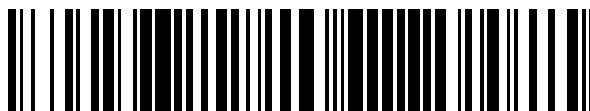


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 627**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 498/14** (2006.01)

**C07D 498/20** (2006.01)

**C07D 498/22** (2006.01)

**A61K 31/5365** (2006.01)

**A61K 31/537** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2016 PCT/US2016/017527**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16130790**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2016 E 16708260 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 3256476**

54 Título: **Compuestos dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo fusionados y análogos para el tratamiento de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

**11.02.2015 US 201562115043 P**

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

**14.05.2019**

73 Titular/es:

**SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (50.0%)  
84 Waterford Drive  
Marlborough, MA 01752-7010, US y  
PGI DRUG DISCOVERY LLC (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHYTIL, MILAN;  
ENGEL, SHARON;  
HANANIA, TALEEN G.;  
ALEXANDROV, VADIM y  
LEAHY, EMER**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 712 627 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo fusionados y análogos para el tratamiento de trastornos del SNC

## 5 Antecedentes de la invención

10 Los trastornos del sistema nervioso central afectan a una amplia gama de la población con una severidad diferente. Los trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyen depresión mayor, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico y trastorno de estrés postraumático (TEPT), entre otros. Estos trastornos afectan los pensamientos, el estado de ánimo, el comportamiento y las interacciones sociales de las personas y pueden afectar significativamente el funcionamiento diario. *Ver, por ejemplo*, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta Ed., American Psychiatric Association (2000) ("DSM-IV-TR"); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ta Ed., American Psychiatric Association (2013) ("DSM-5").

15 El trastorno bipolar es un trastorno psiquiátrico grave que tiene una prevalencia de aproximadamente 2 % de la población y afecta a ambos sexos por igual. Es una condición de recaída-remisión caracterizada por un ciclo entre estados de ánimo elevado (*es decir*, maníacos) y depresivos, que lo distinguen de otros trastornos tales como el trastorno depresivo mayor y la esquizofrenia. El trastorno Bipolar I se define por la ocurrencia de un episodio maníaco completo, aunque la mayoría de los individuos experimentan una depresión significativa. Los síntomas de la manía incluyen estado de ánimo elevado o irritable, hiperactividad, grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, pensamientos acelerados y, en algunos casos, psicosis. Los episodios depresivos se caracterizan por anhedonia, estado de ánimo triste, desesperanza, falta de autoestima, disminución de la concentración y letargo. Bipolar II se define como la aparición de un episodio depresivo mayor y un episodio hipomaníaco (manía menos grave), aunque los pacientes pasan mucho más tiempo en el estado depresivo. Otras afecciones relacionadas incluyen el trastorno ciclotímico.

20 La esquizofrenia es un trastorno psicopático de origen desconocido, que generalmente aparece por primera vez en la adultez temprana y se caracteriza por características tales como síntomas psicóticos, progresión y desarrollo fásico y/o deterioro del comportamiento social y la capacidad profesional. Los síntomas psicóticos característicos son trastornos del contenido del pensamiento (por ejemplo, contenidos múltiples, fragmentarios, incoherentes, inverosímiles o simplemente delirantes, o ideas de persecución) y de mentalidad (por ejemplo, pérdida de asociación, fuga de imaginación), incoherencia hasta incomprendibilidad), así como trastornos de perceptibilidad (*por ejemplo*, alucinaciones), emociones (*por ejemplo*, emociones superficiales o inadecuadas), autopercepciones, intenciones, impulsos y/o relaciones interhumanas, y trastornos psicomotores (*por ejemplo*, catatonía). Otros síntomas también se asocian con este trastorno.

25 La esquizofrenia se clasifica en subgrupos: el tipo paranoico, caracterizado por delirios y alucinaciones y ausencia de trastorno del pensamiento, comportamiento desorganizado y aplanamiento afectivo; el tipo desorganizado, también llamado "esquizofrenia hebrefrénica", en el que el trastorno del pensamiento y el afecto plano están presentes juntos; el tipo catatónico, en el que son evidentes trastornos psicomotores prominentes y los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cérica; y el tipo indiferenciado, en el que los síntomas psicóticos están presentes pero no cumplen los criterios para los tipos paranoico, desorganizado o catatónico. Los síntomas de la esquizofrenia normalmente se manifiestan en tres categorías amplias: síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquellos que representan un "exceso" de experiencias normales, como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son aquellos en los que el paciente sufre de falta de experiencias normales, como anhedonia y falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se relacionan con el deterioro cognitivo en los esquizofrénicos, tal como la falta de atención sostenida y los déficits en la toma de decisiones.

30 Los trastornos neurológicos y psiquiátricos pueden presentar una variedad de síntomas, que incluyen deterioro cognitivo, trastornos depresivos y trastornos de ansiedad.

35 El deterioro cognitivo incluye una disminución en las funciones cognitivas o dominios cognitivos, por ejemplo, memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas (por ejemplo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o cognición social). En particular, el deterioro cognitivo puede indicar deficiencias en la atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad para comprender, falta de concentración, dificultad para resolver problemas, mala memoria, dificultades para expresar pensamientos y/o dificultades para integrar pensamientos, sentimientos y conductas, o dificultades en la extinción de pensamientos irrelevantes.

40 Los trastornos depresivos incluyen el trastorno depresivo mayor y la distimia y se asocian con un estado de ánimo depresivo (tristeza), falta de concentración, insomnio, fatiga, trastornos del apetito, culpa excesiva y pensamientos suicidas.

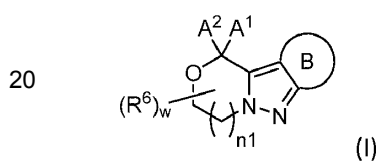
45 Los trastornos de ansiedad son trastornos caracterizados por miedo, preocupación e inquietud, usualmente generalizados y desenfocados como una reacción exagerada a una situación. Los trastornos de ansiedad difieren en las situaciones o tipos de objetos que inducen miedo, ansiedad o comportamiento de evitación y la ideación cognitiva

asociada. La ansiedad difiere del miedo en que la ansiedad es una respuesta emocional a una amenaza futura percibida, mientras que el miedo se asocia con una amenaza inmediata percibida o real. También difieren en el contenido de los pensamientos o creencias asociadas.

5 Resumen

Aunque existen medicamentos para algunos aspectos de estas enfermedades, sigue existiendo la necesidad de tratamientos efectivos para varios trastornos neurológicos y psiquiátricos, que incluyen trastornos del estado de ánimo tales como trastornos bipolares y relacionados, psicosis y esquizofrenia. Por ejemplo, mientras que los estabilizadores del estado de ánimo como la litio y el valproato, los antidepresivos y los fármacos antipsicóticos se usan para tratar los trastornos del estado de ánimo, se necesitan medicamentos más eficaces. Y los antipsicóticos actuales pueden tener éxito en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero no son tan buenos para los síntomas negativos y cognitivos. Además, los antidepresivos actuales son típicamente eficaces solo para una proporción de pacientes que sufren depresión.

15 En algunas modalidades, la presente invención abarca la idea de que los compuestos de la Fórmula (I):



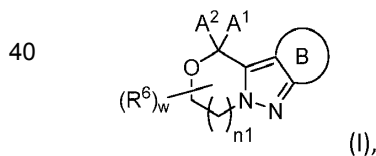
25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el anillo B, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, w y n<sub>1</sub> se definen y describen en la presente descripción, son útiles para tratar una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, como los descritos en la presente descripción.

30 En la presente descripción también se describen métodos para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos mediante el uso de los compuestos y composiciones proporcionados en la presente descripción.

Descripción detallada de ciertas modalidades

35 1. Descripción General de los Compuestos de la Invención:

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



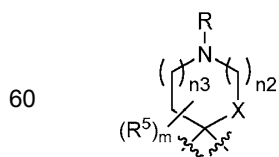
45 o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

El anillo B es un anillo aromático de 6 miembros, cuyo anillo no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>; o es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; y

A<sup>2</sup> es -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>;

55 o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>, juntos con el átomo de carbono al cual están unidos, forman



m es 0, 1 o 2;

65 n<sub>1</sub> es 1 o 2;

n<sub>2</sub> es 0 o 1;

n<sub>3</sub> es 0 o 1;

p es 0 o 1;

5 R es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo; o R es -CH<sub>2</sub>-(X), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(X), -CH<sub>2</sub>-(Z) o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(Z);

cada aparición de R<sup>5</sup> independientemente es halo, -CH<sub>3</sub> o etilo;

cada aparición de R<sup>6</sup> independientemente es halo o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

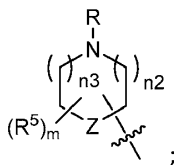
R<sup>8</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo el cual es no sustituido o sustituido con C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo;

10 R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo; y

R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman (es decir, R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo tal como -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> es)

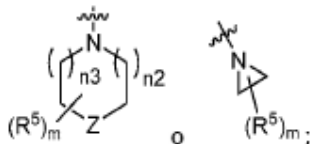
15



20

o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman

25



30

w es 0, 1 o 2;

X es CH o CH<sub>2</sub>; y

Z es CH, CH<sub>2</sub> o O.

35

## 2. Compuestos y Definiciones:

40

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos generalmente arriba y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies descritas en la presente. Como se usa en la presente descripción, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique de cualquier otra manera. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ma Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en M. Loudon, Organic Chemistry, 5ta Ed., Roberts and Company, Greenwood Village, CO: 2009; y M.B. Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 7ma Ed., John Wiley & Sons, Hoboken: 2013, todo el contenido de estos se incorpora en la presente descripción como referencia.

45

Como se usa en la presente descripción, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br, o I.

50

Como se usa en la presente descripción, el término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en donde n es un número entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileo sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos en la presente descripción para un grupo alifático sustituido.

55

Como se usa en la presente descripción, los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usado solo o como parte de una porción más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo", o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen 5 a 10 átomos del anillo, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos del anillo; que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos del anillo. Los grupos heteroarilos incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", o "heteroaromático", cualquiera de estos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo independientemente son opcionalmente sustituidos.

65

5 Como se usa en la presente descripción, el término "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a una porción monocíclica estable de 5 a 7 miembros o heterocíclica bicíclica de 7- a 10 miembros, es decir, saturado o parcialmente insaturado, y tiene, además del átomo de carbono del anillo, de uno a cuatro heteroátomos del anillo. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o \*NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

10 Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenil pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "porción heterocíclica" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en la presente descripción. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde los restos alquilo y heterociclilo independientemente se sustituyen opcionalmente.

20 Como se usa en la presente descripción, el término "insaturado", como se usa en la presente descripción, significa que una porción tiene una o más unidades de insaturación.

25 Como se usa en la presente, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" está destinado a abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no está destinado a incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en la presente.

30 Como se usa en la presente descripción, el término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, boro o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o \*NR (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

35 Como se usa en la presente descripción, el término "arilo" usado solo o como parte de una porción más grande como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos que tienen un total de seis a catorce átomos de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo arilo". Los ejemplos de grupos "arilo" incluyen fenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden ser opcionalmente sustituidos.

40 Como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables farmacéuticamente se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y otros, describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado aquí como referencia. Las sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de las bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas aceptables farmacéuticamente son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

55 Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N<sup>+</sup>(C<sub>1-4</sub> alquilo)<sub>4</sub>. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales aceptables farmacéuticamente incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, cationes de amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

60 A menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente están destinadas a incluir, además, todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros por doble enlace Z y E, y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las

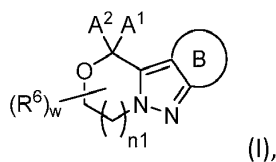
formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente están destinadas a incluir, además, compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido <sup>13</sup>C- o <sup>14</sup>C están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

A menos que se especifique lo contrario, la palabra "incluye" (o cualquier variación de esta, por ejemplo, "incluyen", "que incluye", etc.) está destinada a ser abierto. Por ejemplo, "A incluye 1, 2 y 3" significa que A incluye pero no se limita a 1, 2 y 3.

