



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2726466 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 243/24 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
C07D 267/14 (2006.01)
C07D 291/08 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 419/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.10.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.05.25
(86)	European Application Nr.	12735402.5
(86)	European Filing Date	2012.06.29
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.07
(30)	Priority	2011.07.01, US, 201161503980 P 2011.12.30, US, 201161582160 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA
(72)	Inventor	CORKEY, Britton Kenneth, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA ELZEIN, Elfatih, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA JIANG, Robert H., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA KALLA, Rao V., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA KOLTUN, Dmitry, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, US-USA LI, Xiaofen, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA MARTINEZ, Ruben, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA PARKHILL, Eric Q., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA PERRY, Thao, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA ZABLOCKI, Jeff, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA

VENKATARAMANI, Chandrasekar, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive,
Foster City, CA 94404, US-USA
GRAUPE, Michael, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA
94404, US-USA
GUERRERO, Juan, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA
94404, US-USA

(74) Agent or Attorney Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **FUSED BENZOXAZEPINONES AS ION CHANNEL MODULATORS**

(56) References
Cited:

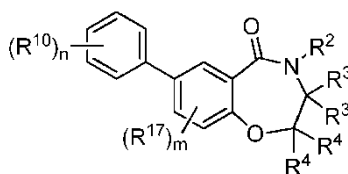
WO-A1-93/08174
WO-A1-99/41246
WO-A1-2010/118208
WO-A1-2012/019071
WO-A1-2012/019076
WO-A1-2012/037105
WO-A2-93/00095
WO-A2-2006/020959
WO-A2-2008/144483
WO-A2-2012/071509
US-A- 5 565 449
US-A- 5 939 412
US-A1- 2010 113 449
US-A1- 2010 240 635

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. En forbindelse med formel II:

5



II

hvor:

m er 0, 1 eller 2;

n er 0, 1, 2 eller 3;

10 R^2 er $-C_{1-6}$ alkylen- R^5 , $-C_{1-6}$ alkylen-L- R^5 eller $-C_{1-6}$ alkylen-L- C_{1-6} alkylen- R^5 ;

L er $-O-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ eller $-NHC(O)-$;

hver R^3 er uavhengig hydrogen, deuterium eller C_{1-6} alkyl;

hver R^4 er uavhengig hydrogen, deuterium eller C_{1-6} alkyl;

R^5 er cykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterocyklyl;

15

hvor nevnte cykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterosyklyl eventuelt er substituert med en, to eller tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_{1-6} alkyl, halogen, cykloalkyl, heterosyklyl, heteroaryl, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-OR^{20}$, $-CN$ og $-O-R^{20}$;

20

hvor nevnte C_{1-6} alkyl eller heteroaryl eventuelt er ytterligere substituert med en, to eller tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C_{1-6} alkyl og aryl; og

25

hvor nevnte C_{1-6} alkyl eventuelt er ytterligere substituert med en, to eller tre halogen.;

30

hver R^{10} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-SO_2-R^{26}$, $-S(O)_2-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, C_{1-6} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl og heterosyklyl;

hvor nevnte C₁₋₆ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterosyklyl eventuelt er substituert med en, to eller tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, -NO₂, aryl, heterosyklyl, heteroaryl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₃ halogenalkyl, cykloalkyl, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN og -O-R²⁰;

R¹⁷ er halogen, eller C₁₋₆ alkyl;

R²⁰ og R²² er i hvert tilfelle uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, cykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl;

hvor C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkynyl, cykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl er eventuelt substituert med en, to eller tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksyl, halogen, C₁₋₄ alkyl, acylamino, okso, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, C₁₋₃ alkoksy, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -C(O)-NH₂, aryl, cykloalkyl og heteroaryl; og

hvor nevnte heteroaryl eventuelt er ytterligere substituert med C₁₋₄ alkyl eller cykloalkyl; eller

når R²⁰ og R²² er festet til et felles nitrogenatom kan R²⁰ og R²² sammen danne en heterosyklisk eller heteroaryl ring som deretter eventuelt blir substituert med en, to eller tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksyl, halogen, C₁₋₄ alkyl, aralkyl, aryloksy, aralkyloksy, acylamino, -NO₂, -S(O)₂R²⁶, -CN, C₁₋₃ alkoksy, -CF₃, -OCF₃, aryl, heteroaryl og cykloalkyl; og hver R²⁶ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁₋₄ alkyl, aryl og cykloalkyl;

hvor C₁₋₄ alkyl, aryl og cykloalkyl kan være ytterligere substituert med fra 1 til 3 substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksyl, halogen, C₁₋₄ alkoksy, -CF₃ og -OCF₃;

hvor i hvert tilfelle, uavhengig, er en cykloalkylgruppe fra 3 til 20 karbonatomer; en arylgruppe er fra 6 til 20 karbonatomer; en heteroarylgruppe omfatter én eller flere ringer som omfatter 1 til 15 karbonatomer og 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen og svovel innenfor minst én ring; og en heterocyklylgruppe er en monoradikal mettet gruppe som har en enkelt ring eller flere kondenserte

