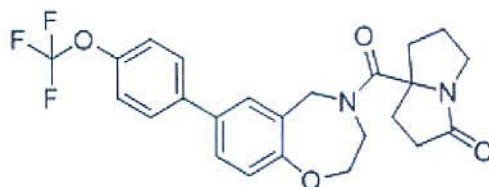
N-(5-oxo-4-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)-4-(trifluorometil)benzamida (Compuesto XIII-13) MS m/z 442,1 (M+H)

5



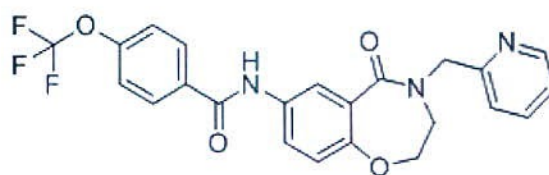
7a-(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)tetrahidro-1H-pirrolizin-3(2H)-ona (Compuesto III-59) MS m/z 461,4 (M+H)

10



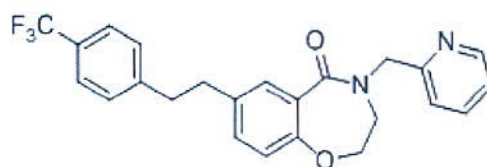
15

N-(5-oxo-4-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (Compuesto XIII-14) MS m/z 458,1 (M+H)



20

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (Compuesto VIII-7) MS m/z 427,4 (M+H)



25

Ejemplo 252

[00705] Se prepararon cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

~~401~~
402

400

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

[00706] Los ingredientes anteriores se mezclaron y con ellos se rellenaron cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 253

Se preparó una comprimido de Fórmula I usando los ingredientes posteriores:

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

Los componentes se mezclaron y comprimieron para formar comprimidos.

Ejemplo 254

[00707] Se preparó una formulación de polvo seco para inhalador que contiene los siguientes componentes:

20	% en peso
Ingrediente	
Ingrediente activo	5
Lactosa	95

[00708] El ingrediente activo se mezcló en lactosa y se agregó a un dispositivo de inhalación en polvo.

Ejemplo 255

[00709] Se prepararon comprimidos, cada uno que contiene 30 mg del ingrediente

~~402~~
403

activo, como sigue:

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

[00710] El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla N° 20 (US estándar) 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 N° 16 (US estándar). Los gránulos así producidos se secan a 50 °C y hasta 60 °C y se pasan a través de un tamiz de malla N° 16 (US estándar). El carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio, y talco, se pasan previamente a través de un tamiz de malla N° 30 (US estándar), luego se añaden a los gránulos que, después de mezclar, se comprimen en una prensa de comprimidos o tabletas para producir comprimidos que pesan cada uno 120 mg.

25 **Ejemplo 256**

[00711] Se preparan supositorios, cada uno contiene 25 mg de ingrediente activo, de la siguiente manera:

403
404

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	25 mg
Glicéridos de ácido graso saturado hasta	2.000 mg

5 [00712] El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz de malla N° 60 (US estándar) y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el mínimo de calor necesario. A continuación, la mezcla se vierte en un molde de supositorios de capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

Ejemplo 257

10 [00713] Se preparan suspensiones, que contienen cada una 50 mg de ingrediente activo por 5,0 ml de dosis, de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	50,0 mg
Goma de Xantano	4,0 mg
15 Carboximetil celulosa de sodio (11%)	
Celulosa Microcristalina (89%)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 g
Benzoato de sodio	10,0 mg
Saborizante y Colorante	c,s,
20 Agua purificada hata	5,0 mL

[00714] Se mezclaron el ingrediente activo, sacarosa y goma de xantano, se hicieron pasar a través de un tamiz de malla N° 10 (US estándar), y luego se mezclaron con una solución previamente preparada de la celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, el saborizante y el colorante se diluyeron con algo del
25 agua y se añadieron con agitación. A continuación se agregó agua suficiente para alcanzar el volumen requerido.

Ejemplo 258

404
405

[00715] Se puede preparar una formulación subcutánea de la siguiente manera:

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

5 Ejemplo 259

[00716] Se preparó una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

	Ingredientes	Cantidad
	Ingrediente activo	2,0 mg/mL
	Manitol, USP	50 mg/mL
10	Ácido glucónico, USP	c.s. (pH 5-6)
	agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 1,0 mL
	Gas Nitrógeno, NF	c.s.

Ejemplo 260

[00717] Se preparó una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

15	Ingredientes	gramos
	Ingrediente activo	0,2-10
	Span 60	2,0
	Tween 60	2,0
	Aceite mineral	5,0
20	Petrolato	0,10
	Metilparabeno	0,15
	Propilparabeno	0,05
	BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
	Agua	c.s. a 100

25 [00718] Todos los ingredientes anteriores, excepto agua, se combinaron y calentaron a 60°C con agitación. Después se agregó una cantidad suficiente de agua a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y después se añadió agua c.s. hasta 100

405
406

g.

Ejemplo 261

[00719] Composición de Liberación Sostenida

	Ingrediente	% de Intervalo de Peso
5	Ingrediente activo	50-95
	Celulosa microcristalina (relleno)	1-35
	Copolímero de ácido metacrílico	1-35
	Hidróxido de sodio	0,1-1,0
	Hidroxipropil metilcelulosa	0,5-5,0
10	Estearato de magnesio	0,5-5,0

[00720] Las formulaciones de liberación sostenida se preparan de la siguiente manera: el compuesto y el aglutinante dependiente del pH y cualquiera de los excipientes opcionales se mezclan íntimamente (mezclado en seco). A continuación, la mezcla mezclada en seco se granula en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se pulveriza en el polvo mezclado. El granulado se seca, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio), y se comprime en comprimidos. Las soluciones acuosas preferidas de bases fuertes son soluciones de hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o potasio, preferentemente hidróxido de sodio, en agua (que contiene opcionalmente hasta un 25% de solventes miscibles en agua, tales como alcoholes inferiores)).

[00721] Los comprimidos resultantes se pueden recubrir con un agente formador de película opcional, para su identificación, con fines de enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad de deglución. El agente formador de película estará presente normalmente en una cantidad que oscila entre 2% y 4% del peso de comprimido. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos en la técnica, e incluyen hidroxipropil, metilcelulosa, copolímeros catiónicos de metacrilato (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de metil-butilo - Eudragit® E - Röhm.

406
407

Pharma) y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes suplementarios.

[00722] Los comprimidos tienen preferentemente una dureza suficiente para resistir una compresión de 8 Kp. El tamaño del comprimido dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en el comprimido. Los comprimidos incluirán desde 300-1.100 mg de base libre del compuesto. Preferentemente, las tabletas incluirán cantidades de base libre del compuesto que varían desde aproximadamente 400-600 mg, 650-850 mg, o 900-1.100 mg.

[00723] Con el fin de influir en la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el cual el polvo que contiene al compuesto se mezcla en húmedo. Preferentemente, el tiempo total de mezclado del polvo, es decir, el tiempo durante el cual estará expuesto a la solución de hidróxido de sodio, variará desde 1 a 10 minutos, y preferentemente de 2 a 5 minutos. Después de la granulación, las partículas se retiran del granulador y se colocan en un secador de lecho fluido para secado a aproximadamente 60°C.

Ejemplo 262

[00724] Los ensayos de actividad se conducen en los siguientes Ejemplos usando métodos divulgados en el presente documento y aquellos bien conocidos en la técnica.

Ensayos de selección de corriente de sodio:

[00725] Se realizaron ensayos de corriente tardía de sodio (INa Tardía) y de corriente peak de sodio (INa peak) en una plataforma electrofisiológica automatizada, QPatch 16X (Sophion Bioscience, Copenhagen, Dinamarca), la cual usa la técnica fijación de voltaje en parches de membrana celular o "patch-clamp" sobre célula entera para medir las corrientes que pasan a través de la membrana celular en hasta 16 células a la vez. El ensayo usa una línea celular HEK293 (riñón embrionario humano) que expresa heterológicamente el canal de sodio cardiaco humano tipo silvestre, hNa_v1.5, adquirida de Millipore (Billerica, MA). No se coexpresaron subunidades beta junto con la subunidad alfa del canal de Na. Las células se mantuvieron mediante procedimientos estándares de cultivo de tejidos y la expresión

407
408

estable del canal se mantuvo con 400 $\mu\text{g/mL}$ de Geneticina en el medio de cultivo. Las células aisladas para uso en QPatch fueron incubadas durante 5 minutos en Detachin 1X (Genlantis, San Diego, EE.UU.) a 37 °C para asegurar que 80-90% de las células estén separadas y no sean parte de un agrupamiento celular. Los experimentos se llevaron a cabo a 23-25 °C.

[00726] Tanto para los ensayos de INa Tardía como de INa peak, la compensación de resistencias en serie se ajustó al 100%, y la compensación de resistencias en serie y de célula entera se realizó automáticamente. Las corrientes son digitalizadas a 25 kHz y filtradas con un filtro pasa bajo a 12 kHz y 10 kHz para los ensayos de INa peak y tardía, respectivamente. Las corrientes a través de los canales de sodio abiertos son automáticamente registradas y almacenadas en la base de datos de Sophion Bioscience Oracle (Sophion Bioscience, Copenhague, Dinamarca). El análisis se realiza usando el ensayo QPatch y el software de base de datos y los datos se compilan en Excel.

[00727] Los stocks de compuesto son preparados de forma rutinaria por el Banco de Muestras Gilead en viales de plástico a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, cuando los compuestos no son solubles en DMSO, son elaborados en 100% de etanol. Cuando es necesario los stocks son sonicados. La solución extracelular para la selección de INa tardía está compuesta de: NaCl 140 mM, KCl 4 mM, CaCl_2 1,8 mM, MgCl_2 0,75 mM y HEPES 5 mM con pH ajustado a 7,4 usando NaOH. La solución intracelular usada para perfundir el interior de las células tanto en los ensayos de INa Tardía como de INa peak contienen: CsF 120 mM, CsCl 20 mM, EGTA 5 mM, HEPES 5 mM y pH ajustado a 7,4 con CsOH. Los compuestos son diluidos en solución extracelular hasta 1 μM en viales de vidrio y después son transferidos a placas de pocillos de vidrio antes de la adición robótica a las células. La solución extracelular de sodio 0 mM (0Na-ECF) usada al final de cada experimento, en los ensayos de INa Tardía e INa peak, para medir la corriente de línea base contiene: N-metil-D-glucamina 140 mM; KCl 4 mM; CaCl_2 1,8 mM; MgCl_2 0,75 mM; HEPES 5 mM y el pH se ajustó a 7,4 con HCl.

408
409**Ensayo de Tamizaje de INa Tardía:**

[00728] Para el ensayo de INa Tardía, los canales de sodio son activados cada 10 segundos (0,1 Hz) despolarizando la membrana celular a -20 mV durante 250 milisegundos (ms) desde un potencial en reposo o basal de -120 mV. En respuesta a un paso de voltaje de -20 mV, las corrientes de sodio típicas de hNa_v1.5 se activan rápidamente hacia una corriente negativa máxima y después se inactivan casi completamente dentro de 3-4 ms.

[00729] Se sometieron a prueba compuestos para determinar su actividad en el bloqueo de la corriente tardía de sodio. La INa tardía se generó agregando 10 µM de Teflutrina (piretroide) a la solución extracelular mientras se registraban las corrientes de Na. Para confirmar el bloqueo de la I_{Na} tardía observada, usando el método de tamizaje o screening automatizado, se usaron un segundo intensificador de la I_{Na} tardía (ATX-II) y el método de patch-clamp. La ATX-II y la teflutrina ocupan sitios de unión distintos que no se superponen y modifican la función del canal de Na⁺ de manera diferente con el fin incrementar la I_{Na} tardía. Se han encontrado que los compuestos probados, en general, inhiben la I_{Na} tardía aumentada causada por cualquiera de los intensificadores de la I_{Na} tardía. Para los propósitos de la detección, la INa tardía se define como la corriente media entre 225 ms y 250 ms después escalar hasta -20 mV para activar los canales de Na. Después de establecer la configuración de registro de la célula entera, el activador de la INa tardía se agrega a cada pocillo 4 veces durante un periodo de 16-17 minutos, de manera que el componente tardío de la corriente de Na alcance un valor estable. A continuación, los compuestos son agregados (típicamente a 1 µM), en la presencia del activador de la INa tardía, con 3 adiciones durante el curso de 7 u 8 minutos. Las mediciones se tomaron al final de la exposición tras la adición del tercer compuesto y los valores se normalizaron al nivel de corriente presente cuando todo el Na⁺ fue removido de la solución extracelular después de dos adiciones de 0Na-ECF.