A menos que se especifique lo contrario, la frase "tal como" está destinada a ser abierto. Por ejemplo, "A puede ser un halógeno, como cloro o bromo" significa que A puede ser, pero no se limita a, cloro o bromo.

### 3. Descripción de modalidades ilustrativas:

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



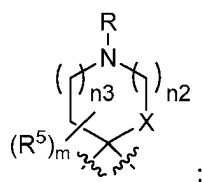
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

El anillo B es un anillo aromático de 6 miembros, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>; o es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>y -CF<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; y

A<sup>2</sup> es -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>;

o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>, juntos con el átomo de carbono al cual están unidos, forman



m es 0, 1 o 2;

n<sub>1</sub> es 1 o 2;

n<sub>2</sub> es 0 o 1;

n<sub>3</sub> es 0 o 1;

p es 0 o 1;

R es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; o R es -CH<sub>2</sub>-(X), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(X), -CH<sub>2</sub>-(Z) o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(Z);

cada aparición de R<sup>5</sup> independientemente es halo, -CH<sub>3</sub> o etilo;

cada aparición de R<sup>6</sup> independientemente es halo o -CH<sub>3</sub>;

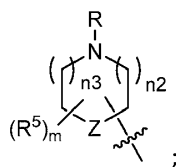
R<sup>7</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo;

R<sup>8</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo el cual es no sustituido o sustituido con C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo;

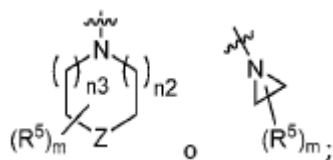
R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo; y

R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman (es decir, R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo tal como -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> es)



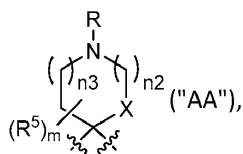
o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman



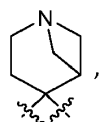
w es 0, 1 o 2;  
 X es CH o CH<sub>2</sub>; y  
 Z es CH, CH<sub>2</sub> u O.

20 Un compuesto de este tipo (que incluye sales farmacéuticamente aceptables) se refiere en la presente descripción como un "compuesto proporcionado". Los compuestos proporcionados también se describen en solicitud de Estados Unidos núm. 62/115,043, presentada el 11 de febrero de 2015, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

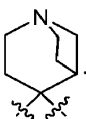
25 Cuando R es "-CH<sub>2</sub>-(X)" o "-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(X)", esto significa que el átomo de nitrógeno que comparte R está unido al átomo de carbono representado por X con -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, respectivamente. Por ejemplo, cuando A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>, juntos con el átomo de carbono al cual están unidos, forman



35 si n<sub>2</sub> es 1, n<sub>3</sub> es 1 y m es 0:  
 si R es -CH<sub>2</sub>-(X), entonces AA es

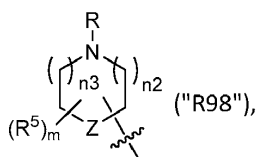


45 y si R es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(X), entonces AA es



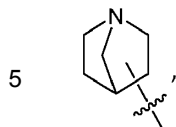
Cuando R es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, entonces X es CH<sub>2</sub>.

55 Cuando R es "-CH<sub>2</sub>-(Z)" o "-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(Z)", esto significa que el átomo de nitrógeno que comparte R está unido al átomo de carbono representado por Z con -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, respectivamente. Por ejemplo, cuando R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman

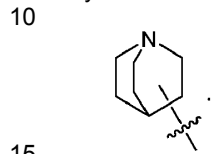


65

si n2 es 1, n3 es 1 y m es 0: si R es -CH<sub>2</sub>-(Z), entonces R98 es

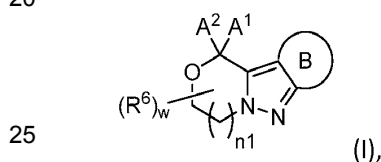


y si R es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(Z), entonces R98 es



Cuando R es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, entonces Z es CH<sub>2</sub> u O.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



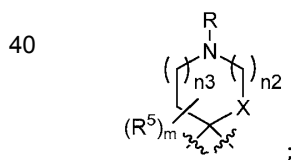
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

30 El anillo B es un anillo aromático de 6 miembros, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>; o es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>;

35 A<sup>1</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; y

A<sup>2</sup> es -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>;

o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>, juntos con el átomo de carbono al cual están unidos, forman



m es 0, 1 o 2;

n1 es 1 o 2;

n2 es 0 o 1;

n3 es 0 o 1;

50 p es 0 o 1;

R es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo; o R es -CH<sub>2</sub>-(X), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(X), -CH<sub>2</sub>-(Z) o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(Z);

cada aparición de R<sup>5</sup> independientemente es halo, -CH<sub>3</sub> o etilo;

cada aparición de R<sup>6</sup> independientemente es halo o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

55 R<sup>8</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo el cual es no sustituido o sustituido con C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo;

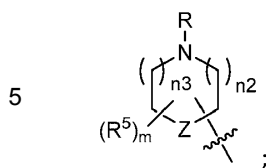
R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo; y

R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

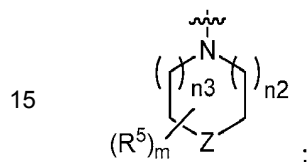
60 o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman (es decir, R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo tal como -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> es)

65





10 o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman



20 w es 0, 1 o 2;  
X es CH o CH<sub>2</sub>; y  
Z es CH, CH<sub>2</sub> u O.

25 Como se definió anteriormente, el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>; o es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. Esta descripción del Anillo B incluye los 2 átomos de carbono compartidos con la porción pirazolo de la Fórmula (I).

30 En algunas modalidades, el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el anillo B Es un anillo aromático de 6 miembros no sustituido.

40 En algunas modalidades, el anillo B es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. Cuando el compuesto resultante es estable, un átomo de N del anillo puede sustituirse por -CH<sub>3</sub>.

45 En algunas modalidades, el anillo B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

55 En algunas modalidades, el anillo B es cualquier anillo heteroaromático de 5 miembros descrito en el párrafo anterior, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el Anillo B es cualquier anillo heteroaromático de 5 miembros descrito en el párrafo anterior, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el Anillo B es cualquier anillo heteroaromático de 5 miembros descrito en el párrafo anterior, cuyo anillo no está sustituido.

60 En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes

independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

5 En algunas modalidades, el Anillo B es cualquier anillo heteroaromático de 6 miembros descrito en el párrafo anterior, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el Anillo B es cualquier anillo heteroaromático de 6 miembros descrito en el párrafo anterior, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el Anillo B es cualquier anillo heteroaromático de 6 miembros descrito en el párrafo anterior, cuyo anillo no está sustituido.

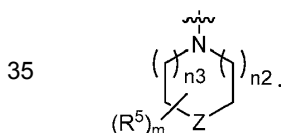
10 Como se definió anteriormente, en algunas modalidades, A<sup>1</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo. En algunas modalidades, A<sup>1</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, A<sup>1</sup> es -H.

15 Como se definió anteriormente, n1 es 1 o 2. En algunas modalidades, n1 es 1. En algunas modalidades, n1 es 2.

20 Como se definió anteriormente, w es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, w es 0 o 1. En algunas modalidades, w es 0. En algunas modalidades, w es 1 o 2. En algunas modalidades, w es 1.

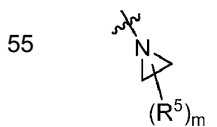
25 Como se definió anteriormente, cada aparición de R<sup>6</sup> independientemente es halo o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, cada aparición de R<sup>6</sup> independientemente es halo. En algunas modalidades, cada aparición de R<sup>6</sup> independientemente es -F o -Cl. En algunas modalidades, cada aparición de R<sup>6</sup> es -CH<sub>3</sub>.

30 Como se definió anteriormente, en algunas modalidades, A<sup>2</sup> es -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>. En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, R<sup>7</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y R<sup>8</sup> es H o C<sub>1-3</sub> alquilo no sustituido. En algunas modalidades, R<sup>7</sup> es -H; y R<sup>8</sup> es H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1-3</sub> alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo; y R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1-2</sub> alquilo. En algunas modalidades, R<sup>9</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; y R<sup>10</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, p es 0; R<sup>7</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; R<sup>8</sup> es H o C<sub>1-3</sub> alquilo no sustituido; R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1-3</sub> alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo; y R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1-2</sub> alquilo. En algunas modalidades, p es 0; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es H o -CH<sub>3</sub>; R<sup>9</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; y R<sup>10</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman



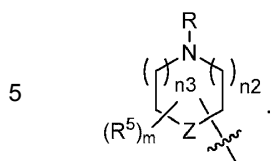
40 En algunas modalidades, uno de n2 y n3 es 0 y el otro es 1. En algunas modalidades, cada uno de n2 y n3 es 1. En algunas modalidades, m es 0 o 1. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1 o 2. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R<sup>5</sup> es halo. En algunas modalidades, R<sup>5</sup> es -F o -Cl. En algunas modalidades, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> o etilo. En algunas modalidades, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, Z es CH o CH<sub>2</sub>. En algunas modalidades, Z es O. En algunas modalidades, cada uno de n2 y n3 es 1; y Z es O.

45 Como se definió anteriormente, en algunas modalidades, A<sup>2</sup> es -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>. En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, R<sup>7</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y R<sup>8</sup> es H o C<sub>1-3</sub> alquilo no sustituido. En algunas modalidades, R<sup>7</sup> es -H; y R<sup>8</sup> es H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1-3</sub> alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo; y R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1-2</sub> alquilo. En algunas modalidades, R<sup>9</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; y R<sup>10</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, p es 0; R<sup>7</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; R<sup>8</sup> es H o C<sub>1-3</sub> alquilo no sustituido; R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1-3</sub> alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo; y R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1-2</sub> alquilo. En algunas modalidades, p es 0; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es H o -CH<sub>3</sub>; R<sup>9</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; y R<sup>10</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman



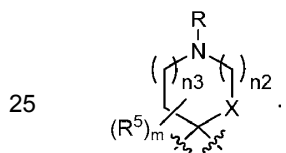
60 En algunas modalidades, m es 0 o 1. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1 o 2. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, R<sup>5</sup> es halo. En algunas modalidades, R<sup>5</sup> es -F o -Cl. En algunas modalidades, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> o etilo. En algunas modalidades, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>.

65 En algunas modalidades, R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman (es decir, R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo tal como -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> es)



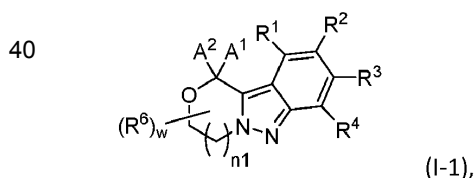
10 En algunas modalidades, cada uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 0. En algunas modalidades, uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 0 y el otro es 1. En algunas modalidades, cada uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 1. En algunas modalidades,  $m$  es 0 o 1. En algunas modalidades,  $m$  es 0. En algunas modalidades,  $m$  es 1 o 2. En algunas modalidades,  $m$  es 1. En algunas modalidades,  $R^5$  es halo. En algunas modalidades,  $R^5$  es -F o -Cl. En algunas modalidades,  $R^5$  es -CH<sub>3</sub> o etilo. En algunas modalidades,  $R^5$  es -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, R es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo. En algunas modalidades, R es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, R es -H. En algunas modalidades, R es -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, R es -CH<sub>2</sub>-(Z) o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(Z). En algunas modalidades, R es -CH<sub>2</sub>-(Z). En algunas modalidades, R es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(Z). En algunas modalidades, Z es CH o CH<sub>2</sub>. En algunas modalidades, Z es O. En algunas modalidades, cada uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 1; y Z es O.