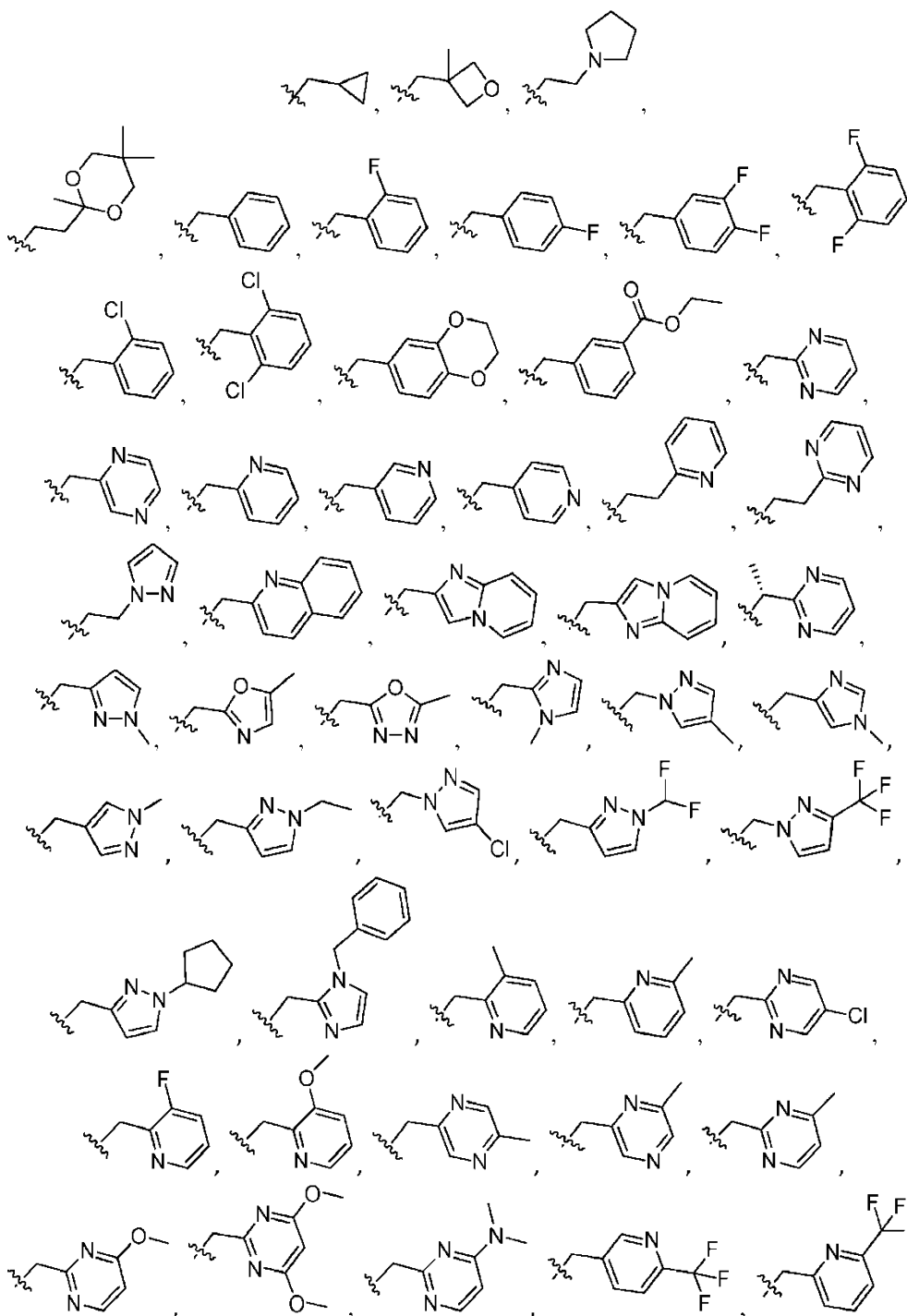
ringer, med fra 1 til 4 karbonatomer og fra 1 til 4 heteroatomer, valgt fra nitrogen, svovl, fosfor og/eller oxygen i ringen;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, stereoisomer, blanding av stereoisomerer eller tautomer derav.