[00730] Los resultados se presentan como porcentaje de bloqueo de la INa tardía. Cuando se sometieron a prueba los compuestos en el ensayo descrito anteriormente con 10

409
u10

μM de Teflutrina para activar la I_{Na} tardía, por ejemplo, los Compuestos II-105 inhibieron (o redujeron) la corriente tardía de sodio en un 45% (véase la Tabla 1 para obtener datos adicionales del compuesto). La inhibición de la I_{Na} Tardía de la isoforma cardiaca $h\text{Na}_v 1.5$ respalda el uso de los compuestos de esta divulgación para tratar arritmias auriculares, arritmias ventriculares, insuficiencia cardiaca (que incluye insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca diastólica, insuficiencia cardiaca sistólica, insuficiencia cardiaca aguda), angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina inducida por ejercicio, enfermedad cardiaca congestiva, isquemia, isquemia recurrente, lesión por reperfusión, infarto al miocardio, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar y claudicación intermitente.

Ensayo de Tamizaje de la I_{Na} peak :

[00731] El efecto de los compuestos también se evaluó en varios otros ensayos, entre los que se incluye su efecto en la I_{Na} peak . La buena separación entre las concentraciones del compuesto de prueba para reducir la I_{Na} tardía y peak es beneficiosa, ya que permite la separación del efecto deseado en la reducción de la disfunción eléctrica y mecánica inducida por la I_{Na} tardía del efecto indeseado en la reducción de la I_{Na} peak, lo cual puede conducir a la disminución o bloqueo de la conducción de la estimulación eléctrica en el corazón. Se considera que los compuestos de Fórmula I evitan un bloqueo significativo de la I_{Na} peak. Puesto que la I_{Na} peak en las células usadas en el presente documento puede variar ampliamente, introduciendo artefactos en la registro, la concentración de Na^+ en el baño puede ser reducida a 20 mM y se puede agregar un catión no permeante para compensar el Na^+ que se removió para mantener la osmolaridad y fuerza iónica de la solución (véase los detalles de la solución más adelante). Los análisis de la I_{Na} peak, en general, requieren corrección por run-down o agotamiento antes de determinar el % de bloqueo del compuesto de prueba en la corriente peak .

[00732] Se desarrolló un ensayo de tamizaje de la I_{Na} peak por separado, para permitir la evaluación del efecto de los compuestos en la I_{Na} peak tanto a frecuencias de

410
411

estimulación bajas como altas y así identificar los compuestos que son altamente selectivos en el bloqueo de la I_{Na} tardía pero que no bloquean la I_{Na} peak. Se usó una baja frecuencia de estimulación de 0,1 Hz para determinar el efecto del compuesto de prueba cuando el canal pasa la mayor del tiempo en estado de reposo (cerrado) y obtener información acerca del Bloqueo Tónico (TB, sigla en inglés de Tonic Block). Se usó una frecuencia de estimulación más alta (3Hz) para medir el bloqueo del canal cuando éste pasa la mayor parte del tiempo en estados activado e inactivado y obtener una medida del Bloqueo Dependiente del Uso (UDB, sigla en inglés de Use-Dependent Block). El bloqueo dependiente del uso se refiere a la acumulación de bloqueo con el aumento de frecuencia de la activación de canal. El bloqueo de la I_{Na} peak cardíaca por compuestos de la presente divulgación se incrementa con un incremento en la frecuencia de estimulación desde 0,1 a 1-5 Hz (frecuencias encontradas ya sea en un corazón normal o durante taquicardia). Por lo tanto, se espera que la reducción de la I_{Na} peak por compuestos de la presente divulgación será mayor a frecuencias cardíacas altas, tal como aquellas que se producen durante las taquiarritmias, que a frecuencias cardíacas normales. En consecuencia, compuestos de la presente divulgación pueden reducir la sobrecarga de Na^+ y Ca^{2+} debido a la I_{Na} tardía y a la actividad y conducción eléctrica anormal en un miocardio arritmico, especialmente durante isquemia.

[00733] Se eligió un potencial basal de -100 mV y una frecuencia de estimulación de 3 Hz de manera que el compuesto de referencia pudiese tener un efecto menor, pero detectable, bajo condiciones experimentales, permitiendo la comparación directa de los nuevos compuestos con la referencia. La solución extracelular para detección de la I_{Na} peak está compuesta de: NaCl 20 mM, N-metil-D glucamina 120 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 0,75 mM y HEPES 5mM con pH ajustado a 7,4 usando HCl. La solución intracelular usada para el ensayo de la I_{Na} peak es la misma que se usa para el ensayo de la I_{Na} Tardía (véase más arriba).

[00734] Para el ensayo de la I_{Na} peak, se activaron los canales de Na^+

despolarizando la membrana celular a 0 mV durante 20 ms desde un potencial basal de -100 mV. Después de establecer la configuración de registro de célula entera, se estimularon los canales para que se abrieran utilizando una frecuencia de estimulación baja (0,1 Hz) durante 7 minutos, de manera que la registro puede ser monitoreado y se pueda evaluar el grado de estabilización del registro. Después de este periodo de estabilización, la frecuencia de estimulación se incrementó a 3 Hz durante 2 minutos y después se volvió a 0,1 Hz. Puesto que una estimulación de 3 Hz causa una reducción menor en la corriente peak aún en ausencia de compuesto, se usó este control interno para cada célula, cuando no hay compuesto presente, para corregir los resultados de la estimulación a 3 Hz cuando el compuesto está presente. Después de la estimulación a 3 Hz bajo las condiciones de control, se dejó que la célula se recuperara durante 200 segundos antes de añadir el compuesto. El compuesto de prueba se ensayó a 1 ó 3 μ M (dependiendo del % de bloqueo del la INa Tardía a 1 μ M) y se agregó 3 veces a intervalos de 60 segundos, mientras se estimulan los canales a 0,1 Hz para que se abran y así monitorear el progreso del TB. Después de la adición del tercer compuesto, se impuso un periodo de espera de 320 segundos para alcanzar el equilibrio antes de que comience el segundo periodo de estimulación a 3 Hz. El TB se midió antes del segundo periodo de estimulación a 3 Hz. Se analizaron tanto TB como UDB incorporando corrección run-down para la INa peak y se calculó el UDB compensando el pequeño efecto dependiente de uso del protocolo de estimulación en la INa peak en ausencia del compuesto. El compuesto II-105 exhibió un TB de la INa peak de 9% y UDB de la INa peak de 11%, ambos medidos a 1 μ M.

[00735] Los datos anteriores demuestran la selectividad del Compuesto II-105 para bloquear la INa tardía comparada con la INa peak (45% contra 9% para el TB de la INa peak ; y 45% contra 11% para el UDB de la INa peak) y sugiere que el Compuesto II-105 debería mostrar efectos mínimos o nulos en la conducción a través del corazón (la cual es conducida por la INa peak) a concentraciones que efectivamente bloquean la INa tardía.

Ensayo de Tamizaje de hERG:

412
CIB

[00736] Los compuestos también fueron estudiados para determinar su efecto en el bloqueo del canal de K^+ , hERG. Al menos una separación de 3-5 veces, preferentemente una separación de 10 veces, de los valores IC_{50} de los compuestos en la inhibición de la I_{Na} tardía (más potente) y hERG (menos potente) indica que es improbable que un compuesto cause efectos proarrítmicos y/o prolongación del Q-T a concentraciones necesarias para reducir la I_{Na} tardía.

[00737] Los compuestos fueron examinados para estudiar su actividad en el bloqueo del canal de potasio hERG en AVIVA Biosciences (San Diego, CA, USA). El canal de hERG es heterológamente expresado en una línea de células CHO (Ovario de Hámster Chino). Las células se mantuvieron mediante procedimientos estándares de cultivo de tejido y la expresión estable del canal se mantuvo con 500 μ g/mL de G418 en el medio de cultivo. Las células se cosecharon para someterlas a ensayo en el patch-clamp automatizado PatchXpress 7000A con Accumax (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) para aislar células únicas.

[00738] Las siguientes soluciones fueron usadas para los registros electrofisiológicos. La solución externa contiene: $CaCl_2$ 2mM; $MgCl_2$ 2mM; KCl 4mM; NaCl 150mM; Glucosa 10mM; HEPES 10mM (pH 7,4 con NaOH 1M; osmolaridad, ~310 mOsm). La solución interna contiene: KCl 140mM, $MgCl_2$ 10mM, EGTA 6mM, HEPES 5mM, ATP 5mM (pH ajustado a 7,25 con KOH; osmolaridad, ~295 mOsm).

[00739] Los canales hERG se activaron cuando el voltaje fue primero escalonado a -50 mV durante 300 ms desde el potencial basal de -80 mV y después escalonado a +20 mV durante 5 segundos. A +20 mV los canales se abrieron y después se inactivaron en gran parte, de manera que las corrientes fueron relativamente pequeñas. Después de regresar a -50 mV desde +20 mV, las corrientes de hERG aumentaron de forma transitoria conforme la inactivación fue rápidamente eliminada y después el canal se cerró. La primera etapa a -50 mV durante 300 ms se usó como una línea base para medir la amplitud del peak durante el paso a -50 mV después de la activación del canal. La corriente de cola del peak a -50 mV

se midió tanto bajo condiciones de control como después de la adición del compuesto, cada célula sirvió como su propio control.

[00740] Todos los compuestos se prepararon como stocks en DMSO a 10mM en viales de vidrio. Las soluciones stock se mezclaron vigorosamente mediante agitación vorticial y sonicación durante aproximadamente 2 minutos a temperatura ambiente. Para los ensayos, los compuestos se diluyeron en viales de vidrio usando una etapa de dilución intermedia en DMSO puro y luego se diluyeron adicionalmente en una solución externa hasta las concentraciones de trabajo. Las diluciones se prepararon no más de 20 minutos antes de su uso.

[00741] Para los registros electrofisiológicos, después de lograr la configuración de célula entera, las células se monitorearon durante 90 segundos para evaluar la estabilidad y se lavaron con solución externa durante 66 segundos. A continuación, se aplicó a las células el protocolo de voltaje descrito anteriormente cada 12 segundos y durante todo el procedimiento. Sólo se permitió ingresar al procedimiento de adición de compuesto a las células con parámetros de registro estable y que cumplen con el criterio de salud especificado.

[00742] En primer lugar se aplicó a las células una solución externa que contenía DMSO al 0,1% (vehículo) para establecer la amplitud de corriente peak de control. Después de dejar que la corriente se estabilizara durante 3 a 5 minutos, se aplicaron 1 μ M y después 10 μ M de compuestos de prueba. Cada concentración de compuesto se agregó 4 veces y las células se mantuvieron en la solución de ensayo hasta que el efecto del compuesto alcanzó el estado estacionario o durante un máximo de 12 minutos. Después de la adición del compuesto de prueba, se agregó un control positivo (Cisaprida 1 μ M) que debería bloquear >95% de la corriente durante el experimento para que éste sea considerado válido. El lavado en el compartimiento de solución externa se realizó hasta que la recuperación de la corriente alcanzó el estado estacionario. Los datos se analizaron usando el software DataXpress y su base de datos en SQL Server asociada, Clampfit

414

415

(Molecular Devices, Inc., Sunnyvale, EE.UU.) y Origin 7 (Originlab Corp.). Cuando el Compuesto II-105 fue probado en el ensayo descrito anteriormente inhibió (o redujo) la actividad del canal de potasio hERG en <10% a 1 μ M (véase Tabla1 para datos adicionales del compuesto).

5 [00743] Los compuestos se estudiaron usando los métodos del ensayo divulgados anteriormente. Se obtuvieron datos probando los compuestos enumerados a una concentración de 1 μ M en los ensayos de I_{Na} peak y tardía (y otras concentraciones cuando fue necesario) y a 1 μ M y 10 μ M en el ensayo de canal hERG.