20 Como se definió anteriormente, en algunas modalidades,  $A^1$  y  $A^2$ , juntos con el átomo de carbono al cual están unidos, forman



30 En algunas modalidades, cada uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 0. En algunas modalidades, uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 0 y el otro es 1. En algunas modalidades, cada uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 1. En algunas modalidades,  $m$  es 0 o 1. En algunas modalidades,  $m$  es 0. En algunas modalidades,  $m$  es 1 o 2. En algunas modalidades,  $m$  es 1. En algunas modalidades,  $R^5$  es halo. En algunas modalidades,  $R^5$  es -F o -Cl. En algunas modalidades,  $R^5$  es -CH<sub>3</sub> o etilo. En algunas modalidades,  $R^5$  es -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, R es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo. En algunas modalidades, R es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, R es -H. En algunas modalidades, R es -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, R es -CH<sub>2</sub>-(X) o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(X). En algunas modalidades, R es -CH<sub>2</sub>-(X).

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-1):



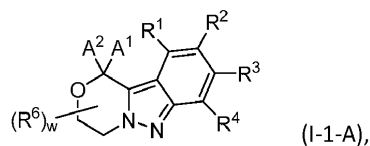
50 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $n_1$ ,  $R^6$  y  $w$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente -H, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>.

55 En algunas modalidades, al menos dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son -H. En algunas modalidades, al menos tres de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son -H. En algunas modalidades, cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H. En algunas modalidades,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente -H, halo o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente -H, -F o -Cl. En algunas modalidades, cada uno de  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H. En algunas modalidades, cada uno de  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H; y  $R^2$  es -H, halo o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, cada uno de  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H; y  $R^2$  es H, -F o -Cl. En algunas modalidades, cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  es -H. En algunas modalidades, cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  es -H; y  $R^3$  es -H, halo o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  es -H; y  $R^3$  es H, -F o -Cl.

60 En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-1-A):

65

5



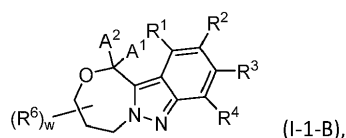
10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^6$  y  $w$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

15

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-1-B):

20



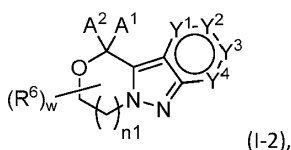
25

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^6$  y  $w$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

30

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-2):

35



40

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $n_1$ ,  $R^6$  y  $w$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación;

$Y^1$  es N o  $CR^{1'}$ ;

$Y^2$  es N o  $CR^{2'}$ ;

$Y^3$  es N o  $CR^{3'}$ ; y

$Y^4$  es N o  $CR^{4'}$ ;

45

en donde 1 a 3 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  son N; y

$R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>.

50

En algunas modalidades,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, halo o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, -F o -Cl.

55

En algunas modalidades, 2 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  son N. En algunas modalidades, 2 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  son N; y  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, halo o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, 2 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  son N; y  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, -F o -Cl. En algunas modalidades, 2 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  son N; y al menos 1 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  es CH.

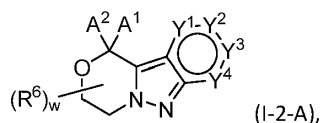
60

En algunas modalidades, 1 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  es N. En algunas modalidades, 1 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  es N; y  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, halo o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, 1 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  es N; y  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, -F o -Cl. En algunas modalidades, 1 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  es N; y al menos 2 de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  son CH. En algunas modalidades,  $Y^2$  es N; y  $R^{1'}$ ,  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, halo o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades,  $Y^2$  es N; y  $R^{1'}$ ,  $R^{3'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, -F o -Cl. En algunas modalidades,  $Y^3$  es N; y  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, halo o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades,  $Y^3$  es N; y  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  y  $R^{4'}$  son independientemente -H, -F o -Cl.

65

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-2-A):

5

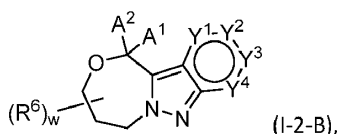


10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^6$  y  $w$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-2), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-2-B):

15



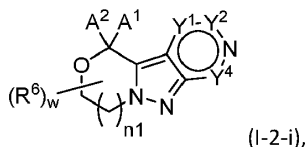
20

25

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^6$  y  $w$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $Y^4$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-2), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-2-i):

30



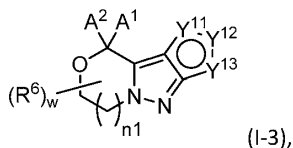
35

40

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $n_1$ ,  $R^6$  y  $w$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$  y  $Y^4$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-2), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-3):

45



50

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $n_1$ ,  $R^6$  y  $w$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación;

55

$Y^{11}$  es  $CR^{11}$  o un heteroátomo seleccionado de O, S, N y  $NR^{11}$ ;

$Y^{12}$  es  $CR^{12}$  o un heteroátomo seleccionado de O, S, N y  $NR^{12}$ ; y

$Y^{13}$  es  $CR^{13}$  o un heteroátomo seleccionado de O, S, N y  $NR^{13}$ ;

en donde al menos uno de  $Y^{11}$ ,  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  es un heteroátomo;

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente -H, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>; y

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente -H o -CH<sub>3</sub>.

60

En algunas modalidades,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente -H, halo, o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente -H, -F o -Cl.

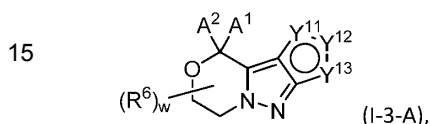
65

En algunas modalidades, 2 de  $Y^{11}$ ,  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  son heteroátomos. En algunas modalidades, 2 de  $Y^{11}$ ,  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  son heteroátomos; y  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente -H, halo, o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, 2 de  $Y^{11}$ ,  $Y^{12}$  y

Y<sup>13</sup> son heteroátomos; y R<sup>1n</sup>, R<sup>2n</sup> y R<sup>3n</sup> son independientemente -H, -F o -Cl. En algunas modalidades, 2 de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> son heteroátomos; y 1 de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es CH.

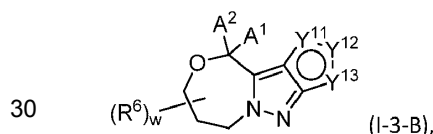
5 En algunas modalidades, 1 de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es un heteroátomo. En algunas modalidades, 1 de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es un heteroátomo; y R<sup>1n</sup>, R<sup>2n</sup> y R<sup>3n</sup> son independientemente -H, halo, o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, 1 de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es un heteroátomo; y R<sup>1n</sup>, R<sup>2n</sup> y R<sup>3n</sup> son independientemente -H, -F o -Cl. En algunas modalidades, 1 de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es un heteroátomo; y al menos 1 de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es CH. En algunas modalidades, Y<sup>11</sup> es un heteroátomo. En algunas modalidades, Y<sup>11</sup> es un heteroátomo; y R<sup>2n</sup> y R<sup>3n</sup> son independientemente -H, halo, o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, Y<sup>11</sup> es un heteroátomo; y R<sup>2n</sup> y R<sup>3n</sup> son independientemente -H, -F o -Cl. En algunas modalidades, Y<sup>11</sup> es un heteroátomo; y al menos 1 de Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es CH.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-3-A):



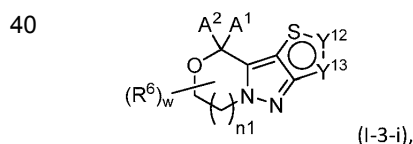
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y w es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-3), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

25 En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-3-B):



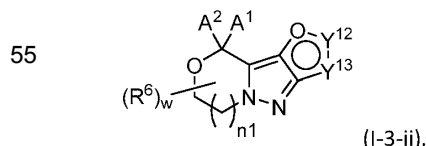
35 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y w es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-3), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-3-i):



45 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, n<sub>1</sub>, R<sup>6</sup> y w es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-3), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

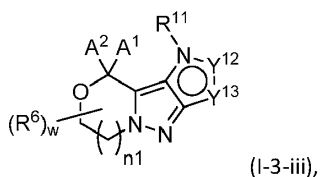
En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-3-ii):



60 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, n<sub>1</sub>, R<sup>6</sup> y w es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-3), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

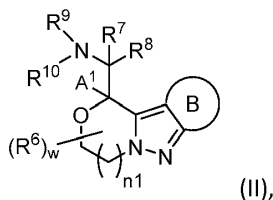
65

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (I-3-iii):



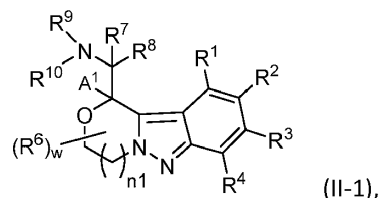
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, n<sub>1</sub>, R<sup>6</sup> y w es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-3), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, R<sup>11</sup> es -H.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de Anillo B, A<sup>1</sup>, n<sub>1</sub>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y w es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (II-1):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, n<sub>1</sub>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y w es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, w es 0. En algunas modalidades, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H. En algunas modalidades, w es 0; y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H. En algunas modalidades, R<sup>7</sup> es -H; y R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>7</sup> es -H; y R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, A<sup>1</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>3</sup> es halo; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>3</sup> es -F o -Cl; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>2</sup> es halo; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>2</sup> es -F o -Cl; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H.

En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 1. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 1; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 1; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>3</sup> es halo; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 1; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>3</sup> es -F o -Cl; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 1; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>7</sup> es -H;

R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 1; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>2</sup> es halo; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 1; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>2</sup> es -F o -Cl; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 1; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H.

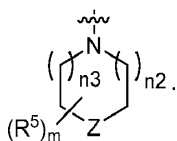
5

En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 2. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 2; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 2; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>3</sup> es halo; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 2; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>3</sup> es -F o -Cl; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 2; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 2; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>2</sup> es halo; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 2; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>2</sup> es -F o -Cl; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, n<sub>1</sub> es 2; w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H.

10

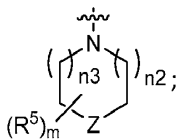
15 En algunas modalidades, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman

20



25 En algunas modalidades, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman

25



30

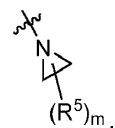
y (a) w es 0; (b) cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; (c) w es 0; y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; (d) A<sup>1</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; (e) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; y A<sup>1</sup> es -H; (f) m es 0; (g) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; y m es 0; (h) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; y m es 0; (i) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; y m es 0; (j) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; y uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 0 y el otro es 1; (k) uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 0 y el otro es 1; (l) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; y uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 0 y el otro es 1; (m) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 0 y el otro es 1; y Z es CH<sub>2</sub>; (n) cada uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 1; (o) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; y cada uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 1; o (p) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; cada uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 1; y Z es O.

35

40

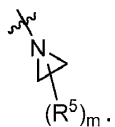
En algunas modalidades, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman

45



50 En algunas modalidades, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman

50



55

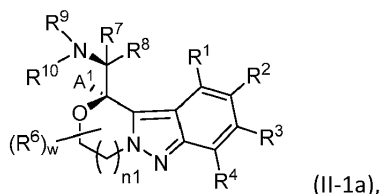
y (a) w es 0; (b) cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; (c) w es 0; y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; (d) A<sup>1</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; (e) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; y A<sup>1</sup> es -H; (f) m es 0; (g) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; y m es 0; (h) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; y m es 0; (i) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; y m es 0; o (j) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; y m es 0.