5

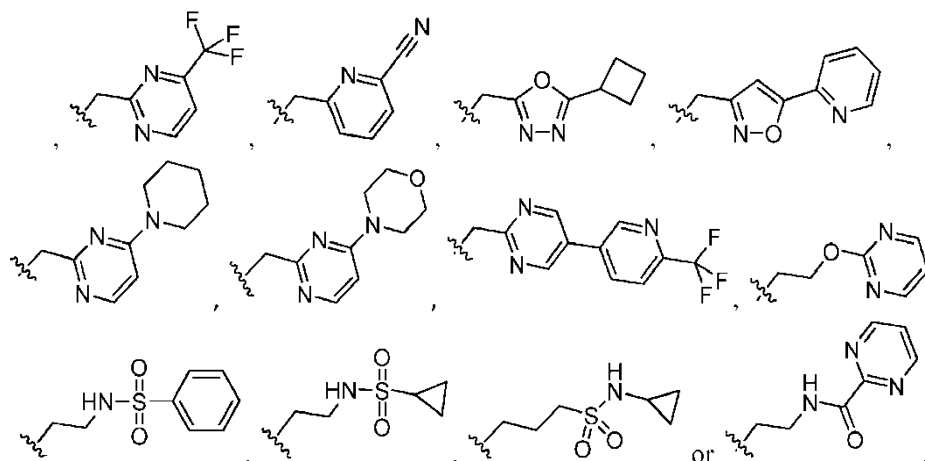
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^2 er $-C_{1-6}$ alkylen- R^5 eller $-C_{1-6}$ alkylen-L- R^5 .

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^2 er

10



15



5

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor n er 1, 2 eller 3; og
 hver R^{10} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, $-O-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$,
 C_{1-4} alkyl og cykloalkyl; og
 hvor nevnte alkyl og cykloalkyl eventuelt er substituert med en, to eller tre halogen
 eller -CN; og
 R^{20} er uavhengig valgt fra gruppen som består av C_{1-6} alkyl, cykloalkyl og aryl; og
 hvor alkyl og aryl er eventuelt substituert med en, to eller tre halogen eller cykloalkyl.

10

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor n er 1, 2 eller 3; og hver R^{10} er uavhengig av
 hverandre 2-fluor, 3-fluor, 4-fluor, 2-klor, 4-klor, 2-metyl, 4-metyl, 4-etyl, 4-isopropyl,
 4-tert-butyl, 4-difluormetyl, 4- trifluormetyl, 4-cyklopropyl, 4-isobutoksy, 4-difluor-
 metoksy, 4-trifluormetoksy, 4-(2,2,2-trifluoretoksy), 4-trifluormetylsulfoksy, 4-
 (2,2,2-trifluoretyl), 4-cyklopropoksy, 4-cyklobutylmetoksy, 4-fluorfenoksy, 4-fenoksy
 eller 3-fenoksy.

20

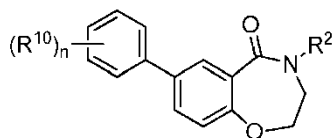
6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^{20} og R^{22} i hvert tilfelle, uavhengig, er valgt fra
 gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} alkyl og heteroaryl.

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor hver R^3 er uavhengig hydrogen, deuterium, metyl
 eller isopropyl;
 m er 0 eller 1; og
 R^{17} er halogen.

25

30

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved formel IIB:



IIB

hvor:

- 5 n er 0, 1, 2 eller 3;
 R^2 er $-C_{1-6}$ alkylen- R^5 ;
 R^5 er cykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterocyklyl;
 hvor nevnte cykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterosyklyl eventuelt er substituert
 med en, to eller tre substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av
 10 C_{1-6} alkyl, halogen, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-OR^{20}$, $-CN$ og $-O-R^{20}$; og

 hvor nevnte C_{1-6} alkyl eventuelt er ytterligere substituert med en, to eller tre
 halogen;

- 15 hver R^{10} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$,
 $-Si(CH_3)_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-$
 $N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{26}$, $-S(O)_2-$
 R^{20} , $-O-S(O)_2-R^{20}$, $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$, C_{1-6} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl,
 cykloalkyl, aryl, heteroaryl og heterosyklyl;