10 TABLA 1: Resultados de Ensayo de la I_{Na} Tardía

Nº	I _{Na} tardía 1 μ M	TB Peak 1 μ M	UDB Peak 1 μ M
II-1	25		
II-3	15		
II-4	30		
II-5	26		
II-6	16		
II-7	34		
II-8	21		
II-10	43	9	2
II-11	23		
II-12	21		
II-13	18		
II-14	47	7	6
II-15	48	8	8
II-16	19		
II-17	59	47	46

415

416

Nº	I _{Na} tardía 1µM	TB Peak 1µM	UDB Peak 1µM
II-19	21		
II-21	18		
II-22	30		
II-23	25		
II-24	23		
II-25	25		
II-31	51	9	8
II-33	46	10	13
II-35	25		
II-39	16		
II-41	17		
II-42	34		
II-43	23		
II-44	39		
II-45	27		
II-46	25		
II-47	60	13	45
II-48	47	13	53
II-49	63	28	44
II-50	48	5	19
II-51	20		
II-54	51	13	20
II-57	55	50	41
II-59	15		
II-61	41		

416

417

Nº	I _{Na} tardía 1µM	TB Peak 1µM	UDB Peak 1µM
II-62	49	10	14
II-64	55	12	19
II-65	19		
II-67	22		
II-68	17		
II-69	33		
II-70	37		
II-71	12		
II-72	60	22	34
II-73	42		
II-74	12		
II-75	68	45	59
II-77	21		
II-83	31		
II-87	22		
II-88	41		
II-89	28		
II-91	54	8	11
II-92	34		
II-95	19		
II-97	36		
II-98	39		
II-102	21		
II-104	21		
II-105	45	9	11

417

418

Nº	I _{Na} tardía 1µM	TB Peak 1µM	UDB Peak 1µM
II-106	18		
II-107	18		
II-110	35		
II-113	27		
II-115	21		
II-117	37		
II-122	19		
II-123	21		
II-124	17		
II-129	33		
II-133	23		
II-134	69	38	34
II-135	32		
II-136	30		
II-137	54	28	26
II-138	47	16	23
II-139	31		
II-140	32		
II-141	73	40	40
II-142	19		
II-143	65		
II-144	68	34	41
II-145	19		
II-146	36		
II-147	54	13	6

418

419

Nº	I _{Na} tardía 1µM	TB Peak 1µM	UDB Peak 1µM
II-148	17		
II-150	27		
II-151	51	13	14
II-152	23		
II-153	56	15	13
II-154	25		
II-155	38	13	11
II-156	48	23	13
II-157	43	13	16
II-158	58	34	26
II-159	28		
II-160	48		
II-162	20		
II-163	28		
II-164	75		
II-165	56	15	30
II-166	53	20	34
II-167	56	20	25
II-168	44	36	47
II-169	65	23	23
II-170	66	36	31
II-171	24		
II-172	33		
II-174	48	7	18
II-175	53	21	16

419

420

Nº	I _{Na} tardía 1µM	TB Peak 1µM	UDB Peak 1µM
II-176	68	45	44
II-177	22		
II-178	19		
II-179	21		
II-186	55	20	30
II-187	62	9	21
II-189	53	23	28
II-190	18		
II-191	25		
II-192	15		
II-193	70		
II-194	63		
II-195	66		
III-1	33		
III-4	35		
III-10	29		
III-11	20		
III-12	39	10	17
III-15	50	19	18
III-23	26		
III-24	17		
III-29	48	11	14
III-30	16		
III-32	22		
III-33	37		

420

421

Nº	I _{Na} tardía 1µM	TB Peak 1µM	UDB Peak 1µM
III-37	41		
III-38	28		
III-40	22		
III-50	24		
III-58	26		
IV-4	14		
V-1	24		
V-3	23		
V-5	49	5	5
VI-4	36		
VI-11	19		
VI-26	28		
VI-30	40		
VI-31	61	50	42
VI-32	66	28	26
VI-36	47		
VI-37	48		
VIII-4	61	12	19
VIII-5	32		
VIII-6	38		
VIII-7	59		
VIII-8	47		
VIII-9	50		
VIII-10	25		
VIII-11	42		

421

422

Nº	I _{Na} tardía 1µM	TB Peak 1µM	UDB Peak 1µM
IX-2	22		
IX-3	27		
X-8	50	6	10
X-11	48	17	20
X-12	26		
XII-1	53	25	21
XII-2	57	45	64
XII-3	44	51	79
XII-5	25		
XII-8	36		
XII-9	22		
XII-10	45	13	20
XII-11	55	25	24
XII-14	26		
XIII-1	16		
XIII-2	19		
XIII-3	17		
XIII-4	51	8	9
XIII-6	60	8	8
XIII-10	22		

[00744] Los resultados de ensayo mostrados en la tabla anterior establecen que los compuestos sometidos a prueba muestran actividad como moduladores de la corriente tardía de sodio, por ejemplo inhibiendo (o reduciendo) la corriente tardía de sodio.

422

423

[00745] En algunas formas de realización los efectos de un compuesto de Fórmula I son específicos para la corriente tardía de sodio y muestran poca o ninguna actividad con respecto a uno o más otros canales iónicos. De este modo, en algunas formas de realización, un compuesto que tiene una actividad de reducción de la corriente tardía de sodio también presentará poca o ninguna actividad con respecto a la corriente de sodio peak. En formas de realización particulares, un compuesto que tiene una actividad de reducción de la corriente tardía de sodio también presentará poca o ninguna actividad con respecto al canal de potasio hERG.

[00746] La Tabla 2 es un resumen que compara la capacidad del compuesto II-73 y ranolazina de bloquear la corriente de Na⁺ hNa_v 1.5 peak y tardía y la corriente de K⁺ hERG. Los datos en la Tabla 2 se obtuvieron en experimentos similares pero no necesariamente contemporáneos.

TABLA 2

	IC ₅₀ μM			Razón IC ₅₀ (veces)	
	INa tardía	INa Peak	hERG	INa peak / INa tardía	hERG/ INa tardía
II-73	0,6 ± 0,1	52 ± 5	5,7 ± 0,6	87	10
Ranolazina	6,7 ± 1,4	428 ± 33	13,4 ± 0,5	64	2

[00747] Los datos anteriores sugieren que el compuesto del Ejemplo II-73 exhibe propiedades comprables o mejoradas con respecto a los parámetros probados.

Ensayo de Canales de Ca²⁺ tipo L- Ensayo de Chang:

[00748] Se analizaron compuestos seleccionados para determinar su capacidad de bloqueo del canal de Ca²⁺ tipo L cardíaco (hCav1.2, codificado por el gen CACNA1C

humano y coexpresado con la subunidad beta-2, codificada por el gen CACNB2 humano y alpha2delta1, codificado por el gen CACNA2D1). El canal de Ca^{2+} es heterológamente expresado en una línea de células CHO (Hámster de Ovario Chino). Las células se mantuvieron mediante procedimientos estándares de cultivo de tejido y la expresión estable del canal se mantuvo con antibióticos apropiadamente seleccionados en el medio de cultivo. Las células se cosecharon para someterlas a ensayo en el patch-clamp automatizado PatchXpress (Modelo 7000A, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) lavándolas dos veces con Solución Salina Balanceada de Hank, tratandol las células con tripsina y re-suspendiendo las células en medio de cultivo ($4-6 \times 10^6$ células en 20 mL). Las células en suspensión se dejaron recuperar durante 10 minutos en una incubadora de cultivo de tejido ajustado a 37°C en una atmósfera de CO_2 al 5% y aire humidificado al 95%.

[00749] Las siguientes soluciones fueron usadas para los registros electrofisiológicos. La solución externa contiene (mM): 137 NaCl, 4 KCl, 1,8 CaCl_2 , 1 MgCl_2 , 10 Glucosa, 10 HEPES (pH 7,4 con NaOH). La solución interna contiene (mM): 130 Cs de Aspartato, 5 MgCl_2 , 10 EGTA, 4 ATP, 0.5 GTP, 10 HEPES, (pH ajustado a 7,2 con N-metil-D-glucamina).

[00750] El vehículo es aplicado a células naïve ($n \geq 2$, donde n = número de células) durante un intervalo de exposición de 5-10 minutos. Cada intercambio de solución se realiza por cuadruplicado. Al final de cada experimento, se agregó una concentración de saturación de nifedipina (10 μM) para bloquear la corriente de hCav1.2. La corriente débil es digitalmente sustraída del registro de la corriente total de membrana.

[00751] Las soluciones stock de compuesto de prueba se prepararon por adición de dimetil sulfóxido (DMSO) y se almacenaron congeladas. Cada stock de compuesto de prueba en DMSO es sonificado (Modelo 2510/5510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT), a temperatura ambiente por al menos 20 minutos para facilitar la disolución. Las concentraciones del compuesto de prueba se prepararon frescas diariamente diluyendo las soluciones stock en solución salina fisiológica extracelular estándar (véase más arriba). El

porcentaje máximo de DMSO agregado con el compuesto es 0,1%. Todas las soluciones de control y compuestos de prueba se colocaron en una placa de compuesto de 96 pocillos recubierta con vidrio antes de cargarlos en el PatchXpress.

425

[00752] Se aplicaron a células naïve ($n \geq 2$, donde n = número de células/concentración) dos concentraciones (1, 10 μM) de cada compuesto de prueba a intervalos de cinco minutos (5) a través de puntas de micropipeta de polietileno desechables. Cada concentración del compuesto de prueba se agregó a la célula por cuadruplicado. La duración total de la exposición a cada concentración del compuesto de prueba fue de 5 minutos.

10 [00753] El inicio y el estado estacionario del bloqueo de hCav1.2 (los canales $\alpha 1C/\beta 2/\alpha 2\delta$ se miden usando un patrón de voltaje de estímulo que consiste de un pulso de prueba despolarizante (duración, 200 ms; amplitud, 10 mV) a intervalos de 10 s desde un potencial basal de -80 mV. La corriente peak se mide durante un paso a 10 mV.

[00754] El Compuesto II-73, cuando se somete a prueba en el ensayo descrito anteriormente, bloquea la corriente tardía de hCav1.2 en un 14% y la corriente peak de hCav1.2 en un 32% a una concentración de 1 μM . A una concentración de 10 μM el compuesto II-73 bloquea la corriente tardía de hCav1.2 en un 47% y la corriente peak de hCav1.2 en un 79%.

Ejemplo 263

20 [00755] Los compuestos de la presente divulgación que bloquean la I_{Na} tardía cardíaca también pueden mediar el UDB de otras isoformas de canal de Na^+ que incluyen las principales isoformas de canal de Na^+ en las fibras del dolor del sistema nervioso periférico, $\text{Nav}1.7$ y 1.8 . Los compuestos de la presente divulgación que bloquean estos canales también pueden ser útiles para reducir el dolor neuropático.

25 [00756] En formas de realización particulares, un compuesto exhibirá una alta selectividad para la actividad moduladora de la corriente tardía de sodio en comparación con la actividad en uno o más otros canales iónicos. La selectividad de un compuesto puede

ser determinada mediante la determinación del porcentaje de reducción de la corriente tardía de sodio provocada por el compuesto, medida a través del ensayo descrito anteriormente. El porcentaje de reducción de otra actividad de canal iónico, tal como el canal de potasio hERG, debido al compuesto, se determina como se describió anteriormente. La selectividad se determina tomando la razón de (porcentaje de reducción en la corriente tardía de sodio) a (porcentaje de reducción en otra actividad de canal iónico). Los ensayos conducidos para medir las actividades en este sentido deben ser realizados como se describe anteriormente, con el compuesto a una concentración de 10 μM (o al límite superior de solubilidad, si es menor). En formas de realización particulares, la selectividad de un compuesto de la divulgación será al menos 5:1, por ejemplo, al menos 6:1, al menos 7:1, al menos 8:1, al menos 9:1, al menos 10:1, al menos 12:1, al menos 15:1, al menos 20:1, o al menos 25:1, cuando se compara el porcentaje de reducción en la corriente tardía de sodio contra el porcentaje de reducción de una de las corrientes peak de sodio, la corriente de canal de potasio hERG. Los datos de selectividad pueden ser calculados en base en los valores proporcionados en los Ejemplos anteriores.

[00757] La evidencia respalda el papel de $\text{Na}_v1.7$ sensible a tetrodotoxina en la patogénesis del dolor. En este ensayo, usando la técnica patch-clamp sobre célula entera, se examinaron los efectos de los compuestos de la divulgación en la corriente peak de Na^+ (I_{Na}) $\text{hNa}_v1.7$ (subunidades $\text{hNa}_v1.7+\beta 1$) como se describe previamente (Rajamani et al, 2009). Las células se mantuvieron continuamente usando MEM (Gibco-Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con 10% de suero bovino fetal inactivado por calor, 1% de penicilina-estreptomicina, 600 $\mu\text{g/mL}$ de geneticina (Gibco-Invitrogen), 2 $\mu\text{g/mL}$ de blastocidina (Calbiochem, NJ, USA), y se incubaron a 37°C en una atmósfera de CO_2 al 5% en aire. Para el registro de I_{Na} de $\text{hNav}1.7$, las células HEK293 son superfundidas en una solución extracelular que contiene (en mM): 140 NaCl, 3KCl, 10 HEPES, 10 glucosa, 1 MgCl_2 , 1 CaCl_2 , pH 7,4 (con NaOH). Las pipetas de patch-clamp se llenaron con una solución interna que contiene (en mM): 140 CsF, 10 NaCl, 1 EGTA, 10 HEPES, pH 7,3

(con CsOH).