60

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (II-1a):

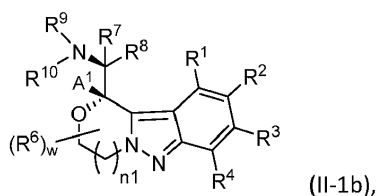
65





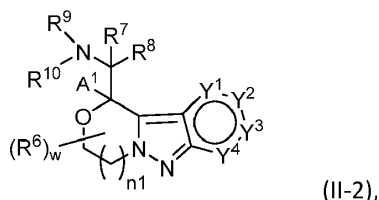
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, n<sub>1</sub>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y w es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I) o (II-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1) o (II-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

15 En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (II-1b):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, n<sub>1</sub>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y w es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I) o (II-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1) o (II-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

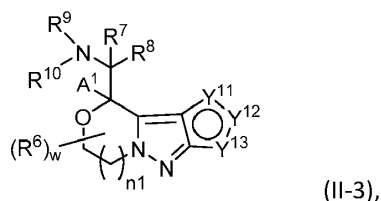
30 En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (II-2):



40 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, n<sub>1</sub>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y w es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> y Y<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-2), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

45 En algunas modalidades, w es 0. En algunas modalidades, cada uno de Y<sup>1</sup> y Y<sup>4</sup> es CH. En algunas modalidades, w es 0; y cada uno de Y<sup>1</sup> y Y<sup>4</sup> es CH. En algunas modalidades, R<sup>7</sup> es -H; y R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de Y<sup>1</sup> y Y<sup>4</sup> es CH; y R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, A<sup>1</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de Y<sup>1</sup> y Y<sup>4</sup> es CH; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> y Y<sup>4</sup> es CH; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y A<sup>1</sup> es -H. En algunas modalidades, w es 0; cada uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> y Y<sup>4</sup> es CH; R<sup>7</sup> es -H; R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; A<sup>1</sup> es -H; y n<sub>1</sub> es 1.

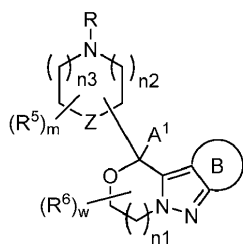
50 En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (II-3):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de  $A^1$ ,  $n_1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $w$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de  $Y^{11}$ ,  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-3), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades,  $w$  es 0. En algunas modalidades, cada uno de  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  es CH. En algunas modalidades,  $w$  es 0; y cada uno de  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  es CH. En algunas modalidades,  $R^7$  es -H; y  $R^8$  es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades,  $w$  es 0; cada uno de  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  es CH; y  $R^8$  es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades,  $A^1$  es -H o -CH<sub>3</sub>. En algunas modalidades,  $w$  es 0; cada uno de  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  es CH;  $R^7$  es -H;  $R^8$  es -H o -CH<sub>3</sub>; y  $A^1$  es -H. En algunas modalidades,  $w$  es 0; cada uno de  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  es CH;  $R^7$  es -H;  $R^8$  es -H o -CH<sub>3</sub>;  $A^1$  es -H; y  $n_1$  es 1.

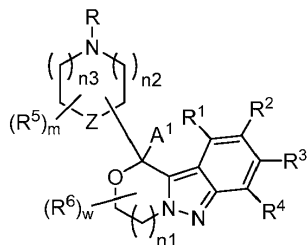
En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (III):



(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de Anillo B,  $A^1$ ,  $m$ ,  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $R$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $w$  y  $Z$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (III-1):



(III-1),

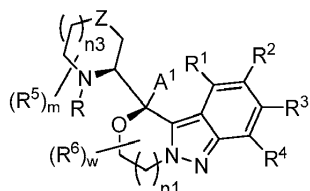
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de  $A^1$ ,  $m$ ,  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $R$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $w$  y  $Z$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, (a)  $w$  es 0; (b) cada uno de  $R^1$  y  $R^4$  es -H; (c)  $w$  es 0; y cada uno de  $R^1$  y  $R^4$  es -H; (d)  $A^1$  es -H o -CH<sub>3</sub>; (e)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$  y  $R^4$  es -H; y  $A^1$  es -H; (f)  $m$  es 0; (g)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H; y  $m$  es 0; (h)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H; y  $m$  es 0; (i)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H; y  $m$  es 0; (j)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H; y  $m$  es 0; (k)  $R$  es -H o -CH<sub>3</sub>; (l)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H;  $m$  es 0; y  $R$  es -H o -CH<sub>3</sub>; (m) uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 0 y el otro es 1; (n)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H;  $m$  es 0;  $R$  es -H o -CH<sub>3</sub>; y uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 0 y el otro es 1; (o)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H;  $m$  es 0;  $R$  es -H o -CH<sub>3</sub>; y uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 0 y el otro es 1; y  $Z$  es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>; (p) cada uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 1; (q)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H;  $m$  es 0;  $R$  es -H o -CH<sub>3</sub>; y cada uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 1; (r)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H;  $m$  es 0;  $R$  es -H o -CH<sub>3</sub>; cada uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 1; y  $Z$  es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>; o (s)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H;  $m$  es 0;  $R$  es -H o -CH<sub>3</sub>; cada uno de  $n_2$  y  $n_3$  es 1; y  $Z$  es O.

En algunas modalidades,  $n_1$  es 1; y (a)  $w$  es 0; (b) cada uno de  $R^1$  y  $R^4$  es -H; (c)  $w$  es 0; y cada uno de  $R^1$  y  $R^4$  es -H; (d)  $A^1$  es -H o -CH<sub>3</sub>; (e)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$  y  $R^4$  es -H; y  $A^1$  es -H; (f)  $m$  es 0; (g)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H; y  $m$  es 0; (h)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  es -H;  $A^1$  es -H; y  $m$  es 0; (i)  $w$  es 0; cada uno de  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es -

H; A<sup>1</sup> es -H; y m es 0; (j) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; y m es 0; (k) R es -H o -CH<sub>3</sub>; (l) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; y R es -H o -CH<sub>3</sub>; (m) uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 0 y el otro es 1; (n) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; y uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 0 y el otro es 1; (o) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 0 y el otro es 1; y Z es CH o CH<sub>2</sub>; (p) cada uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 1; (q) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; y cada uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 1; (r) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; cada uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 1; y Z es CH o CH<sub>2</sub>; o (s) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; A<sup>1</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; cada uno de n<sub>2</sub> y n<sub>3</sub> es 1; y Z es O.

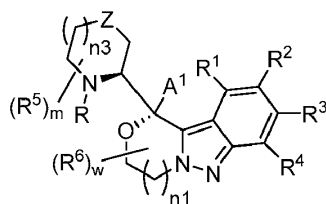
En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (III-1a):



(III-1a),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, m, n<sub>1</sub>, n<sub>3</sub>, R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, w y Z es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I) o (III-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1) o (III-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

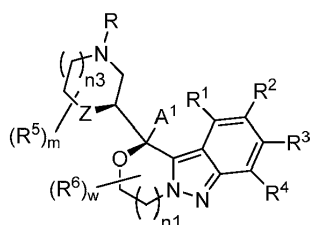
En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (III-1b):



(III-1b),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, m, n<sub>1</sub>, n<sub>3</sub>, R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, w y Z es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I) o (III-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1) o (III-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (III-1c):

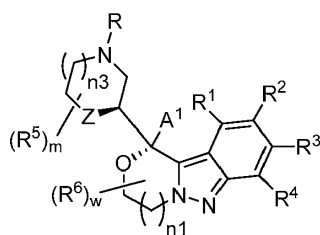


(III-1c),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, m, n<sub>1</sub>, n<sub>3</sub>, R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, w y Z es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I) o (III-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1) o (III-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (III-1d):

5



(III-1d),

10

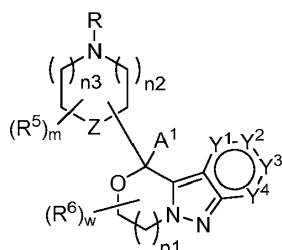
15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, m, n<sub>1</sub>, n<sub>3</sub>, R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, w y Z es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I) o (III-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1) o (III-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

20

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (III-2):

25



(III-2),

30

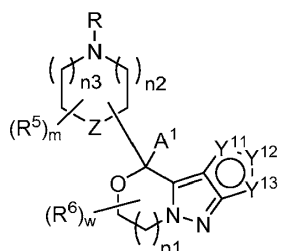
35

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, m, n<sub>1</sub>, n<sub>2</sub>, n<sub>3</sub>, R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, w y Z es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> y Y<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-2), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

40

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (III-3):

45



(III-3),

50

55

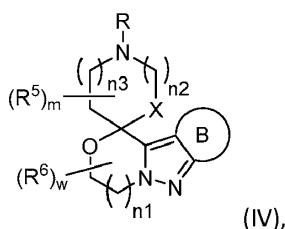
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de A<sup>1</sup>, m, n<sub>1</sub>, n<sub>2</sub>, n<sub>3</sub>, R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, w y Z es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-3), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

60

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (IV):

65

5



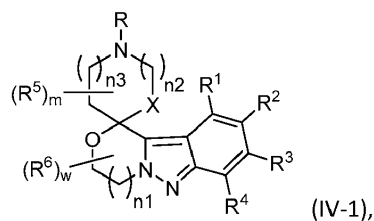
10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de Anillo B, m, n1, n2, n3, R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, w y X es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (IV-1):

20



25

30

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de m, n1, n2, n3, R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, w y X es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I-1), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

35

En algunas modalidades, (a) w es 0; (b) cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; (c) w es 0; y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; (d) m es 0; (e) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; y m es 0; (f) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; y m es 0; (g) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; y m es 0; (h) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; y m es 0; (i) R es -H o -CH<sub>3</sub>; (j) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; m es 0; y R es -H o -CH<sub>3</sub>; (k) cada uno de n2 y n3 es 0; (l) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; y cada uno de n2 y n3 es 0; (m) uno de n2 y n3 es 0 y el otro es 1; (n) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; y uno de n2 y n3 es 0 y el otro es 1; (o) cada uno de n2 y n3 es 1; o (p) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; y cada uno de n2 y n3 es 1.

40

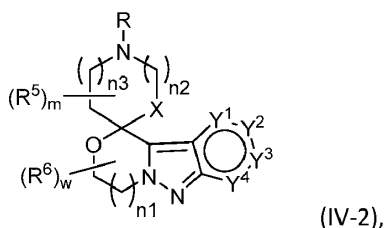
45

En algunas modalidades, n1 es 1; y (a) w es 0; (b) cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; (c) w es 0; y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; (d) m es 0; (e) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> es -H; y m es 0; (f) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es -H; y m es 0; (g) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; y m es 0; (h) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; y m es 0; (i) R es -H o -CH<sub>3</sub>; (j) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; m es 0; y R es -H o -CH<sub>3</sub>; (k) cada uno de n2 y n3 es 0; (l) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; y cada uno de n2 y n3 es 0; (m) uno de n2 y n3 es 0 y el otro es 1; (n) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; y uno de n2 y n3 es 0 y el otro es 1; (o) cada uno de n2 y n3 es 1; o (p) w es 0; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H; m es 0; R es -H o -CH<sub>3</sub>; y cada uno de n2 y n3 es 1.

50

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (IV-2):

55



60

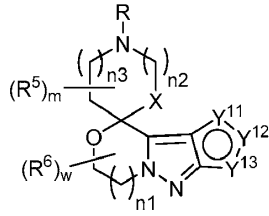
65

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de m, n1, n2, n3, R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, w y X es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> y Y<sup>4</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-2), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de la Fórmula (IV-3):

5

10



(IV-3),

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de m, n1, n2, n3, R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, w y X es como se describió en las modalidades para la Fórmula (I), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación; y cada uno de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es como se describió en las modalidades para la Fórmula (1-3), *supra*, o descrito en las modalidades de la presente descripción, tanto individualmente como en combinación.