- 20 hvor nevnte C_{1-6} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, cykloalkyl, aryl,
 heteroaryl eller heterosyklyl eventuelt er substituert med en, to eller tre
 substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, $-NO_2$, aryl,
 heterosyklyl, heteroaryl, C_{1-6} alkyl, C_{1-3} halogenalkyl,
 25 cykloalkyl, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$
 og $-O-R^{20}$;

- R^{20} og R^{22} er i hvert tilfelle uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen,
 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, cykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl;
 30 og

 hvor C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, cykloalkyl, heterosyklyl, aryl og
 heteroaryl eventuelt er substituert med en, to eller tre substituerter
 uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksyl, halogen, C_{1-4} alkyl,

acylamino, okso, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{CN}$, C_{1-3} alkoksy, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ og $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$; eller

når R^{20} og R^{22} er festet til et felles nitrogenatom kan R^{20} og R^{22} sammen danne
 en heterosyklisk eller heteroaryl ring som deretter eventuelt blir substituert med
 en, to eller tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksyl,
 halogen, C_{1-4} alkyl, aralkyl, aryloksy, aralkyloksy, acylamino, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$,
 $-\text{CN}$, C_{1-3} alkoksy, $-\text{CF}_3$ og $-\text{OCF}_3$; og
 hver R^{26} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-4} alkyl, aryl
 og cykloalkyl;

hvor C_{1-4} alkyl, aryl og cykloalkyl kan være ytterligere substituert med fra
 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksyl,
 halogen, C_{1-4} alkoksy, $-\text{CF}_3$ og $-\text{OCF}_3$;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, stereoisomer, blanding av
 stereoisomerer eller tautomer derav.

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:

4-((3-metyloksetan-3-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo-
 [f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-1);

4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f]-
 [1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-3);

4-((5-cyklobutyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
 dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-4);

4-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioksin-6-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-
 3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-5);

4-(kinolin-2-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetoksy) fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
 oksazepin-5(2H)-on (II-7);

4-(cyklopropylmetyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
 oksazepin-5(2H)-on (II-10);

(S)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-3,4-
 dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-12);

(R)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-3,4-
 dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-13);

6-((5-okso-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
 4(5H)-yl)metyl)pikolinonitril (II-14);

7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-4-((6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-15);

7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-4-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-16);

5 4-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-17);

(2R,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-2,3,11,11a-tetrahydrobenzo[f]-pyrrolo[2,1-c][1,4]oksazepin-5(1H)-on (II-21);

10 4-(pyrazin-2-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-31);

4-((5-metyloksazol-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-33);

7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-4-(2-(2,5,5-trimetyl-1,3-dioksan-2-yl)etyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-35);

15 4-((5-(pyridin-2-yl)isoksazol-3-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-41);

4-((4,6-dimetoksyrimidin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-42);

20 etyl-3-((5-okso-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-4(5H)-yl)metyl)benzoat (II-43);

4-(2-(pyrimidin-2-yl)etyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-44);

4-(3,4-difluorbenzyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-45);

25 4-(2-klorbenzyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-47);

4-(2,6-diklorbenzyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-48);

30 4-(2,6-difluorbenzyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-49);

4-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-50);

(2S,11aS)-2-amino-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-2,3,11,11a-tetrahydrobenzo[f]-pyrrolo[2,1-c][1,4]oksazepin-5(1H)-on (II-51);

35 4-(2-(pyridin-2-yl)etyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-54);

4-(2-fluorbenzyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-57);

4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-61);

4-(4-fluorbenzyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-62);

5 4-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-64);

4-((5-klorpyrimidin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo-
[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-65);

10 4-(pyridin-4-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-67);

4-((5-cyklopropyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-68);

4-(2-(pyrimidin-2-yloksy)etyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f]-
[1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-69);

15 4-(pyridin-3-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-70);

4-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-72);

20 4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-73);

4-((3-metylpyridin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo-
[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-75);

4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-7-p-tolyl-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on
(II-87);

25 7-(4-klorfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
5(2H)-on (II-88);

7-(4-isopropylfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-89);

30 7-(4-etylfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
5(2H)-on (II-91);

7-(4-cyklopropylfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-92);

(R)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)etyl)-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f]-
[1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-95);

35 7-(4-isobutoksyfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-97);

7-(4-tert-butylfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-98);

7-(4-cyklopropoksyfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-102);