[00758] Se registraron las I_{Na} de célula entera como se describe previamente (Rajamani et al, 2009) usando un amplificador Axopatch 200B (Molecular Devices, Sunnyvale, USA). Se filtraron las señales a 5 kHz y muestrearon a 20 kHz. Las pipetas de patch-clamp se formaron usando vidrio de borosilicato (World Precision Instruments, Sarasota, USA) usando un extractor de micropipeta (Dagan Corporation, Minneapolis, USA). Antes de que la pipeta se una a la célula el potencial de compensación es cero y los voltajes no son corregidos para el potencial de unión líquida. En todos los registros, se alcanzó 75-80% de compensación de la resistencia en serie y de este modo se produjo un error máximo de voltaje de ~5 mV y las corrientes débiles fueron canceladas por sustracción P/4. Se usará el software pCLAMP 10.0 (Molecular Devices) para generar protocolos de fijación de voltaje y la toma de datos. El potencial de membrana se mantiene a -100 o -120 mV y la célula es dializada con la solución de la pipeta durante 5-7 minutos antes de que se registre la corriente, para así evitar los cambios dependientes del tiempo en la activación periódica de la compuerta del canal de Na^+ dentro de los primeros varios minutos después de la ruptura del parche. En todos los experimentos, la temperatura de las soluciones experimentales se mantendrá a $20 \pm 1^\circ C$ usando un controlador de temperatura bipolar CL-100 (Warner Instruments, Hamden, USA).

[00759] Los datos se analizaron usando software Clampfit y Microcal Origin (MicroCal, Northampton, USA).

[00760] Cuando el Compuesto II-73 se estudió en el ensayo descrito anteriormente, bloqueó la isoforma $hNa_v 1.7$ de los canales de sodio con IC_{50} de $5,2 \mu M$ a una frecuencia de 10 Hz. El compuesto II-73 bloqueó la isoforma $hNa_v 1.8$ de los canales de sodio con un IC_{50} de $>10 \mu M$ a una frecuencia de 10 Hz. A una frecuencia superior de 25 Hz, el compuesto II-73 bloqueó tanto las isoformas $hNa_v 1.7$ como $hNa_v 1.8$ con IC_{50} de 1,1 y $1,5 \mu M$ respectivamente. La inhibición de cualquiera de las isoformas $hNa_v 1.7$ o $hNa_v 1.8$ o la inhibición de ambos canales, cuando son estimulados a estas frecuencias, respalda el uso

de los compuestos de la presente divulgación para reducir el dolor neuropático.

Ejemplo 264

Expresión de ADNc de Nav1.1 Humano

[00761] Todos los experimentos con Nav1.1 humano se condujeron como se describe en (Kahlig, et al., PNAS, 105: 9799-9804). En breve, la expresión de hNav1.1 se logra por transfección temporal usando reactivo Qiagen Superfect (5,5 µg de ADN son transfectados a una relación de masa de plásmido de 10:1:1 para $\alpha_1:\beta_1:\beta_2$). Los ADNcs β_1 y β_2 humanos son clonados en plásmidos que contienen los genes marcadores DsRed (DsRed-IRES2-h β_1) o eGFP (eGFP-IRES2-h β_2) flanqueando un sitio de entrada al ribosoma interno (IRES).

Electrofisiología

[00762] Se usaron registros de patch-clamp sobre célula entera para medir las propiedades biofísicas de canales Nav1.1 mutantes y WT, como se describe previamente (Kahlig, 2008). Para registro de la I_{Na} de hNav1.1, células HEK293 son superfundidas en solución que contiene (en mM): 145 NaCl, 4 KCl, 1,8 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 dextrosa, 10 HEPES, con un pH de 7,35 y osmolaridad de 310 mOsmol/kg. La solución de la pipeta contiene (en mM): 110 CsF, 10 NaF, 20 CsCl, 2 EGTA, 10 HEPES, con un pH de 7,35 con una osmolaridad de 300 mOsmol/kg. Antes de medir la corriente, las células se dejaron estabilizar por 10 minutos después del establecimiento de la configuración de célula entera. La resistencia en serie fue compensada en un 90% para asegurar que el potencial de comando sea alcanzado dentro de microsegundos con un error de voltaje de <2 mV. Las corrientes débiles son sustraídas usando un procedimiento P/4 en línea y todas las corrientes son filtradas con Bessel de bajo paso a 5 kHz y se digitalizan a 50 kHz.

[00763] Para estudios de dependencia de uso, las células fueron estimuladas con trenes de pulso despolarizante (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 y 25Hz) desde un potencial basal de -120 mV. Las corrientes fueron entonces normalizadas a la corriente peak registrada en respuesta al primer pulso en cada tren de frecuencia. Para estudios de bloqueo tónico, se evaluaron corrientes peak y persistentes (tardías) en respuesta a una

despolarización de 200 ms a -10 mV (0,2 Hz) después de la sustracción digital de las corrientes registradas en presencia y ausencia de $0,5 \mu\text{M}$ de tetrodotoxina (TTX). La corriente de sodio llamada I_{Na} Tardía en la periferia es comúnmente llamada I_{Na} persistente en el CNS. La corriente persistente es calculada durante los 10 ms finales del paso de 200 ms. Los análisis de datos se realizan usando software Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, EE.UU.), Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.), y OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, EE.UU.). Los datos son presentados como media $\pm$ SEM.

10 *Farmacología In vitro*

[00764] Una solución stock 10 mM del compuesto de Fórmula I se preparó en HCl $0,1\text{M}$ o DMSO. Se preparó una dilución fresca del compuesto de Fórmula I en la solución del baño durante cada día de experimentación y el pH se reajustó a 7,35 cada vez que fue necesario. Se mantuvo la concentración de DMSO final al 0,1% de todas las soluciones. La aplicación directa de la solución de perfusión a las células fijadas se logró usando el sistema Perfusion Pencil (Automate, Berkeley, CA). La perfusión celular directa se condujo por gravedad a una relación de flujo de $350 \mu\text{l/min}$ usando una punta de 250 micrones. Este sistema secuestra la célula fijada dentro de una corriente de perfusión y permite el intercambio completo de solución dentro de 1 segundo. La célula fijada se somete a perfusión continua iniciando inmediatamente después de establecer la configuración de célula entera. Las corrientes de control son medidas durante la perfusión de la solución de control. Cuando es apropiado, las curvas de inhibición de concentración se ajustan con la ecuación Hill: $I/I_{\text{max}} = 1/[1+10^{(\log\text{IC}_{50}-I)*k}]$, en donde IC_{50} es la concentración que produce la mitad de la inhibición y k es el coeficiente de Hill.

25 [00765] Las soluciones que contienen los compuestos de la divulgación son perfundidas durante tres minutos antes de realizar los registros de corriente para permitir el bloqueo de fármacos (tónico) en equilibrio. El bloqueo tónico de la corriente peak se

medió a partir de esta condición de estado estacionario. El bloqueo dependiente de uso de la corriente peak se midió durante el pulso número 300 del tren de pulsos (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz) desde un potencial basal de -120 mV. Se promediaron dos estimulaciones de trenes de pulsos secuenciales para obtener trazos de corriente media para cada condición de registro.

Farmacología in vivo

[00766] Para estudiar la penetración cerebral de los compuestos de la divulgación *in vivo*, se usaron ratas Sprague Dawley machos canuladas en su vena yugular (250 - 350g, Charles River Laboratories, Hollister, CA). El uso de animales fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Institutional Animal Care and Use Committee), Gilead Sciences. Tres ratas por grupo se sometieron a infusión intravenosa con el compuesto de la divulgación en solución salina a 85,5 µg/kg/min. Los animales fueron sacrificados después de 1, 2,5 ó 5 h para la recolección de plasma y cerebro, y las concentraciones del compuesto de la divulgación se midieron por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa (LC-MS/MS). Se homogenizó el tejido cerebral en fluoruro de sodio al 5% acidificado con HCl 2N al 1% (el homogenizado final se diluyó 3 veces). Las muestras de plasma y homogenizado de cerebro (50 µl) se precipitaron junto con de Fórmula I-D3 deuterado como un estándar interno, se agitó vorticalmente y se centrifugó. El sobrenadante (50 µl) se transfirió y diluyó con agua (450 µl) antes de la inyección (10 µl). Se realizó cromatografía líquida de alto rendimiento usando un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AD y una columna Luna C18(2), 3 µm, 20 x 2,0 mm con una fase móvil que consiste de agua que contiene ácido fórmico al 0,1% (solución A) y acetonitrilo (solución B), la que se realizó bajo condiciones isocráticas (solución A al 75%, solución B al 25%; relación de flujo 0,300 ml/min). Se realizaron análisis de espectrometría de masas usando un espectrómetro de masa API300 (Applied Biosystems, Foster City, CA) que opera en modo de ión positivo con transición MRM 428,1 > 98. Se calcularon las razones cerebro a plasma para cada muestra como ng de

compuesto/g de cerebro dividido por ng de compuesto/ml de plasma.

Ejemplo 265

Expresión de ADNc $Na_v1.2$ humano

[00767] Se usó ADNc tipo silvestre (WT) establemente transfectado en células de ovario de hámster Chino (CHO) para registrar I_{Na} . A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos se adquieren de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EE.UU.).

Electrofisiología

[00768] Se usaron registros de fijación de voltaje sobre célula entera para medir las propiedades biofísicas de WT. En breve, la solución de la pipeta consiste en (en mM) 110 CsF, 10 NaF, 20 CsCl, 2 EGTA, 10 HEPES, con un pH de 7,35 y osmolaridad de 300 mOsmol/kg. La solución del baño (control) contiene en (mM): 145 NaCl, 4 KCl, 1,8 $CaCl_2$, 1 $MgCl_2$, 10 dextrosa, 10 HEPES, con un pH de 7,35 y osmolaridad de 310 mOsmol/kg. Antes de medir la corriente, las células se dejaron estabilizar durante 10 minutos después del establecimiento de la configuración de célula entera. La resistencia en serie fue compensada en un 90% para asegurar que el potencial de comando sea alcanzado dentro de microsegundos con un error de voltaje de <2 mV. Las corrientes débiles fueron sustraídas usando un procedimiento P/4 en línea y todas las corrientes son filtradas con Bessel de bajo paso a 5 kHz y se digitalizan a 50 kHz.

[00769] Para mayor claridad, las corrientes representativas en forma de rampa son filtradas con un filtro paso bajo fuera de línea a 50 Hz. Se usaron protocolos de fijación de voltaje específico para evaluar la activación, inactivación rápida y disponibilidad del canal durante la estimulación repetitiva. Los resultados se representan como media $\pm$ SEM.

[00770] El bloqueo tónico de la corriente peak es medido usando un paso a -10mV (20 ms) de un potencial basal de -120mV (0,2Hz). El bloqueo dependiente de uso de la corriente peak se mide durante el pulso número 300 de un tren de pulsos (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz o 25Hz) desde un potencial basal de -120 mV. Se promediaron dos estimulaciones de trenes de pulsos secuenciales para obtener trazos de corriente media para

431

431

432

cada condición de registro, los cuales son luego usados para sustracción fuera de línea y análisis.

[00771] Para estudios de dependencia de uso, las células fueron estimuladas con trenes de pulso despolarizante (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 y 25Hz) desde un potencial basal de -120 mV. Las corrientes fueron entonces normalizadas a la corriente peak registrada en respuesta al primer pulso en cada tren de frecuencia. Para estudios de bloqueo tónico, se evaluó la corriente peak en respuesta a una despolarización de 20 ms a -10 mV (0,2 Hz). El análisis de datos se realizó usando el software Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, EE.UU.), Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, EE.UU.), y OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, EE.UU.). Los resultados son presentados como media $\pm$ SEM.