20

Los compuestos ilustrativos de la Fórmula (I) se exponen en la Tabla 1, a continuación.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

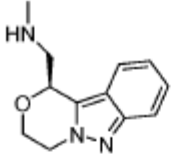
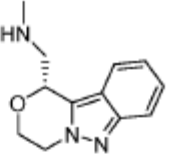
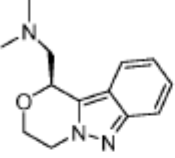
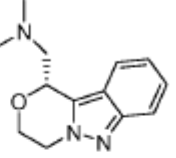
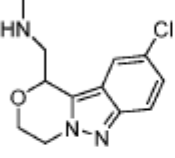
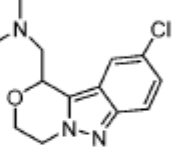
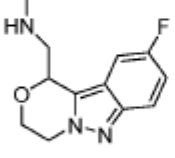
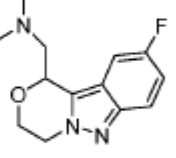
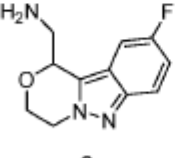
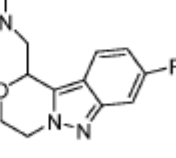
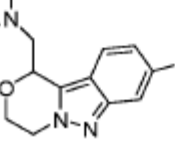
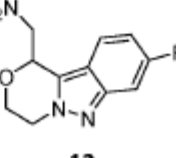
 <b>1</b>	 <b>2</b>
 <b>3</b>	 <b>4</b>
 <b>5</b>	 <b>6</b>
 <b>7</b>	 <b>8</b>
 <b>9</b>	 <b>10</b>
 <b>11</b>	 <b>12</b>

Tabla 1

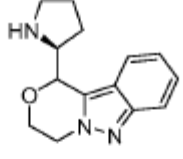
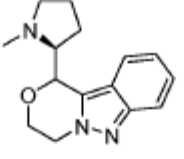
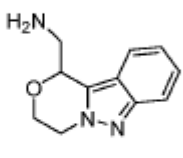
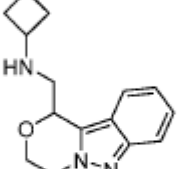
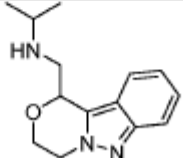
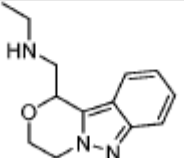
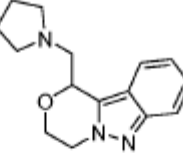
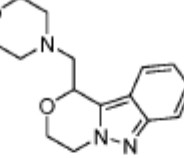
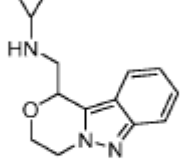
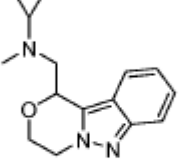
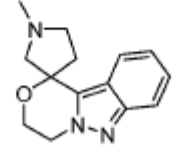
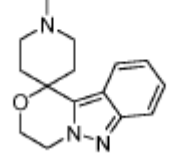
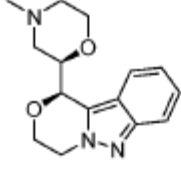
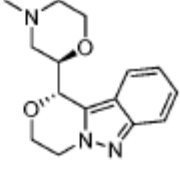
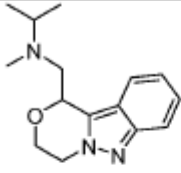
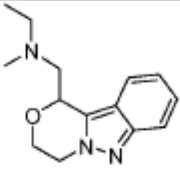
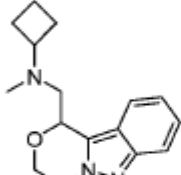
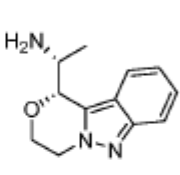
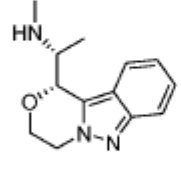
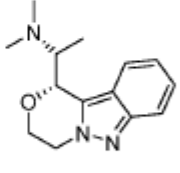
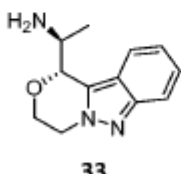
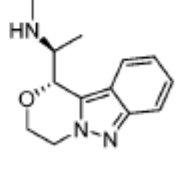
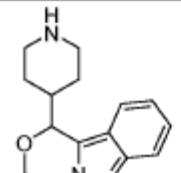
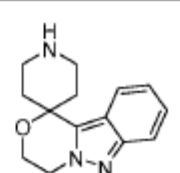
 <b>13</b>	 <b>14</b>
 <b>15</b>	 <b>16</b>
 <b>17</b>	 <b>18</b>
 <b>19</b>	 <b>20</b>
 <b>21</b>	 <b>22</b>
 <b>23</b>	 <b>24</b>



Tabla 1

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

 <p style="text-align: center;"><b>25</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>26</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>27</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>28</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>29</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>30</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>31</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>32</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>33</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>34</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>35</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>36</b></p>

5

Tabla 1

10

15

20

25

30

35

40

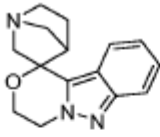
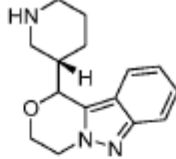
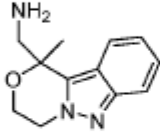
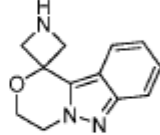
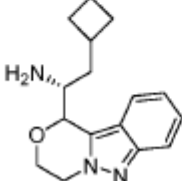
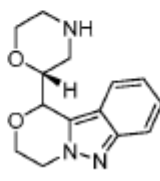
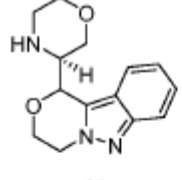
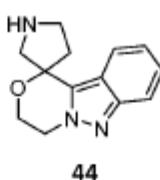
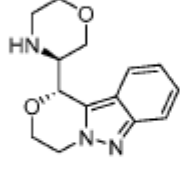
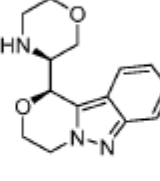
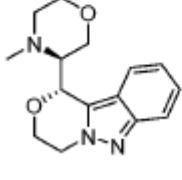
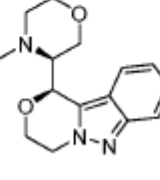
45

50

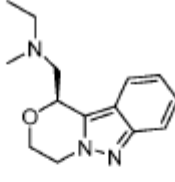
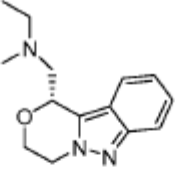
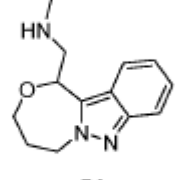
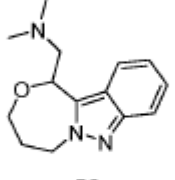
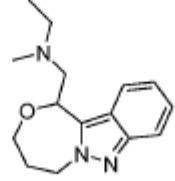
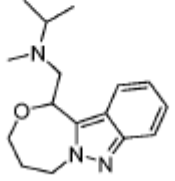
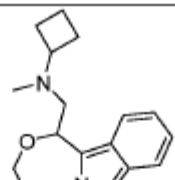
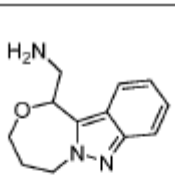
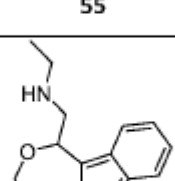
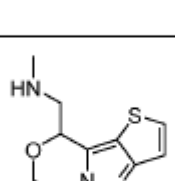
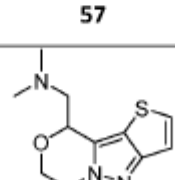
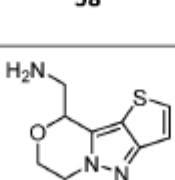
55

60

65

 <p><b>37</b></p>	 <p><b>38</b></p>
 <p><b>39</b></p>	 <p><b>40</b></p>
 <p><b>41</b></p>	 <p><b>42</b></p>
 <p><b>43</b></p>	 <p><b>44</b></p>
 <p><b>45</b></p>	 <p><b>46</b></p>
 <p><b>47</b></p>	 <p><b>48</b></p>

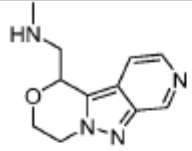
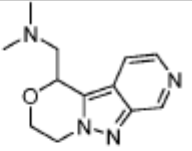
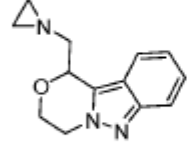
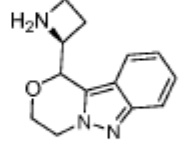
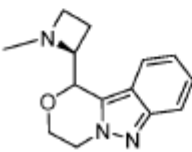
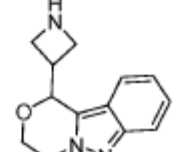
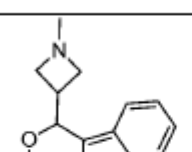
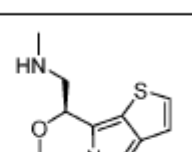
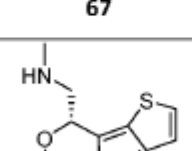
5 Tabla 1

10	 <b>49</b>	 <b>50</b>
15	 <b>51</b>	 <b>52</b>
20	 <b>53</b>	 <b>54</b>
25	 <b>55</b>	 <b>56</b>
30	 <b>57</b>	 <b>58</b>
35	 <b>59</b>	 <b>60</b>

60

65

Tabla 1

5		
10	<b>61</b>	<b>62</b>
15		
20	<b>63</b>	<b>64</b>
25		
30	<b>65</b>	<b>66</b>
35		
40	<b>67</b>	<b>68</b>
45		
	<b>69</b>	

50 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los representados en la Tabla 1, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato.

#### 4. Usos, formulación y administración y composiciones farmacéuticamente aceptables

55 De acuerdo con otra modalidad, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención, una sal farmacéuticamente aceptable, un éster o una sal de su éster y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para tratar, prevenir y/o gestionar diversos trastornos y/o síntomas neurológicos y/o psiquiátricos en un paciente. En algunas modalidades, una composición de esta invención se formula para la administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas modalidades, una composición de esta invención se formula para la administración oral a un paciente.

65 El término "paciente", como se usa en la presente descripción, significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo

- no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta invención incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tal como la albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno y potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.
- 5 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxicos de un compuesto de esta invención que, al administrarse a un receptor, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito activo o residuo de este.
- 10 Las composiciones de la presente invención se puede administrar por vía oral, parenteral, por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. El término parenteral como se usa en la presente descripción incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran en forma oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas estériles inyectables de la composición de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en este campo mediante el uso de agentes adecuados de dispersión o de humectación y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para la vía parenteral, por ejemplo, como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos, estériles, se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión.
- 15 Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluyendo monoglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones aceitosas pueden contener también un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluidas emulsiones y suspensiones. Otros tensoactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la preparación de formas de dosificación sólidas, líquidas o de otro tipo farmacéuticamente aceptables pueden usarse también para los propósitos de la formulación.
- 20 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral que incluye cápsulas, comprimidos, soluciones o suspensiones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también son añadidos típicamente. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir también ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.
- 25 Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas pueden prepararse mediante mezclando del agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el medicamento. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- 30 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo las enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada uno de estas áreas u órganos.
- 35 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos para la aplicación tópica.
- 40 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno compuesto, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- 45 Los portadores adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

5 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, con ajuste de pH, o preferentemente, como soluciones en solución salina estéril, isotónica, con ajuste de pH, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

10 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse además por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en suero fisiológico, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos, y/u otros agentes convencionales de solubilización o de dispersión.

15 Más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos.

20 La cantidad de compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una única forma de dosificación variará dependiendo de una variedad de factores, que incluye el huésped tratado y el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de manera que una dosis de entre 0.01 - 100 mg/kg peso corporal/día de un compuesto de la presente invención pueda administrarse a un paciente que recibe estas composiciones.

25 También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad específica que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

#### 5. Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

35 Como se usa en la presente descripción, el término "tratamiento", "tratar" y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio de, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas, como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras modalidades, el tratamiento puede administrarse en ausencia de los síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

45 Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar un trastorno neurológico o psiquiátrico.

50 En algunas modalidades, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar un trastorno neurológico y/o psiquiátrico en un paciente.