7-(4-fluorfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
5(2H)-on (II-104);

5 7-(2-fluor-4-(trifluormetyl)fenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f]-
[1,4]oksazepin-5(2H)-on (II, -105);

7-(3-fluor-4-(2,2,2-trifluoretoksy)fenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-106);

10 4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-7-(4-(2,2,2-trifluoretoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f]-
[1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-107);

7-(2-klor-4-(trifluormetyl)fenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f]-
[1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-110);

7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-4-((4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)metyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-113);

15 7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-4-((5-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrimidin-2-
yl)metyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-115);

7-(4-klor-2-fluorfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-117);

20 1-(4-(5-okso-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
7-yl)fenyl)cyklopentankarbonitril (II-122);

7-(4-etoksyfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
5(2H)-on (II-123);

7-(4-(difluormetyl)fenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-124);

25 4-((4-morpholinopyrimidin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-133);

4-benzyl-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-
on (II-134);

30 4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-135);

7-(3-fluor-4-(trifluormetyl)fenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo-
[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-136);

4-((4-metoksyprymidin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-137);

35 4-((4-metylpyrimidin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-138);

4-((4-(piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-139);

4-((4-(dimetylamino)pyrimidin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-140);
 4-benzyl-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-141);
 5 4-((3-metoksypyridin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-143);
 7-(4-(cyklobutylmetoksy)fenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-144);
 7-(2-metyl-4-(trifluormetyl)fenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo-
 10 [f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-145);
 7-(2-metyl-4-(trifluormetoksy)fenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo-
 [f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-146);
 4-((1-(difluormetyl)-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-147);
 15 7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-4-((3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-148);
 4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-7-(4-(2,2,2-trifluoretyl)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-150);
 4-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(4-(2,2,2-trifluoretyl)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II- 151);
 20 4-((1-cyklopentyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-152);
 4-((1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-153);
 25 4-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-154);
 4-((4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-155);
 4-((4-klor-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-156);
 30 7-(4-(difluormetyl)fenyl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-157);
 7-(4-klor-3-fluorfenyl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-158);
 35 7-(4-(difluormetoksy)fenyl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-159);
 4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-160);

4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-7-(2,3,4-trifluorfenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-162);

7-(3,4-difluorfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
5(2H)-on (II-163);

5 4-((3-fluorpyridin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo-
[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-164);

4benzyl-9-fluor-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
5(2H)-on (II-165);

10 4benzyl-9-fluor-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
5(2H)-on (II-166);

4benzyl-8-fluor-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
5(2H)-on (II-167);

4benzyl-8-fluor-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
5(2H)-on (II-168);

15 7-(4-klor-3-fluorfenyl)-4-((3-fluorpyridin-2-yl)metyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-
oksazepin-5(2H)-on (II-169);

7-(2-fluor-4-(trifluormetyl)fenyl)-4-((3-fluorpyridin-2-yl)metyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-170);

20 4-(5-okso-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oksazepin-7-
yl)fenyl-trifluormetansulfonat(II-171);

4-((5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo-
[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-172);

2,2,3,3-tetradeutero-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-174);

25 4-((6-metylpyrazin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-dihydrobenzo-
[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-175);

4-((3-fluorpyridin-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetyl)fenyl)-3,4-dihydrobenzo[f]-
[1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-176);

30 N-(2-(5-okso-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
4(5H)-yl)etyl)benzensulfonamid (II-177);

N-(2-(5-okso-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-
4(5H)-yl)etyl)cyklopropansulfonamid (II-179);

4-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-186);

35 4-((1-benzyl-1H-imidazol-2-yl)metyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-187);

4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmetyl)-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-3,4-
dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-189);

N-cyklopropyl-3-(5-okso-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-2,3-dihydrobenzo[f]-[1,4]oksazepin-4(5H)-yl)propan-1-sulfonamid (II-190);

N-(2-(5-okso-7-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-4(5H)-yl)etyl)pyrimidin-2-karboksamid (II-192);

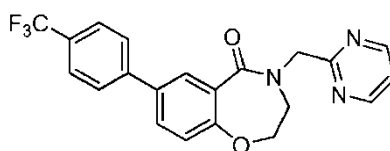
7-(4-(4-fluorfenoksy)fenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]-oksazepin-5(2H)-on (II-193);

7-(4-fenoksyfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-194); og

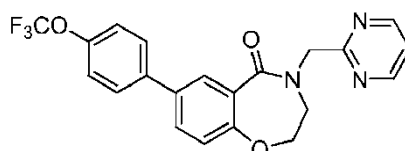
7-(3-fenoksyfenyl)-4-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-5(2H)-on (II-195);

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, stereoisomer, blanding av stereoisomerer eller tautomer derav.