Farmacología in vitro

[00772] Una solución stock 10 mM del compuesto de Fórmula I se preparó en HCl 0,1M o DMSO. Se preparó una dilución fresca del compuesto de Fórmula I en la solución del baño durante cada día de experimentación y el pH se reajustó a 7,35 cada vez que fue necesario. Se mantuvo la concentración de DMSO final al 0,1% de todas las soluciones. La aplicación directa de la solución de perfusión a las células fijadas se logró usando el sistema Perfusion Pencil (Automate, Berkeley, CA). La perfusión celular directa se condujo por gravedad a una relación de flujo de 350 μ l/min usando una punta de 250 micrones. Este sistema secuestra la célula fijada dentro de una corriente de perfusión y permite el intercambio completo de solución dentro de 1 segundo. La célula fijada se somete a perfusión continua iniciando inmediatamente después de establecer la configuración de célula entera. Las corrientes de control son medidas durante la perfusión de la solución de control.

[00773] Las soluciones son perfundidas durante tres minutos antes de realizar los registros de corriente para permitir el bloqueo de fármacos (tónico) en equilibrio. El bloqueo tónico de las corrientes peak se midió a partir de esta condición de estado

432

433

estacionario. Tres trazos de corrientes secuenciales son promediados para obtener la corriente media para cada registro. Los trazos de corrientes medias son utilizados para análisis fuera de línea. El bloqueo dependiente de uso de la corriente peak se midió durante el pulso número 300 del tren de pulsos (-10 mV, 5 ms, 300 pulsos, 10 Hz) desde un potencial basal de -120 mV. Se promediaron dos estimulaciones de trenes de pulsos secuenciales para obtener trazos de corriente media para cada condición de registro, los que luego son usados para sustracción fuera de línea y análisis. Cuando es apropiado, las curvas de inhibición de concentración se ajustan con la ecuación Hill: $I/I_{\max} = 1/[1+10^{(\log IC_{50}-I)*k}]$, en donde IC_{50} es la concentración que produce la mitad de la inhibición y k es el coeficiente de Hill.

Resultados

[00774] Usando el método anterior se puede demostrar que los compuestos de la divulgación son selectivos en inhibir la corriente INa tardía cardíaca sin inhibir las corrientes peak y de baja frecuencia de las isoformas NaV 1.1 y 1.2 del cerebro. Los compuestos de la divulgación pueden inhibir que se disparen las frecuencias de $Na_v1.1$ y $Na_v1.2$ a un valor muy alto o ser capaces de realizar un bloqueo dependiente de voltaje de $Na_v1.1$ y $Na_v1.2$ mutantes observadas en paciente con epilepsia. Además, los compuestos de la presente divulgación puede mostrar actividad de inhibición de un panel de canales mutantes $Na_v1.1$ asociados con la epilepsia y dolor de cabeza (migraña) síndromes GEFS+, SMEI y FHM3, lo que sugiere la capacidad de los compuestos de la divulgación para bloquear preferentemente la corriente persistente anormalmente incrementada transportada por estos canales mutantes.

[00775] Cuando los compuestos II-73 se someten a prueba en el ensayo descrito anteriormente para las isoformas de canales de sodio hNa_v 1.1 y hNa_v 1.2, bloquean la INa peak de la isoforma de canal de sodio hNa_v 1.1 con un valor IC_{50} de $> 100 \mu M$ a una frecuencia de 10 Hz del peak y la INa peak de la isoforma de canal de sodio hNa_v 1.2 con un valor IC_{50} de $> 30 \mu M$ a la misma frecuencia. A una frecuencia más alta, de 25 Hz, el

433

434

compuesto II-73 bloqueó tanto las isoformas hNa_v 1.1 como hNa_v 1.2 con IC₅₀ de 3,4 μM y 10,1 μM, respectivamente. La inhibición de cualquiera de las isoformas hNa_v 1.1 o hNa_v 1.2 o la inhibición de ambos canales cuando son estimulados a estas frecuencias respaldan el uso de los compuestos de la presente divulgación para tratar pacientes con epilepsia.

5 TABLA 3: Resultados del Ensayo de I_{Na} tardía

Nº	I _{Na} * tardía	NAV1.1* UDB-10HZ	NAV1.2* UDB-10HZ	hERG	RCORAZÓN MAPD90_ATX*
II-7	34	0	13		-10
II-10	43	-4	9		
II-14	47	16	19		
II-17	59			<10	
II-22	30	3	15	16	
II-42	34	2	12		-27
II-46	25	2	16		
II-61	41	9	25	<10	-62
II-73	42	10	19	18	-56
II-75	68	35	52		
II-83	31	-2	10	21	
II-88	41	-10	-1	26	-69
II-91	54	-9	-3		
II-98	39	-1	-8	<10	-50
II-105	45	-17	1	<10	
II-110	35	-4	-2	26	
II-117	37	-11	-18	<10	
II-129	33	8	7	17	-49
II-138	47	21	40		

434

435

Nº	I _{Na} * tardía	NAV1.1* UDB-10HZ	NAV1.2* UDB-10HZ	hERG	RCORAZÓN MAPD90_ATX*
II-143	65	29	44		
II-156	48				-23
III-1	33	-1	-3	<10	-47
V-5	49	-18	3		
VIII-4	61	5	18	30	-25
VIII-6	38	6	20	<10	-49
X-8	50	-12	-14	<10	
XII-1	53	-1	-4		
XII-8	36	11	11		-34

* % de Inhibición a 1 uM.

Ejemplo 266

Elevación del segmento ST inducido por isquemia en conejos anestesiados

5 [00776] Este estudio se llevó a cabo para determinar los efectos anti-ísquémicos de los compuestos de la presente divulgación en un modelo de conejo *in vivo*.

Métodos:

[00777] Se adquirieron conejos New Zealand hembras (3,0-4,0 kg) de Western Oregon Rabbitry. Los animales se alojaron en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas y
10 recibieron alimento de laboratorio estándar y agua. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio publicada por The National Research Council y con el protocolo experimental aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de Gilead Science, Inc.

15 [00778] Los conejos se anestesiaron con cetamina (35 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) mediante inyección intramuscular (im). Se realizó una traqueotomía y la tráquea se entubó

~~435~~

C36

con un tubo endotraqueal. El animal se ventiló con aire ambiental complementado con oxígeno usando un ventilador para animales con control a presión (Kent Scientific Corp., Torrington, CT) a una frecuencia respiratoria de 40 golpes/min y presión de inspiración peak de 10 mmH₂O, la cual se ajustó para mantener los gases sanguíneos y el pH dentro del rango fisiológico (Analizador clínico iSTAT, Heska Corp.; Waukesha, WI). Se canuló la arteria femoral izquierda para medir la presión arterial (BP). Las muestras también se tomaron de la arteria femoral. La vena yugular externa derecha se canuló para la administración de fármaco/vehículo. Se insertaron electrodos de aguja subcutáneamente en las extremidades para el registro de un electrocardiograma (ECG) de superficie. El corazón fue expuesto por medio de una incisión en el 4to espacio intercostal (la 4ta y/o 5ta costillas se cortaron para una visión quirúrgica clara). El pecho se abrió y se formó un soporte pericardiaco usando 4 retractores. Un oclisor de la arteria coronaria, compuesto de un asa hecha de 5 cm de PE-10 entubado con una sutura de polipropileno 6-0 Proleno en éste, se colocó flojamente alrededor de la arteria descendente anterior izquierda (LAD) en su origen. Dos electrodos unipolares, hechos con alambre de plata recubierto con teflón, unidos a un pequeño parche de papel filtro, se unieron a la superficie de las regiones isquémica y normal del ventrículo izquierdo para registrar el electrocardiograma epicárdico. Los electrodos de referencia se colocaron en la incisión abierta del cuello. Se monitoreó la temperatura corporal del animal por medio de un termómetro rectal y se mantuvo a 37-40°C ajustando la temperatura de la superficie de la mesa quirúrgica. Se indujo una isquemia regional (15 min) ligando la LAD seguido por 15 min de perfusión provocada por la liberación de la zona ligada. Al final del experimento se extirpó el corazón y la LAD se ligó nuevamente. El área isquémica se visualizó mediante la perfusión del corazón con 1% de azul de Evans en solución salina y se calculó como un porcentaje del peso ventricular total. Los conejos con un área isquémica menor a 10% o mayor a 25% se excluyeron del análisis. Los animales se asignaron al azar a grupos de compuesto de prueba y vehículo. Los compuestos de prueba fueron disueltos en NMP al 5%, PG al 30%, PEG

400 al 45% 20% de agua desionizada (dH₂O). El compuesto de prueba se suministró como un bolo iv a 0,1, 0,2 y 0,4 mg/kg. Después de 30 minutos de dosificación, el corazón se sometió a 15 min de isquemia seguida por 15 min de perfusión.

Resultados:

5 [00779] El compuesto del Ejemplo II-61 previene, en forma dosis dependiente, la elevación de ST inducida por isquemia. El área bajo la curva (AUC) para la altura del segmento ST se redujo (contra control) en 38% y 88% a 0,28 y 0,52 μ M de concentración plasmática del compuesto del Ejemplo II-61. En los niveles de concentración plasmática estudiados, el compuesto del Ejemplo II-61 no tiene efecto significativo en la presión
10 arterial (BP), el ritmo cardiaco (HR) y los intervalos del ECG antes de la isquemia. Los datos sugieren que el compuesto del Ejemplo II-61 previene la disfunción eléctrica miocárdica inducida por isquemia en una forma que es dependiente de la dosis.

[00780] De manera similar, el compuesto del Ejemplo II-73 en forma dosis dependiente, previene la elevación de ST inducida por isquemia. El área bajo la curva
15 (AUC) para la altura del segmento ST se redujo (contra control) en 55% y 93% a 0,25 y 0,5 μ M de concentración plasmática, respectivamente, del compuesto del Ejemplo II-73. En los niveles de concentración plasmática estudiados, el compuesto del Ejemplo II-73 no tiene efecto significativo en la presión arterial (BP), el ritmo cardiaco (HR) y los intervalos del ECG antes de la isquemia. Los datos sugieren que el compuesto del Ejemplo II-73 previene
20 la disfunción eléctrica miocárdica inducida por isquemia en una forma que es dependiente de la dosis.

437

438

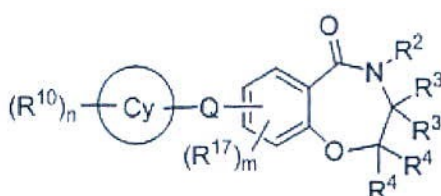
5

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de Fórmula IA:

10



IA

en donde:

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

15

Q es un enlace covalente, -O-alquileo C₀₋₂, -NR¹¹-alquileo C₀₋₂, alquileo C₂, alqueno C₂ o alquino C₂;

m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

20

cada R¹⁰ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

25

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃,

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

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

5 L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$; siempre que cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L-alquileo\ C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$; y

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

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

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

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

25 o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

489

440

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

5 en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{26})$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

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

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₄, halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)-R²², -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN, oxo y -O-R²⁰;

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

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

R¹⁷ es halo, -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₆;

R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

20 en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y
25 heteroarilo; y

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

442

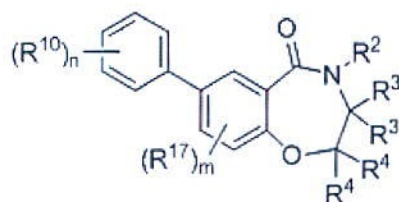
cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

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

siempre que cuando cada R^4 es hidrógeno, R^2 y R^3 junto con el átomo al cual están unidos forman una piperazina, la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo, Q es un enlace y Cy es fenilo o morfolinilo, entonces n es 1, 2, 3, 4 ó 5.

2. Un compuesto de Fórmula II:



II

en donde:

m es 0, 1 ó 2;

442

443

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

L es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$, siempre que cuando R^2 es $-\text{L}-\text{R}^5$ o $-\text{L}-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-6}-\text{R}^5$, entonces L no es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$;

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

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

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-$

uuu

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

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

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

R^{17} es halo, $-O-R^{20}$ o alquilo C_{1-6} ;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

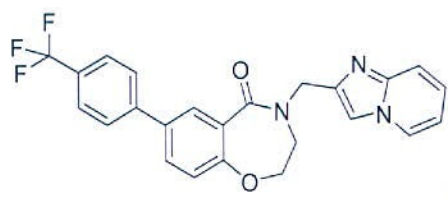
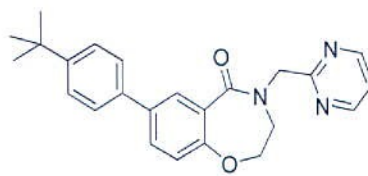
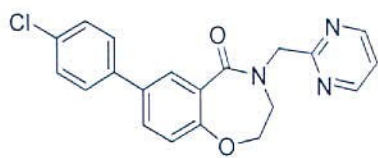
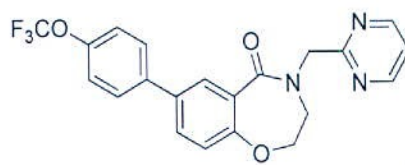
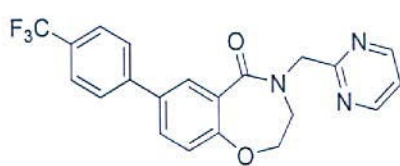
444
 uks

independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

exceptuando los siguientes compuestos:



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

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde R² es -alquilenos C₁₋₆-R⁵ o -alquilenos C₁₋₆-L-R⁵.

4. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, halo,

445

446

cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-OR^{20}$, $-CN$ y $-OR^{20}$;

en donde dicho alquilo C_{1-6} o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} y arilo; y

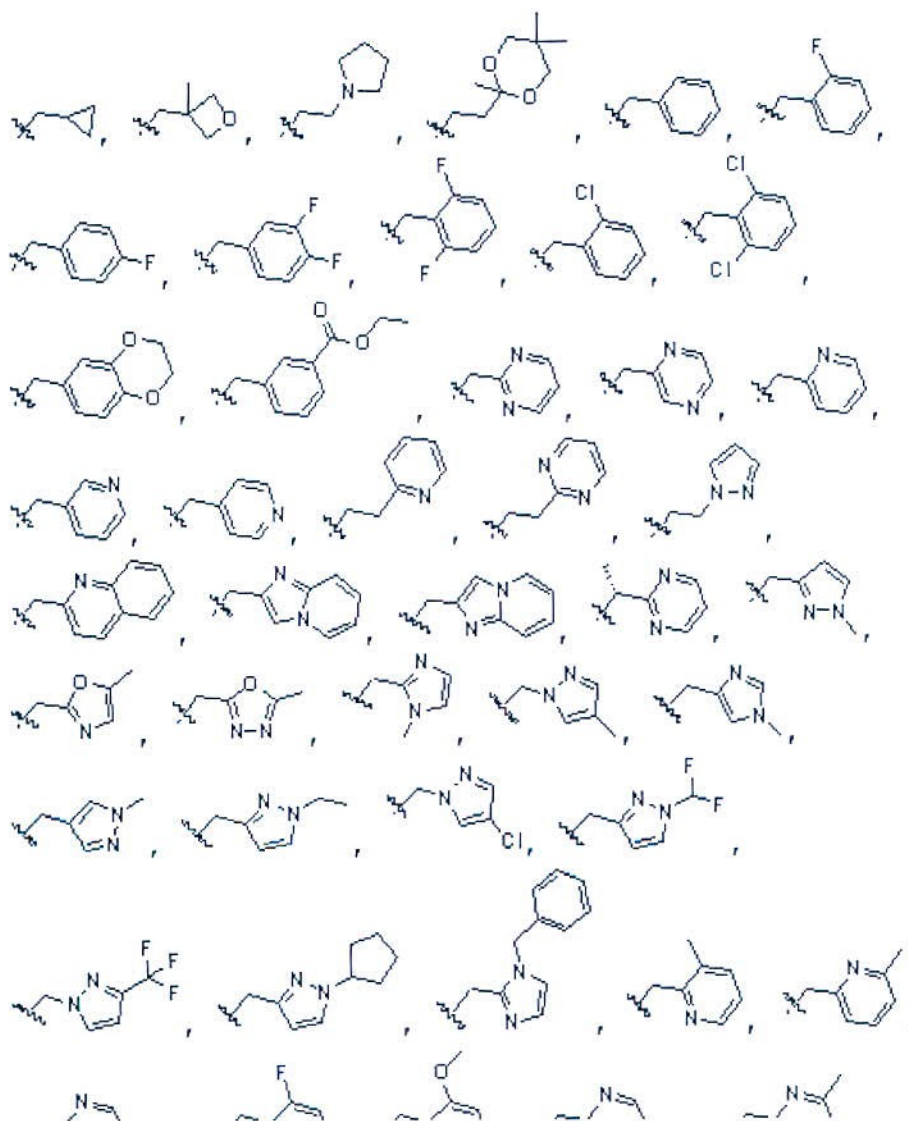
en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente además sustituido con uno, dos o tres halo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

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

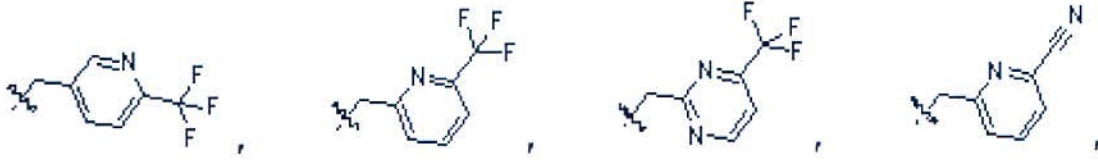
en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es

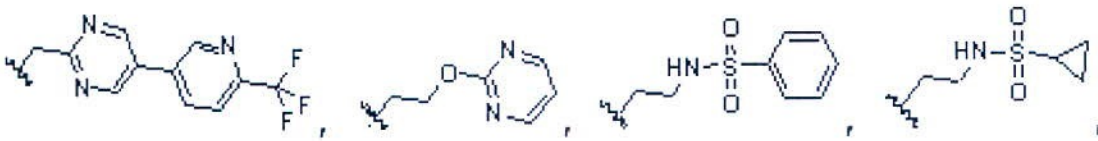
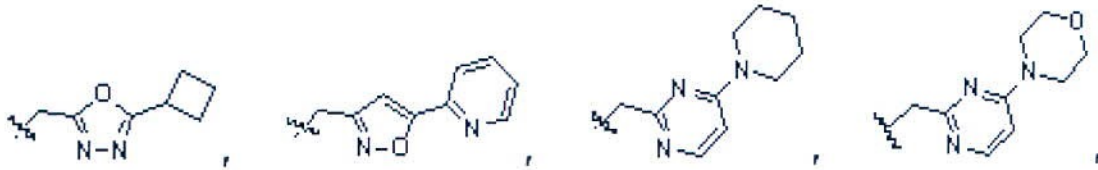


~~446~~
447

5



10

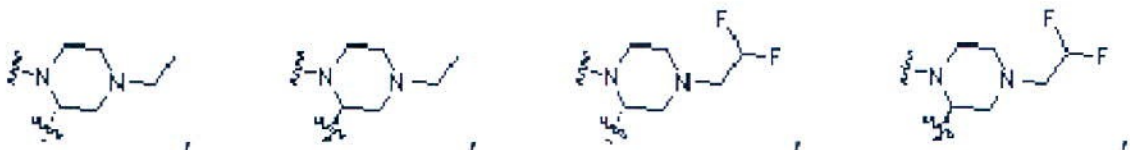
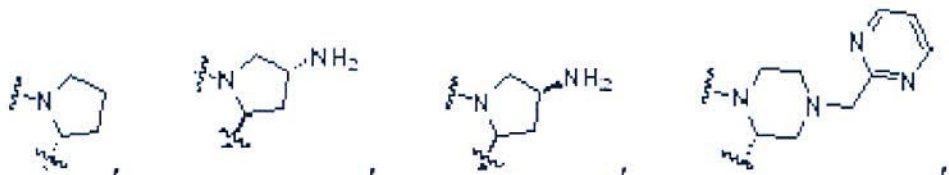


15

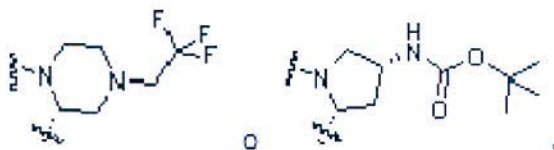


R^2 y uno de R^3 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un

20



25



447
448

7. El compuesto de la reivindicación 2, en donde n es 1, 2 ó 3; y cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, -O- R^{20} , -O-S(O)₂- R^{20} , alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo; y

en donde dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con

- 5 uno, dos o tres halo o -CN; y

R^{20} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo y arilo; y

en donde dicho alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo o cicloalquilo.

- 10 8. El compuesto de la reivindicación 2, en donde n es 1, 2 ó 3; y cada R^{10} es independientemente 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro, 2-cloro, 4-cloro, 2-metilo, 4-metilo, 4-etilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-difluorometilo, 4-trifluorometilo, 4-ciclopropilo, 4-isobutoxi, 4-difluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi), 4-trifluorometilsulfoxilo, 4-(2,2,2-trifluoroetil), 4-ciclopropoxi, 4-ciclobutylmetoxi, 4-fluorofenoxi, 4-fenoxi o 3-fenoxi.

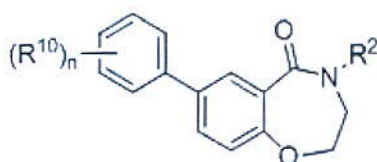
9. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y heteroarilo.

10. El compuesto de la reivindicación 2, en donde cada R^3 es independientemente
20 hidrógeno, deuterio, metilo, isopropilo o piridin-2-ilmetilo;

m es 0 ó 1; y

R^{17} es halo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es representado por la Fórmula IIB:



IIB

en donde:

n es 0, 1, 2 ó 3;

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

10 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

15 R^2 es $-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}-R^5$;

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

20 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, oxo y $-\text{O}-R^{20}$; y

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente además sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que

449

450

consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$ y $-C(O)-NH_2$; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$ y $-OCF_3$; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

12. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

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

4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-3);

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

- 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-5);
- 4-(quinolin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-7);
- 5 (R)-2-(pirimidin-2-ilmetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-8);
- 4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-10);
- (S)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-12);
- 10 (R)-3-metil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-13);
- 6-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)picolinonitrilo (II-14);
- 15 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-15);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-16);
- 4-((6-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-17);
- 20 (2R,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-21);
- (R)-2-(2,2-difluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-22);
- 25 (R)-2-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-23);
- (S)-2-(2,2-difluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-

452

benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-24);

(S)-2-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-25);

4-(pirazin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-31);

4-((5-metiloxazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-33);

7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-35);

(2R,11aR)-5-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,5,11,11a-hexahidrobzeno[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (II-39);

4-((5-(piridin-2-il)isoxazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-41);

4-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-42);

3-((5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)benzoato de etilo (II-43);

4-(2-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-44);

4-(3,4-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-45);

4-(2-clorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-47);

4-(2,6-diclorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-48);

4-(2,6-difluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobzeno[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-49);

~~452~~

453

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

(2S,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-51);

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

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

10 (R)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,11,11a-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5(1H)-ona (II-59);

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-61);

4-(4-fluorobencil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-62);

15 4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-64);

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

20 4-(piridin-4-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-67);

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

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

25 4-(piridin-3-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-70);

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-

5(2H)-ona (II-72);

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-73);

4-((3-metilpiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

5 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-75);

(R)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4,12,12a-tetrahidro-1H-

benzo[f]pirazino[2,1-c][1,4]oxazepin-6(2H)-ona (II-83);

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

10 7-(4-clorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-88);

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

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

15 (II-91);

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

(R)-4-(1-(pirimidin-2-il)etil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-

dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-95);

20 7-(4-isobutoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-97);

7-(4-terc-butilofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-98);

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

25

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

- 7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-105);
- 7-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-106);
- 5 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-107);
- 7-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-110);
- 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-113);
- 10 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)metil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-115);
- 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-117);
- 15 1-(4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenil)ciclopentanecarbonitrilo (II-122);
- 7-(4-etoxifenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-123);
- 7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-124);
- 20 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-129);
- 4-((4-morfolinopirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-133);
- 25 4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-134);
- 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-

- dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-135);
7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-136);
4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
5 diidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-137);
4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-138);
4-((4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-139);
10 4-((4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-140);
4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-
141);
4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
15 diidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-143);
7-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-144);
7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-145);
20 7-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-146);
4-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-147);
7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-
25 diidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-148);
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-150);

456

457

- 4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-151);
- 4-((1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-152);
- 5 4-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-153);
- 4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-154);
- 10 4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-155);
- 4-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-156);
- 7-(4-(difluorometil)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-157);
- 15 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-158);
- 7-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-159);
- 4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-160);
- 20 4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-162);
- 7-(3,4-difluorofenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-163);
- 25 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-164);
- 4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-

~~457~~

458

- 5(2H)-ona (II-165);
4-bencil-9-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
5(2H)-ona (II-166);
4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
5(2H)-ona (II-167);
4-bencil-8-fluoro-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
5(2H)-ona (II-168);
7-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-169);
7-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-170);
trifluorometansulfonato de 4-(5-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)fenilo (II-171);
4-((5-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-172);
2,2,3,3-tetradeutero-4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-174);
4-((6-metilpirazin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-175);
4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-176);
N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-
il)etil)bencensulfonamida (II-177);
N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-
il)etil)ciclopropansulfonamida (II-179);
4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-186);

458
459

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

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

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

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

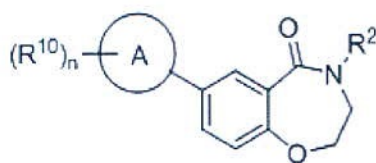
10 7-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-193);

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

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

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

13. Un compuesto de Fórmula V:



V

en donde:

A es cicloalquenilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

25 cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{26}$, $-S(O)_2-R^{20}$,

459

460

$-O-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

5 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$, siempre que cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L-alqueno C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

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

15 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, oxo y $-O-R^{20}$;

20

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o

heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

461

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno,
10 dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con
15 alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} ,
20 aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

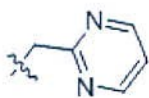
en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos
25 con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, mezcla de

461
462

estereoisómeros o tautómero del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde R^2 es



- 5 15. El compuesto de la reivindicación 13, en donde A es ciclohex-1-enilo;

n es 0 ó 1; y

R^{10} es 4-metilo o 4-terc-butilo.

16. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

7-(4-terc-butilociclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-

10 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (V-1);

7-ciclohexenil-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

(V-3); y

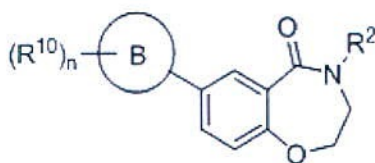
7-(4-metilciclohex-1-enil)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-

dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (V-5);

15 o una sal farmacéuticame

nte aceptable, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero del mismo.

17. Un compuesto de Fórmula VI:



VI

en donde:

B es heterociclilo o heteroarilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{26}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} ,

cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$, siempre que cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L-alquilenos C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

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

463
464

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

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

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

R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con

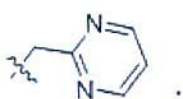
464
465

alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o

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

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde B es heteroarilo.
19. El compuesto de la reivindicación 17, en donde B es 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiofen-2-ilo.
20. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R² es



- El compuesto de la reivindicación 17, en donde n es 1;
- R¹⁰ es cicloalquilo, -O-R²⁰ o alquilo C₁₋₄;
- en donde dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; y
- R²⁰ es alquilo C₁₋₆.
- El compuesto de la reivindicación 17, en donde B es 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo,

465
466

piridin-4-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 2-isopropiltiazol-4-ilo, 5-(trifluorometil)tiofen-2-ilo o 5-ciclopropiltiofen-2-ilo.

23. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

7-(2-terc-butoxipiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-4);

7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-12);

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-26);

7-(2-isopropiltiazol-4-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-30);

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-31);

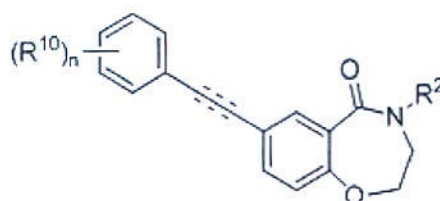
7-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-32);

7-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-36); y

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VI-37);

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

24. Un compuesto de Fórmula VIII:



VIII

466
467

en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

$\equiv$ representa un enlace simple, doble o triple;

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$,
 5 $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{S}-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-$
 $\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$,
 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} ,
 cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo,
 10 heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o
 tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
 de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} ,
 cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$
 y $-\text{O}-R^{20}$;

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

L es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$, siempre que
 cuando R^2 es $-\text{L}-\text{R}^5$ o $-\text{L}-\text{alquilenos } \text{C}_{1-6}-\text{R}^5$, entonces L no es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ o $-\text{NHC}(\text{O})-$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} ,
 halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,
 25 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-$
 $\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, oxo y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o

~~467~~

468

heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

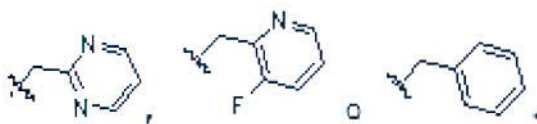
cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde R^2 es



26. El compuesto de la reivindicación 24, en donde n es 0 ó 1; y R^{10} es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

27. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

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

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

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-6);

4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-7);

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-8);

4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-9);

469
u70

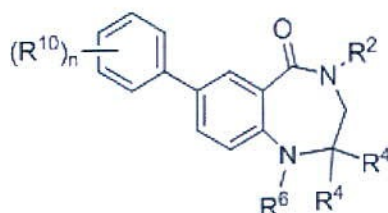
(E)-4-bencil-7-(4-(trifluorometil)estiril)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-10); y

4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenetil)-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2H)-ona (VIII-11);

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

28. Un compuesto de Fórmula X:

10



X

en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

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

20 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

25

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

L es -O-, -S-, -C(O)-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -C(O)NH- o -NHC(O)-, siempre que cuando R² es -L-R⁵ o -L-alquileo C₁₋₆-R⁵, entonces L no es -O-, -S-, -NHS(O)₂- o -NHC(O)-;

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₆, -C(O)-OR²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁶), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

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

o dos R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

R⁵ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alquínilo C₂₋₄, halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²),

$-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, oxo y $-O-R^{20}$;

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

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

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces

472
473

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

- 5 cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R² es

15



30. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R¹⁰ es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

31. El compuesto de la reivindicación 28, en donde cada R⁴ es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo, o dos R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo.

32. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R⁶ es hidrógeno o metilo.

33. Un compuesto en donde es seleccionado del grupo que consiste de:

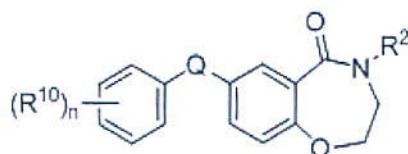
- 25 4-(2-(benciloxi)etil)-1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (X-7);
4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (X-8);

4-bencil-1-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (X-11); y

5-bencil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-benzo[f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-6(5H)-ona (X-12);

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

34. Un compuesto de Fórmula XIII:



10

XIII

en donde:

Q es a -O-alkileno C_{0-2} - o -NR¹¹-alkileno C_{0-2} ;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

15 R¹⁰ es halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

20 en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

25 R² es -alkileno C₁₋₆-R⁵, -L-R⁵, -L-alkileno C₁₋₆-R⁵, -alkileno C₁₋₆-L-R⁵ o -alkileno C₁₋₆-L-alkileno C₁₋₆-R⁵;

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

AA
475

cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-4} ,
halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$,
 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-$
 $N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, oxo y $-O-R^{20}$;

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

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

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo,
heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno,
dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que

consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

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

cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

35. El compuesto de la reivindicación 34, en donde R² es



36. El compuesto de la reivindicación 34, en donde R¹⁰ es 4-trifluorometoxi.

37. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-1);
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-3,4-

- dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-2);
4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenilamino)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-3);
4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-3,4-
5 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-4);
4-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometil)fenilamino)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-6); y
7-(metil(4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XIII-10);
10 o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, mezcla de
estereoisómeros o tautómero del mismo.
38. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:
4-(2,2-difluoroetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
5(2H)-ona (II-6);
15 4-(2-metoxietil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
5(2H)-ona (II-11);
(R)-3-metil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
(II-19);
4-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona
20 (II-46);
(S)-3-isopropil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-
ona (II-77);
3-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-
5(2H)-ona (II-142);
25 N-(2-(5-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-
il)etil)etansulfonamida (II-178); y
4-(3-(azetidin-1-ilsulfonil)propil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-

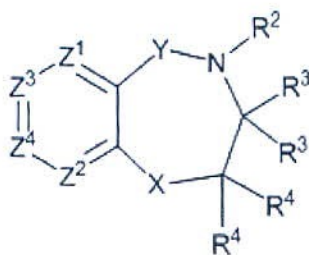
47A
478

dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (II-191);

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

39. Un compuesto de Fórmula I:

5



I

10

en donde:

Z^1 y Z^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 y N;

Z^3 y Z^4 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 , C-Q- R^1 y N, siempre que uno de Z^3 y Z^4 sea C-Q- R^1 y el otro de Z^3 y Z^4 sea CR^7 o N y además siempre que solamente uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 sea N;

15

X es -O- ó -NR⁶-;

Y es -C(O)-;

Q es un enlace covalente, -O-alkileno C₀₋₂-, -NR¹¹-alkileno C₀₋₂-, alkileno C₂-, alquenileno C₂- o alquinileno C₂;

20

R^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo;

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

25

~~478~~
479

y

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

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

10 en donde cada $-alqueno\ C_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquino C_{2-4} , halo, $-NO_2$, $-CN$, $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

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

L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$; siempre que cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L-alqueno\ C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$; y

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de

halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{26})$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, -

480

481

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están
opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo,
5 $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo,
heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$,
 $-CN$ y $-O-R^{20}$; y

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

o dos R^3 o dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{2-4} ,
halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$,
20 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-$
 $N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, oxo y $-O-R^{20}$;

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

481
482

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo;

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^7 es hidrógeno, halo, $-\text{O}-\text{R}^{20}$ o alquilo C_{1-6} ;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquilo, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo,

482
483

heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos

5 con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

siempre que cuando X es -O-, cada R^4 es hidrógeno, R^2 y R^3 junto con el átomo al
10 cual están unidos forman una piperazina la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo y Q es un enlace, entonces R^1 no es fenilo o morfolinilo no sustituido.

40. El compuesto de la reivindicación 39, en donde R^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heteroarilo;

15 en donde dicho arilo, cicloalquenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-O-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo y heterociclilo; y

20 en donde dicho alquilo C_{1-6} o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -CN y $-O-R^{20}$.

41. El compuesto de la reivindicación 39, en donde cada R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-6} .

25 42. El compuesto de la reivindicación 39, en donde cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C_{1-6} .

43. El compuesto de la reivindicación 39, en donde R^5 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo

o heterociclilo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo y heteroarilo; y

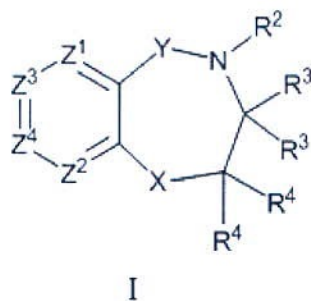
en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente además sustituido con uno, dos o tres halo.

44. El compuesto de la reivindicación 39, en donde R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo.

45. Un compuesto de Fórmula I:



484
485

en donde:

Z^1 y Z^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 y N;

5 Z^3 y Z^4 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 , C-Q- R^1 y N, siempre que uno de Z^3 y Z^4 sea C-Q- R^1 y el otro de Z^3 y Z^4 sea CR^7 o N y además siempre que solamente uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 sea N;

X es -O- o -NR⁶-;

Y es -C(O)-, -C(R¹¹)₂- o -S(O)₂-;

10 Q es un enlace covalente, -O-alquileo C₀₋₂, -NR¹¹-alquileo C₀₋₂, alquileo C₂, alquenileno C₂ o alquinileno C₂;

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

en donde dicho arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo

están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes

15 seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, -

CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -

C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-

R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋

4, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

20 en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo,

arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con

uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste de halo, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo,

alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰,

25 -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

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

105

U86

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

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

L es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$, o $-NHC(O)-$; siempre que cuando Y es $-C(R^{11})_2-$, entonces R^2 es $-L-R^5$, $-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$, $-alquileo C_{1-6}-L-R^5$ o $-alquileo C_{1-6}-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$ y L no es $-C(O)-$; y

cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

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

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquileo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, -

186

487

CN y $-O-R^{20}$; y

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

o cuando Y es $-C(O)-$, entonces R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{26})$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

48A

4888

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

o dos R^3 o dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, oxo y $-O-R^{20}$;

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

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

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo;

488
489

en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

5 R^7 es hidrógeno, halo, $-\text{O}-\text{R}^{20}$ o alquilo C_{1-6} ;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

10 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

15 en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces
20 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

25 cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

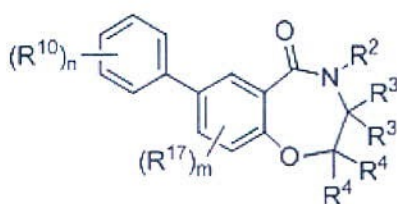
en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del

grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

siempre que cuando Y es $-C(O)-$, X es $-O-$, cada R^4 es hidrógeno, R^2 y R^3 junto con el átomo al cual están unidos forman una piperazina la cual está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo y Q es un enlace, entonces R^1 no es fenilo o morfolinilo no sustituido; y que cuando Y es $-S(O)_2-$, X es $-O-$, R^2 es bencilo, cada R^3 es hidrógeno, Z^4 es $C-Q-R^1$ y Q es un enlace y R^1 es arilo o heteroarilo, entonces ambos R^4 son hidrógeno.

46. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto de Fórmula I es representado por la Fórmula II:



II

m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} ,

140

cal

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

R^{17} es halo, $-O-R^{20}$ o alquilo C_{1-6} ;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

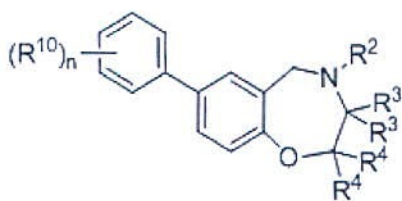
cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

47. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto de Fórmula I es representado por la Fórmula III:



III

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

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

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

L es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$, siempre que cuando R^2 es $-L-R^5$ o $-L$ -alquileo $C_{1-6}-R^5$, entonces L no es $-O-$, $-S-$, $-NHS(O)_2-$ o $-NHC(O)-$;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

492
u93

independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquínilo C_{2-4} , halo, $-NO_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

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

15 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{26}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquénilo C_{2-4} , alquínilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

20 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquénilo C_{2-4} , alquínilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

25

R^{20} y R^{22} son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-15} , alqueno C_{2-15} , alquino C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

5 en donde dicho alquilo C_{1-15} , alqueno C_{2-15} , alquino C_{2-15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

10 en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
15 independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo; y

20 en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

25 48. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

pirimidin-2-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-1);

494

was

- fenil(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-4);
- (1-metilciclopropil)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-10);
- 5 (3,3-difluorociclobutil)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-11);
- (1-metil-1H-pirazol-4-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-12);
- (1H-pirazol-3-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-15);
- 10 pirazin-2-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-23);
- piridazin-3-il(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-24);
- 15 2-(piridin-2-il)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etanona (III-29);
- 2-(pirimidin-2-il)-1-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etanona (III-30);
- (1-metil-1H-imidazol-5-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-32);
- 20 (1H-imidazol-2-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-33);
- (1-metil-1H-imidazol-2-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-37);
- 25 (R)-(2-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)(pirimidin-2-il)metanona (III-38);
- 2-(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)-

~~495~~

U96

5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (III-40);
(1H-1,2,4-triazol-3-il)(7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-
4(5H)-il)metanona (III-50); y

5

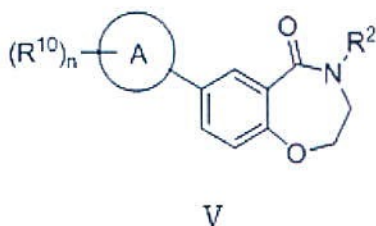
(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)(7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-
dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (III-58);

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

496

497

49. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto de Fórmula I es representado por la Fórmula V:



A es cicloalqueno;

10 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{S}-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

15 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

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

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que

consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

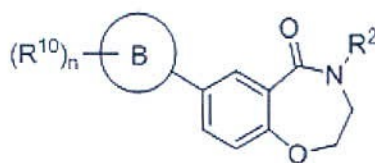
cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

50. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto de Fórmula I es representado por la Fórmula VI:



VI

B es heterociclilo o heteroarilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-NO_2$,

~~418~~

499

-CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁶, -S(O)₂-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, -S(O)₂-N(R²⁰)(R²²), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

5 en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN
10 y -O-R²⁰;

R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

15 en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

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

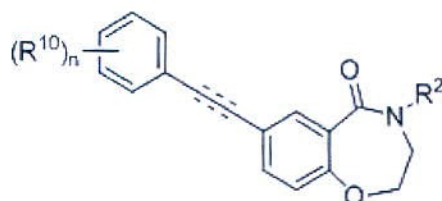
499
500

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

51. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto de Fórmula I es representado por la Fórmula VIII:



VIII

$\equiv$ representa un enlace simple, doble o triple;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$

500

501

y -O-R²⁰;

R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

5 en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y
10 heteroarilo; y

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

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

20 cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

52. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

2-((pirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-

501

502

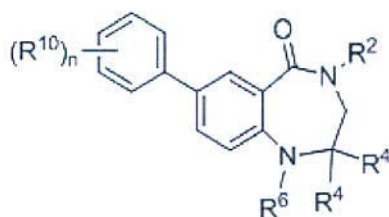
benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (IX-2); y

2-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-sulfona (IX-3);

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

53. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto de Fórmula I es representado por la Fórmula X:



X

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-R^{20}$;

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

502
503

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, oxo, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

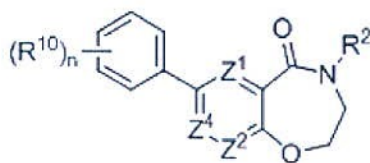
cuando R²⁰ y R²² están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R²⁰ y R²² pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo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

cada R²⁶ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

54. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto de Fórmula I es representado por la Fórmula XII:



XII

503

509

Z^1 y Z^2 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de CR^7 y N;

5 Z^4 es CR^7 o N; siempre que solamente uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 es N;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

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

15 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} ;

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

25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

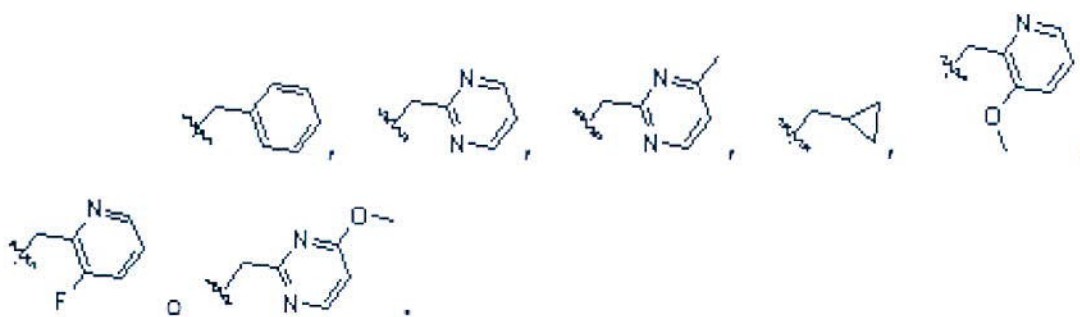
en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo; o

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

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

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

55. El compuesto de la reivindicación 54, en donde R² es



56. El compuesto de la reivindicación 54, en donde n es 0 ó 1; y R¹⁰ es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

~~505~~
506

57. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-1);

4-bencil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-2);

4-bencil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-3);

4-(pirimidin-2-ilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-5);

4-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-8);

4-(ciclopropilmetil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-9);

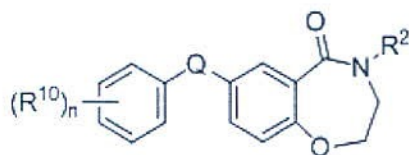
4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-10);

4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-11); y

4-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (XII-14);

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

58. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto de Fórmula I es representado por la Fórmula XIII:



XIII

Q es a -O-alquileo C_{0-2} o $-NR^{11}$ -alquileo C_{0-2} ;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{26}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ y $-O-R^{20}$;

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

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , acilamino, oxo, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente además sustituido con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo; o

cuando R^{20} y R^{22} están unidos a un átomo de nitrógeno en común, R^{20} y R^{22} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo el cual es entonces opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

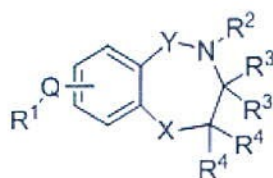
independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4} , aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, acilamino, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, arilo, heteroarilo y cicloalquilo; y

cada R^{26} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo;

en donde el alquilo C_{1-4} , arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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

59. Un compuesto de Fórmula IB:



IB

en donde:

R^1 es arilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo;

en donde dicho arilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{26}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

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

en donde dicho alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{2-4} , halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

Q es un enlace covalente o alquilenilo C_2 ;

Y es $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{NR}^5)-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$;

X es $-\text{O}-$ o $-\text{NR}^6-$;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-15} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

o R^2 y uno de R^3 pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo;

en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-15} , $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$; y

en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y heteroarilo;

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

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

510
511

de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

5 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$; y

10 en donde dicho alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

15 o dos R^3 o dos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un oxo;

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

20 en donde dicho alquilo C_{1-15} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

25 en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , aralquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$,

SH
SP2

-CN y -O-R²⁰; y

5

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

o R² y R⁵ pueden unirse en conjunto con el átomo al cual están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo;

10

en donde dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo, heteroarilo, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-OR²⁰ y -C(O)-OR²⁰; y

15

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

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁶, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

20

en donde dicho alquilo C₁₋₁₅ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, -NO₂, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN y -O-R²⁰;

25

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

512

513

-CN y -O-R²⁰; y

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

R²⁰ y R²² son en cada caso seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

en donde los alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, acilamino, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; y

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

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

en donde el alquilo C₁₋₄, arilo y cicloalquilo pueden estar además sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₄, -CF₃ y -OCF₃;

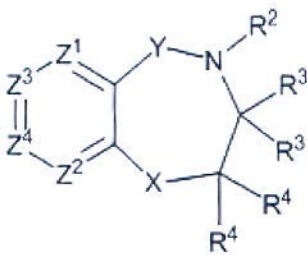
o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, hidrato, solvato, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero, polimorfo y/o profármaco del mismo.

60. El compuesto de la reivindicación 59, en donde cuando Y es -C(O)-, X es -O-, cada R^4 es hidrógeno, R^2 y R^3 junto con el átomo al que están unidos forman una piperazina que
5 está opcionalmente sustituida con terc-butoxicarbonilo y Q es un enlace, entonces R^1 no es fenilo o morfolinilo no sustituido; y que cuando Y es -S(O)₂ -, X es -O-, R^2 es bencilo, cada R^3 es hidrógeno, Z^4 es C-Q- R^1 , Q es un enlace y R^1 es arilo o heteroarilo, entonces ambos R^4 son hidrógeno.
61. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente
10 aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

514
SIS

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos que son inhibidores de los canales de sodio y a su uso en el tratamiento de diversos estados de enfermedad, que incluyen enfermedades cardiovasculares y diabetes. En formas de realización particulares, la estructura de los compuestos es dada por la Fórmula I:



I

en donde Z¹, Z², Z³, Z⁴, X, Y, R², R³ y R⁴ son como se describen en el presente documento, con métodos para la preparación y uso de los compuestos y con composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

515
516

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

GILEAD SCIENCES, INC.

domiciliado (s) 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404
en/of Estados Unidos de América

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also

procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 29 de octubre de 2015

En/in Buenos Aires, Argentina

Por/by Dagmar Messerer

Firma/Signature



5A
519

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Asunto :Solicitud de patente para BENZOXAZEPINONAS FUSIONADAS
COMO MODULADORAS DE CANALES IONICOS
PCT/US2012/045086

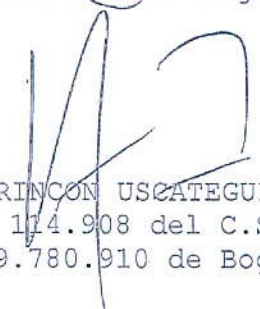
Solicitante : GILEAD SCIENCES, INC.

Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por GILEAD SCIENCES, INC., confiero poder a los doctores ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para continuar con el trámite la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


ANDRES RINCON USCATEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S.J.
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siskind - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-800) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 355 8663 / (57) 318 532 2335- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

518
519

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 120369

Bogotá D.C., Noviembre 05 de 2015 - 10:37:38

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	119877	04/11/2015	286.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	119895	04/11/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	119896	04/11/2015	536.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-265006- -00000-0000

Fecha: 2015-11-06 11:29:12 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 518

520

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-291981- -00007-0000

Fecha: 2015-11-06 11:29:12 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 518

520

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

. Noviembre 5 de 2015 - 10:37:40



No. 13-291981-00007-0000

Fecha: 2015-11-06 11:29:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 518



No. 15-265006-00000-0000

Fecha: 2015-11-06 11:29:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 518

ELO DE UI

Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