55 En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico es seleccionado de una psicosis, incluyendo esquizofrenia (paranoica, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general e inducido por una sustancia o inducido por fármacos (fenciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, amfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína) trastorno psicopsicótico, psicosis asociada a trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro de la esquizofrenia", como trastornos de personalidad esquizoides o esquizotípicos, o enfermedad asociada con la psicosis (como depresión mayor, trastorno maniaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés postraumático), incluyendo los síntomas positivos, negativos, y cognitivos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos que incluyen demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia), demencia multiinfarto, trauma, problemas vasculares o accidente cerebro vascular, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Down, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras condiciones médicas generales o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos del deterioro cognitivo relacionado con la edad; trastornos de ansiedad que incluyen trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debido

a una condición médica general; trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas (que incluyen delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o abandono de sustancias incluidas alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); obesidad, bulimia nerviosa y trastornos alimenticios compulsivos; trastorno bipolares, trastornos del estado de ánimo que incluyen trastorno depresivos; depresión que incluye depresión unipolar, depresión estacional y depresión postparto, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDP), trastornos del estado de ánimo debido a una condición médica general, y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias; trastornos del aprendizaje, trastorno generalizado del desarrollo, incluido el trastorno autista, trastornos de la atención, incluido el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA) y trastorno de conducta; trastornos como el autismo, depresión, olvido benigno, trastornos del aprendizaje infantil y lesión craneal cerrada; trastornos del movimiento, incluyendo acinesias y síndromes acinéticos-rígidos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, complejo de demencia de parkinsonismo-ELA y calcificación de los ganglios basales), parkinsonismo inducido por la medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicamentos), Síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular o debilidad incluyendo temblores; disquinesias {incluyendo fármacos, por ejemplo, temblor de discinesia inducida por L-DOPA} (tal como temblor en reposo, temblor postural, temblor de intención), corea (tal como Corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea benigna hereditaria, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclonos (incluyendo mioclonos generalizados y mioclonos focales), tics (que incluyen tics simples, tics complejo y complejo sintomático), y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroximal, y distonía focal, como el blefaroespasma, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, torticolis espasmódica, distonía axial, calambre del escribano y distonía hemipléjica); incontinencia urinaria; daño neuronal que incluye daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, deficiencia y pérdida auditiva, y edema cerebral; emesis; trastornos del sueño incluyendo insomnio y narcolepsia.

En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, deterioro cognitivo, accidente cerebro vascular, esquizofrenia, síndrome de Down, o Síndrome Alcohólico Fetal. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico es enfermedad de Alzheimer. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico es enfermedad de Parkinson. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico es depresión. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico es deterioro cognitivo. En algunas modalidades, el deterioro cognitivo es disfunción cognitiva asociada con depresión, por ejemplo, trastorno depresivo mayor. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico es accidente cerebro vascular. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico es esquizofrenia. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico es síndrome de Down. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico es Síndrome Alcohólico Fetal.

En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico implica un déficit en la cognición (los dominios cognitivos definidos por el DSM-5 son: atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, percepción-motor, cognición social). En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico se asocia con un déficit en la señalización de dopamina. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico se asocia con disfunción de los ganglios basales. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico se asocia con actividad locomotora desregulada. En algunas modalidades, el trastorno neurológico o psiquiátrico se asocia con deterioro del funcionamiento de la corteza prefrontal.

También se describe un método para tratar uno o más síntomas de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico proporcionado en la presente descripción. Dichos trastornos incluyen trastornos del estado de ánimo, incluyendo el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, depresión bipolar, manía, trastorno ciclotímico, trastornos bipolares inducidos por sustancias/medicamentos y relacionados, trastornos bipolares y relacionados debido a otra afección médica, otros trastornos bipolares y relacionados especificados, y trastornos bipolares y relacionados no especificados; trastornos psicóticos, que incluyen esquizofrenia, trastorno del espectro de esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno de personalidad esquizoide, trastorno de personalidad esquizotípica, trastorno delirante, psicosis, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una condición médica general, psicosis inducida por fármacos (por ejemplo, cocaína, alcohol, anfetamina), trastorno esquizoafectivo, agresión, delirio, psicosis de Parkinson, psicosis de excitación, síndrome de Tourette y psicosis orgánica o NOS; trastornos depresivos, que incluyen trastorno de desregulación del estado de ánimo perturbador, trastorno depresivo mayor (MDD) (incluido el episodio depresivo mayor), distimia, trastorno depresivo persistente (distimia), depresión resistente al tratamiento, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inducido por sustancias/medicación, trastorno depresivo debido a otra condición médica, otro trastorno depresivo especificado, y trastorno depresivo no especificado; trastornos de ansiedad, incluyendo trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de ansiedad social (fobia social), trastorno de pánico, ataque de pánico específico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad inducido por medicamentos/sustancias, trastorno de ansiedad debido a otra condición médica, otro trastorno de ansiedad especificado, y trastorno de ansiedad no especificado; trastornos relacionados con el estrés, incluido el trastorno de apego reactivo, trastorno de compromiso

social desinhibido, trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno de estrés agudo, trastornos de ajuste; y otros trastornos que incluyen abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo, nicotina, alcohol, cocaína), adicción, trastornos de la alimentación, trastornos de la conducta, convulsiones, vértigo, epilepsia, agitación, agresión, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, discinesias, enfermedad de Huntington, demencia, disforia premenstrual; y trastorno de déficit de atención (TDA) y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), autismo, trastorno del espectro autista, trastorno obsesivo compulsivo, dolor (por ejemplo, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, y dolor inflamatorio), fibromialgia, migraña, deterioro cognitivo, trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas (SPI), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, discinesias, esclerosis múltiple, trastornos del sueño, apnea del sueño, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, desfase horario, efectos secundarios somnolientos de los medicamentos, insomnio, disfunción sexual, hipertensión, emesis, enfermedad de Lesche-Nyhan, enfermedad de Wilson, y corea de Huntington. En algunas modalidades, los trastornos neurológicos y/o psiquiátricos incluyen agitación y agresión. En algunas modalidades, la agitación y agresión se asocian con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o autismo. En algunas modalidades, los trastornos neurológicos y/o psiquiátricos son trastorno obsesivo compulsivo y trastornos relacionados (por ejemplo, trastornos dismórficos del cuerpo, trastorno de acaparamiento, tricotilomanía, trastorno de excoriación). En algunas modalidades, los trastornos neurológicos y/o psiquiátricos son trastornos disruptivos, de control de impulsos y de conducta que incluyen trastorno de oposición desafiante, trastorno explosivo intermitente, trastorno de conducta, trastorno de personalidad antisocial, piromanía, cleptomanía, otros trastornos específicos, control de impulsos y trastorno de conducta, trastornos no especificados, control de impulsos y trastorno de conducta.

También se describe un método para tratar uno o más síntomas, incluyendo depresión (por ejemplo, trastorno depresivo mayor o distimia); trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional; déficit cognitivo; trastorno relacionado con el sueño (por ejemplo, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, cataplejía) que incluyen aquellos trastornos del sueño producidos por trastornos psiquiátricos; síndrome de fatiga crónica; ansiedades (por ejemplo, trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico); trastorno obsesivo compulsivo; síntomas vasomotores postmenopáusicas (por ejemplo, sofocos, sudores nocturnos); enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica); trastorno maniaco; trastorno distímico; y obesidad.

En algunas modalidades, un trastorno depresivo se asocia con suicidio agudo o ideación suicida. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos ha adoptado una etiqueta de "recuadro negro" que indica que los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en algunos niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta los 24 años) con un trastorno depresivo tal como MDD. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado no aumenta el riesgo de pensamiento y/o comportamiento suicida en niños, adolescentes y/o adultos jóvenes con un trastorno depresivo, por ejemplo, con MDD. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más síntomas de un trastorno depresivo (por ejemplo, MDD) en niños, adolescentes y/o adultos jóvenes sin aumentar el riesgo de pensamiento y/o comportamiento suicida.

También se describe un método para tratar uno o más síntomas que incluyen demencia senil, demencia tipo Alzheimer, cognición, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, trastornos de la conciencia, coma, disminución de la atención, trastorno del habla, síndrome de Lennox y síndrome hipercinético.

También se describe un método para tratar uno o más síntomas de dolor neuropático, incluyendo neuralgia post herpética (o post-culebrilla), distrofia/causalgia simpática refleja o trauma nervioso, dolor en miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano y neuropatía periférica (tal como neuropatía diabética o neuropatía derivada del uso crónico de alcohol).

También se describe un método para tratar uno o más síntomas, incluyendo obesidad; migraña o migraña dolor de cabeza; disfunción sexual en hombres o mujeres, incluyendo, sin limitación, disfunción sexual causada por factores psicológicos y/o fisiológicos, disfunción eréctil, eyaculación precoz, sequedad vaginal, falta de excitación sexual, incapacidad para obtener el orgasmo y disfunción psicosexual, que incluye, entre otros, inhibición del deseo sexual, inhibición del entusiasmo sexual, inhibición del orgasmo femenino, inhibición del orgasmo masculino, dispareunia funcional, vaginismo funcional y disfunción psicosexual atípica.

También se describe un método para suprimir el movimiento rápido de los ojos (REM) durante el sueño y el equivalente durante el día.

También se describe un método para suprimir o eliminar el REM patológico o excesivo durante la noche o el equivalente al horario diurno. También se describe un método para uno o más síntomas, incluyendo la cataplejía (episodios repentinos involuntarios de debilidad muscular o parálisis mientras está despierto); alteración del sueño durante la noche/fragmentación del sueño asociada con narcolepsia u otras afecciones; paralización del sueño asociado con narcolepsia u otras afecciones; alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas asociadas con narcolepsia u otras afecciones; y somnolencia diurna excesiva asociada con narcolepsia, apnea del sueño o trastorno del trabajo por turnos y otras afecciones médicas como el cáncer, el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia.

También se describe un método para tratar un trastorno neurológico y/o psiquiátrico descrito en la presente descripción,



que comprende administrar un compuesto de la invención junto con uno o más agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen fármacos contra el Parkinson, fármacos contra el Alzheimer, antidepresivos, antipsicóticos, antiisquémicos, depresores del SNC, anticolinérgicos y nootrópicos. En algunas modalidades, los agentes farmacéuticos adecuados son los ansiolíticos.

Los fármacos anti-Parkinson adecuados incluyen la terapia de reemplazo de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, carbidopa, inhibidores de la COMT como entacapona), agonistas de la dopamina (por ejemplo, agonistas D1, agonistas D2, agonistas D1/D2 mixtos; bromocriptina, pergolida, ropergina, ropinirol, pramipexol) o apomorfina en combinación con domperidona), antagonistas de histamina H2 e inhibidores de la monoaminooxidasa como la selegilina y la tranilcipromina.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención se puede usar en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor de descarboxilasa extracerebral selectivo como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos como biperideno (opcionalmente como clorhidrato o sal de lactato) y clorhidrato de trihexifenidil (benzhexil), COMT inhibidores tales como entacapona, inhibidores de la MAO A/B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor NMDA, antagonistas de los receptores de serotonina y agonistas del receptor de dopamina, como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de la dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. Lisuride y pramipexol se usan comúnmente en forma no salina.

Los fármacos contra el Alzheimer adecuados incluyen inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, AINE que incluyen ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos anti-amiloideos. En algunas modalidades, un fármaco contra el Alzheimer es la memantina.

Los antidepresivos y los agentes contra la ansiedad adecuados incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina (incluyendo aminos terciarias tricíclicas y aminos secundarias tricíclicas), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (RIMA), serotonina e inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ , antagonistas de los receptores de la neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT1A, especialmente agonistas parciales 5-HT1A y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (FLC).

Los agentes antidepresivos y anti-ansiedad adecuados específicos incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, citalopram, escitalopram, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida: venlafaxina; desvenlafaxina, duloxetina; aprepitante bupropion, vilazodona, mirtazapina, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, los agentes antidepresivos y contra la ansiedad adecuados son la tianeptina, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Los agentes antipsicóticos y estabilizadores del humor adecuados incluyen antagonistas de D2, antagonistas de 5HT2A, antipsicóticos atípicos, litio y anticonvulsivos.