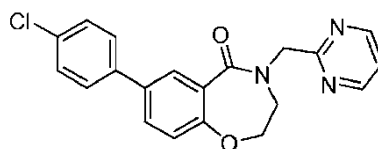
10. Forbindelse ifølge krav 1, som har strukturen:



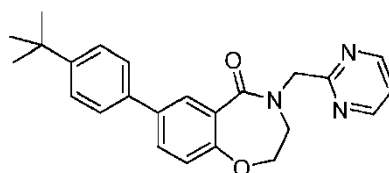
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
en forbindelse med strukturen:



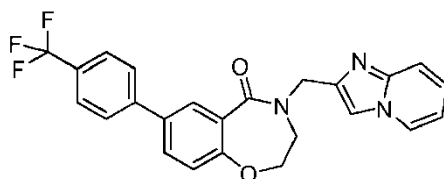
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
en forbindelse med strukturen:



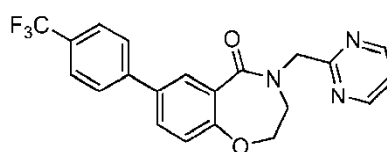
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
en forbindelse med strukturen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
en forbindelse med strukturen:

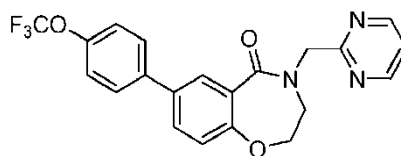


- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
en forbindelse med strukturen:

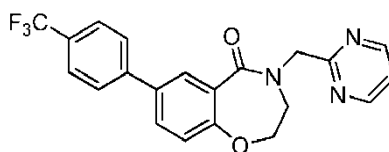


eller
en forbindelse med strukturen:

10

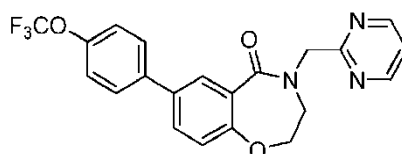


11. Forbindelse ifølge krav 1, som har strukturen:



15

12. Forbindelse ifølge krav 1, som har strukturen:



13. En farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel eksipiens og en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-12, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **14.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-12 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i terapi; fortrinnsvis for anvendelse ved behandling av en sykdomstilstand hos et menneske som lindres ved behandling med et middel som er i stand til å redusere sen natriumstrømmen.

10 **15.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 14, hvor sykdomstilstanden er valgt fra gruppen bestående av atriale arytmier, ventrikulær arytmie, hjertesvikt, diastolisk hjertesvikt, systolisk hjertesvikt, akutt hjertesvikt, stabil angina, ustabil angina, bevegelsesindusert angina, kongestiv hjertesykdom, iskemi, tilbakevendende iskemi, reperfusjonsskade, myokardisk infarkt, akutt koronart syndrom, perifer arteriell
15 sykdom, pulmonar hypertensjon og claudicatio intermittens; eller hvor sykdomstilstanden er diabetes eller diabetisk perifer neuropati; eller hvor sykdomstilstanden resulterer i en eller flere av nevropatisk smerte, epilepsi, migrene, kramper eller lammelser.

20 **16.** En sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, i kombinasjon med minst ett terapeutisk middel.

25 **17.** Preparat ifølge krav 16, for anvendelse i terapi, fortrinnsvis for anvendelse ved behandling av kardiovaskulære sykdommer eller tilstander, fortrinnsvis angina inkludert stabil angina, ustabil angina, bevegelsesindusert angina, variant angina, arytmier, claudicatio intermittens, myokardialt infarkt inkludert ikke-STE myokardialt infarkt, pulmonal hypertensjon inkludert pulmonal arteriell hypertensjon, hjertesvikt inkludert kongestiv hjertesvikt og diastolisk hjertesvikt og hjertesvikt med bevart
30 ejeksjonsfraksjon, akutt hjertesvikt eller tilbakevendende iskemi.

35 **18.** Preparat ifølge krav 16 eller preparatet for anvendelse ifølge krav 17, hvor det andre terapeutiske middel er valgt fra gruppen bestående av anti-anginamidler, hjertesviktmidler, antitrombotiske midler, antiarytmiske midler, antihypertensive midler og lipid-senkende midler.