Los agentes antipsicóticos y estabilizadores del humor específicos adecuados incluyen clorpromazina, flufenazina, haloperidol, amisulprida, clorpromazina, perfenazina, tioridazina, trifluoperazina, aripiprazol, asenapina, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, ziprasidona, lurasidona, flupentixol, levomepromazina, periciazina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, zuclopentixol, olanzapina y fluoxetina, litio, carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades, compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otras terapias. Las terapias adecuadas incluyen psicoterapia, terapia cognitiva conductual, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal, estimulación del nervio vago y estimulación cerebral profunda.

La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención son, de preferencia, formulados en forma de dosificación unitaria para una fácil administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de unidad de dosis" como se usa en la presente descripción se refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el paciente a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención se decidirá por el médico especialista dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente particular u organismo dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del

compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o concordante con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en el campo médico.

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a los seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como polvos, ungüentos, gotas) bucal, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se trate. En algunas modalidades, los compuestos de la invención puede administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

15 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables farmacéuticamente. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahydrofurfurilo, polietilenglicoles y ácidos grasos de ésteres de sorbitán y mezclas de estos. Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir, además, adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

25 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión, solución o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse son agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos, estériles, se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave se puede emplear incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

30 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través del filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

35 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable disminuir la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma del compuesto administrada parenteralmente se realiza disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices de microencapsulación del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólida. Dependiendo de la relación del compuesto con respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito se preparan también encerrando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

50 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse por mezclado de los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como la manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura del cuerpo y por lo tanto se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

55 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o cargas tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes de desintegración tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardadores en solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y la mezclas de estos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender, además, agentes tamponantes.

65 Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso

5 molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, confites, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la materia de la formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacantes y también pueden ser de una composición que ellas liberan el o los ingredientes activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse además como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

10 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, confites, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con revestimientos y capas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la materia de la formulación farmacéutica. En esas formas de dosificación sólida el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Esas formas de dosificación pueden comprender también, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricante para tableteado y otros ayudantes del tableteado tales como estearato magnésico y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tampones. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacantes y también pueden ser de una composición que ellas liberan el o los ingredientes activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

25 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador aceptable farmacéuticamente y cualquier conservante o tampón necesarios según pueda requerirse. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se consideran dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, los que tienen la ventaja adicional de proporcionar el suministro controlado de un compuesto a un cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden obtenerse al disolver o dispensar el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse al proporcionar una membrana que controla la velocidad o mediante la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

35 Dependiendo de la afección particular, o enfermedad a tratar, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar esa afección, en combinación con compuestos y composiciones de esta invención. Como se usa en la presente descripción, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad en particular, o afección, se conocen como "apropiados para la enfermedad, o afección, que se trata".

40 En algunas modalidades, una se puede administrar una combinación de 2 o más agentes terapéuticos junto con los compuestos de la invención. En algunas modalidades, una combinación de 3 o más agentes terapéuticos se puede administrar con los compuestos de la invención.

45 Otros ejemplos de agentes con los que los compuestos de esta invención también se pueden combinar incluyen: vitaminas y suplementos nutricionales, antieméticos (por ejemplo, antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>, antagonistas de la dopamina, antagonistas del receptor NK1, antagonistas del receptor de la histamina, cannabinoides, benzodiazepinas o anticolinérgicos), agentes para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) como el interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone®, y mitoxantrona; tratamientos para el asma como el albuterol y Singulair®; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores del TNF, IL-1 RA, azatioprina y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales iónicos, riluzol, agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueadores, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio, y estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol, sequestrantes de ácidos biliares, y niacina; agentes para tratar enfermedades hepáticas tales como corticoesteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos de la sangre tales como corticoesteroides, agentes antileucémicos, y factores de crecimiento; agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina; y agentes antidiabéticos como las biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinadonas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureas (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida), inhibidores de la alfa-glucosidasa (miglitol, acarbose), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de péptidos inhibidores gástricos, inhibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina (pramlintide), insulina y análogos de insulina.

65 En algunas modalidades, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se

administra en combinación con un agente antisentido, un anticuerpo monoclonal o policlonal, a un agente terapéutico ARNip.

5 Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de una composición que contiene un compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada con un compuesto de esta invención en una sola composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden suministrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de las cinco horas entre sí.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "combinación", "combinado", y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico simultáneamente o secuencialmente en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una sola forma de dosificación unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una única forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un agente terapéutico adicional, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La cantidad de ambos, un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describió anteriormente) que puede combinarse con los materiales del portador para producir una forma de dosificación única, variará dependiendo del huésped tratado y del tratamiento particular y del modo de administración. Preferentemente, las composiciones de esta invención deben formularse de modo que pueda administrarse una dosis de entre 0.01 y 100 mg/kg peso corporal/día de la invención.

25 En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia usando solo ese agente terapéutico. En tales composiciones se puede administrar una dosis de entre 0.01 y 100 mg/kg peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

30 La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad del agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en la presente estará en el intervalo de aproximadamente 50 % a 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende dicho agente como el único agente terapéutico activo.

35 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un medicamento que comprende al menos un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

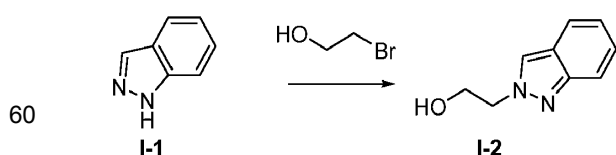
40 En algunas modalidades, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico.

## EJEMPLOS

45 EJEMPLO 1. Compuestos.

50 Como se muestra en los Ejemplos a continuación, en algunas modalidades, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos, como se describe en la presente descripción.

55 EJEMPLO 1.A. Preparación de 2-(2H-indazol-2-il)etanol (I-2).

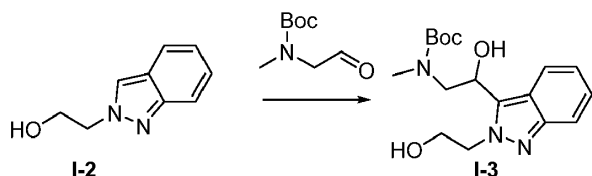


Una mezcla de 1H-indazol (100 g 847 mmol) en 2-bromoetanol (420 g 3.39 mol) se agitó a 140 °C por 3 hora. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo, 1/4 v/v) para dar el producto intermedio deseado **I-2** (120 g, 87%); MS (ESI):  $m/z$ 163 [M + H]<sup>+</sup>.

5

EJEMPLO 1.B. Preparación de *tert*-butil 2-hidroxi-2-(2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-3-il)etil(metil)carbamato (**I-3**).

10



15

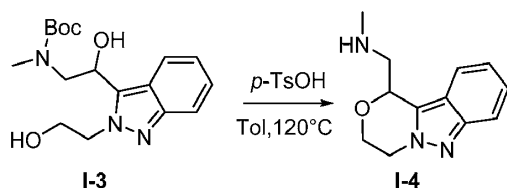
A una solución del intermediario **I-2** (60 g, 0.37 mol) en THF (300 mL) a -78 °C, LDA (296 mL, 2.5M, 0.74 mol) se añadió en forma de gotas durante 40 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -78 °C. La solución se dejó llegar a -15 °C después de añadir *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato (128 g, 0.74 mol) en THF (100 mL) en forma de gotas durante 20 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -78 °C. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El intermediario crudo **I-3** se usó en la próxima etapa sin purificación (120 g, 65 %); MS (ESI):  $m/z$  336 [M + H]<sup>+</sup>.

20

25

EJEMPLO 1.C. Preparación de (3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N-metilmetanamina (**I-4**).

30



35

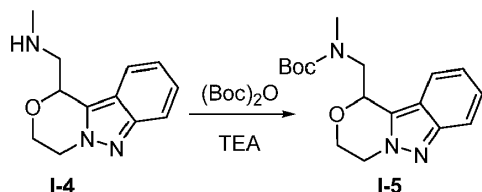
A una solución del intermediario **I-3** (120 g, 358 mmol) en tolueno (400 mL) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (123 g, 716 mmol), la reacción se agitó a 0 °C por 3 h, después se agitó a 120 °C por 16 h. Después del completamiento, la mezcla se lavó con agua (3 x 200 mL), después se concentró y se purificó por cromatografía de columna (Diclorometano: metanol = 1:20) para dar el intermediario **I-4** (26 g, 33 %) como un aceite amarillo. MS (ESI):  $m/z$  218 [M + H]<sup>+</sup>; 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-7.65 (m, 1 H), 7.56-7.54 (m, 1 H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 5.29-5.27 (m, 1 H), 4.53-4.50 (m, 1 H), 4.43-4.36 (m, 2 H), 4.07-4.02 (m, 1 H), 3.35-3.31 (m, 1 H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.51 (s, 3 H).

40

45

EJEMPLO 1.D. Preparación de (*tert*-butil (3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil(metil)carbamato (**I-5**).

50



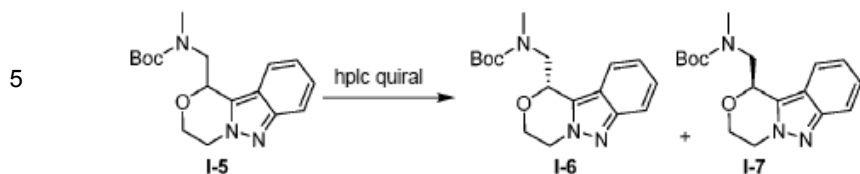
55

A una solución del intermediario **I-4** (26 g, 120 mmol) en diclorometano (250 mL) se añadió trietilamina (24.2 g, 240 mmol) y di-*tert*-butil dicarbonato (52.3 g, 240 mmol) a 0 °C, la reacción se agitó a 0 °C por 3 h, después se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla se lavó con agua (3 x 200 mL), después se concentró y se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:20) para dar el intermediario **I-5** (32 g, 80 %) como un sólido blanco. MS (ESI):  $m/z$ 280 [M-56+H]<sup>+</sup>.

60

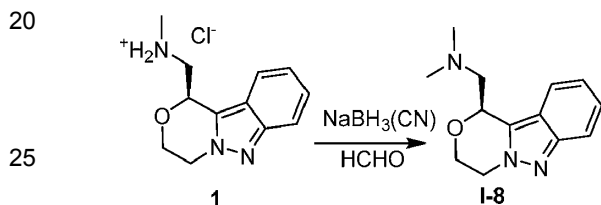
EJEMPLO 1.E. Preparación de *tert*-butil (R)-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil(metil)carbamato (**I-6**) y *tert*-butil (S)-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil(metil)carbamato (**I-7**).

65



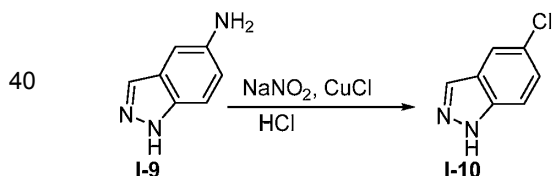
15 El intermediario **I-5** (17 g, 50.7 mmol) se separó en sus enantiómeros **I-6** y **I-7** por HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK IC 30\*250mm 5  $\mu$ m (Daicel) y fase móvil  $\text{CO}_2/\text{metanol} = 70/30$ . La tasa de flujo fue 160 g/min, la contrapresión fue 100 Bar y tiempo de ciclo de las inyecciones de pila fue 4.2min. El intermediario **I-6** (7.0 g, 41 %, tiempo de retención 3.96min) se obtuvo como un aceite amarillo y el intermediario **I-7** (6.5 g, 38%, tiempo de retención 4.56 min) se obtuvo como un aceite amarillo.

EJEMPLO 1.F. Preparación de 5-(S)-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N,N-dimetilmetanamina (I-8).



30 A una solución del compuesto **1** (1.2 g, 4.74 mmol) en metanol (100 mL) se añadió paraformaldehído (284.4 mg, 9.48 mmol) y  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (597.2 mg, 9.48 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C por 2 horas, se añadió agua (100 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL), se combinó, se secó y después se purificó por HPLC preparativa en 0.01 % amoniaco para dar el intermediario **I-8** (1.01 g, 92 %); MS (ESI):  $m/z$  232  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz., 1 H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz., 1 H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1 H), 5.32-5.29 (m, 1 H), 4.57-4.51 (m, 1 H), 4.45-4.39 (m, 2 H), 4.08-4.02 (m, 1 H), 3.04-3.00 (m, 1 H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.44 (s, 6 H).

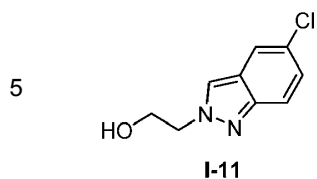
35 EJEMPLO 1.G. Preparación de 5-cloro-2H-indazol (I-10).



50 5-amino-1H-indazol **I-9** (15.41 g, 116 mmol) se suspendió en una mezcla de agua (250 mL), hielo (250 g), y se concentró HCl (100 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal hasta una temperatura interna de -5 °C. A esta mezcla se añadió una solución de nitrito de sodio (8.78 g, 127 mmol) en agua (75 mL), la cual se había enfriado hasta 0 °C. La solución de diazonio resultante se agitó por 15 minutos a -5 °C. Una solución de cloruro de cobre (I) (14.9 g, 151 mmol) en HCl concentrado (150 mL) se enfrió hasta 0 °C y después se añadió a la solución de diazonio en forma de gotas, provocando que se formara un precipitado naranja. El baño de enfriamiento se eliminó para dejar que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. El desprendimiento de gas comenzó a 10 °C de temperatura interna. Después de agitar a temperatura ambiente por 1.5 horas, el desprendimiento de gas disminuyó. El matraz se calentó después hasta 60 °C por 30 minutos, se enfrió hasta ~15 °C mientras se formaba un precipitado marrón. El precipitado se recogió mediante filtración por succión y se secó en un desecador al vacío sobre hidróxido de sodio por 16 horas para dar el intermediario crudo **I-10** (25.6 g) como un polvo color canela que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol 20:1 para dar el intermediario **I-10** (8.0 g, 45 %); MS (ESI):  $m/z$  153  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

60 EJEMPLO 1.H. Preparación de 2-(5-cloro-2H-indazol-2-il)etanol (I-11).

65



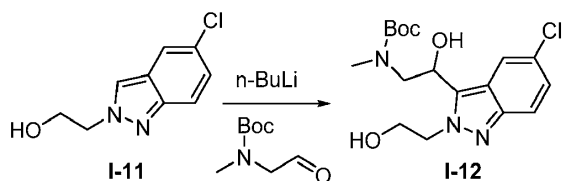
10

El intermediario **I-11** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-2**, pero usando el intermediario **I-10** en lugar del intermediario **I-1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.A. (5.4 g, sólido blanco, 55 %); MS (ESI):  $m/z$  197  $[M + H]^+$ .

15

EJEMPLO 1.I. Preparación de *tert*-butil (2-(5-cloro-2-(2-hidroxietyl)-2H-indazol-3-il)-2-hidroxietyl)(metil)carbamato (**I-12**).

20



25

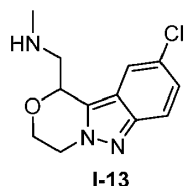
Una solución de 2.5 M butillitio en hexano (5.4 mL, 13.53 mmol) se añadió a una solución del intermediario **I-11** (1.21 g, 6.15 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . La solución se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  por 30 min y después se añadió *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato (2.13 g, 12.13 mmol), la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de agitar por 2 h, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL) dos veces, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en fase inversa para dar el intermediario **I-12** (880 mg aceite negro, pureza: 62 %, 214 nm, 24 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI):  $m/z$  370  $[M + H]^+$ .

30

35

EJEMPLO 1.J. Preparación de 1-(9-cloro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N-metilmetanamina (**I-13**).

40



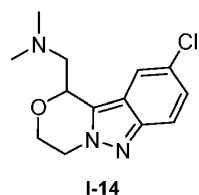
45

El intermediario **I-13** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4**, pero usando el intermediario **I-12** en lugar del intermediario **I-3** en el procedimiento del EJEMPLO 1.C. como el material de partida. (435 mg, aceite incoloro), MS (ESI):  $m/z$  252  $[M + H]^+$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.23 (dd,  $J = 7.9, 2.9$  Hz, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.06 (ddd,  $J = 12.0, 9.8, 3.6$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 13.0, 3.1$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 12.8, 8.0$  Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

50

EJEMPLO 1.K. Preparación de 1-(9-cloro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N,N-dimetilmetanamina (**I-14**).

55

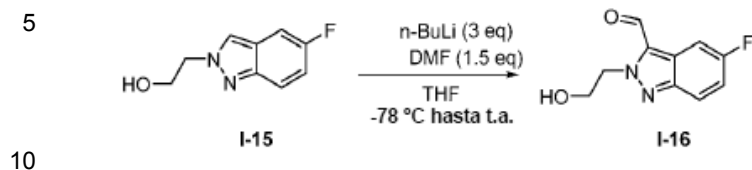


60

El intermediario **I-14** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-8**, pero usando el compuesto **5** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. como el material de partida. (120 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  265  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H), 7.21 (dd,  $J = 9.1, 2.0$  Hz, 1H), 5.24 (dd,  $J = 8.3, 3.4$  Hz, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.42 (td,  $J = 5.3, 2.7$  Hz, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 2.95 (dd,  $J = 13.4, 3.6$  Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 13.4, 8.4$  Hz, 1H), 2.44 (s, 6H).

65

EJEMPLO 1.L. Preparación de 5-fluoro-2-(2-hidroxiethyl)-2H-indazol-3-carbaldehído (I-16).

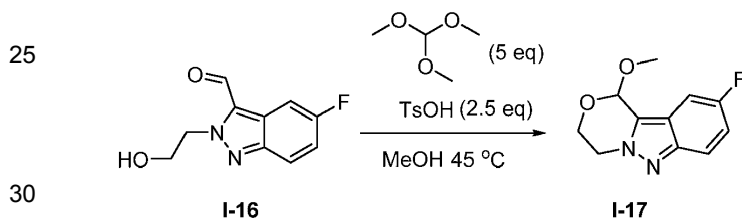


15

A una solución del intermediario **I-15** (1.9 g, 10.6 mmol, preparado usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-2**, pero usando el 5-fluoro-1H-indazol en lugar del intermediario **I-1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.A. en tetrahidrofurano (100 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , n-butilitio (13.2 mL, 31.7 mmol) se añadió en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  por 30 min después se calentó hasta  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  por 0.5 h y una solución de N,N-dimetilformamida (1.15 g, 15.9 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  por 1 h. Después del completamiento, la mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), el solvente se eliminó para dar el intermediario **I-16** (2.2 g) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI):  $m/z$  209  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

20

EJEMPLO 1.M. Preparación de 9-fluoro-1-methoxi-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol (I-17).

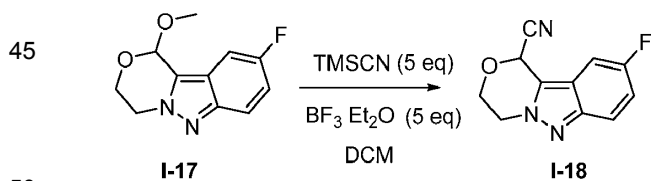


35

A una solución del intermediario **I-16** (2.2 g, 10.6 mmol) y trimetoximetano (5.6 g, 53.0 mmol) en metanol (50mL), ácido p-toluenosulfónico (5.0 g, 26.5 mmol) se añadió en porciones. La mezcla resultante se agitó a  $45\text{ }^\circ\text{C}$  por 1.5 h. Después del completamiento, la mezcla de reacción se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y se purificaron por cromatografía rápida de columna en gel de sílice (diclorometano/éter de petróleo, 1/1 v/v) para dar el producto intermediario deseado **I-17** (1.4 g, 60 %) como un aceite amarillo. MS (ESI):  $m/z$  223  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

40

EJEMPLO 1.N. Preparación de 9-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-carbonitrilo (I-18).



55

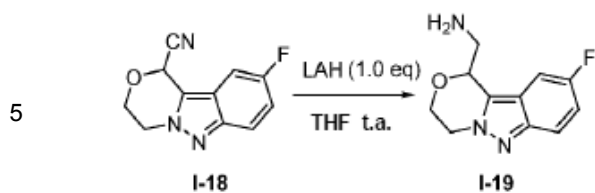
A una solución del intermediario **I-17** (1.4 g, 6.3 mmol) y trimetilsiliciano (3.9 ml, 31.5 mmol) en diclorometano (50 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió boro trifluoruro eterato (3.9 ml, 31.5 mmol) en forma de gotas durante el periodo de 10min. La mezcla resultante se agitó a  $30\text{ }^\circ\text{C}$  por 1.5 h. Después del completamiento, la mezcla de reacción se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con diclorometano (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía rápida de columna en gel de sílice (diclorometano/metanol, 100/5 v/v) para dar el intermediario **I-18** (0.40 g, 29%) como un sólido amarillo. MS (ESI):  $m/z$  218  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

60

EJEMPLO 1.O. Preparación de (9-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metanamina (I-19).

65





10

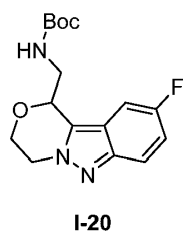
15

A una solución del intermediario **I-18** (0.40 g, 1.84 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió litio tetrahidruroaluminato (0.11 g, 2.76 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 10 minutos y se calentó hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.5 hora. Después del completamiento, la reacción se apagó con agua (30 mL), se diluyó con diclorometano (3 x 30 mL) y se lavó con salmuera (3 x 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar el intermediario crudo **I-19** (0.3 g, aceite amarillo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI):  $m/z$  222 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.P. Preparación de terc-butil (9-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metilcarbamato (**I-20**).

20

25



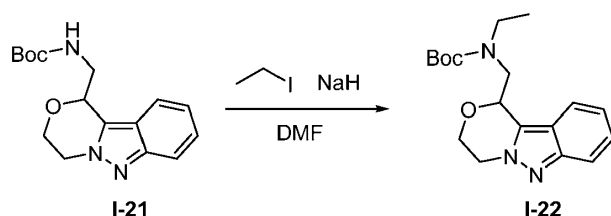
30

El intermediario **I-20** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-5**, pero usando el intermediario **I-19** en lugar del intermediario **I-4** en el procedimiento del EJEMPLO 1.D. (0.20 g, aceite amarillo); MS (ESI):  $m/z$  322 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.Q. Preparación de terc-butil ((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il) metil)(etil)carbamato (**I-22**).

35

40



45

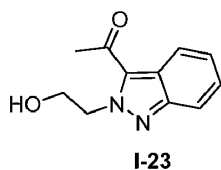
50

A una solución del intermediario **I-21** (319 mg, 1.05 mmol, preparado usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-20** pero usando el intermediario **I-2** en lugar del intermediario **I-15** en el procedimiento del EJEMPLO 1.L) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 63 mg, 1.58 mmol) a 0 °C. la reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. Se añadió yodoetano (164 mg, 1.05 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL) y acetato de etilo (60 mL) se añadieron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (3 x 60 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el intermediario **I-22** (256 mg, aceite ámbar, 74 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI):  $m/z$  332 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.R. Preparación de 1-(2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-3-il)etanona (**I-23**).

55

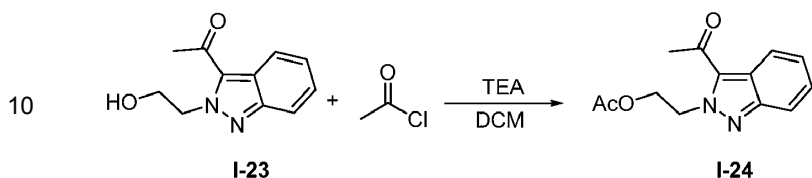
60



65

El intermediario **I-23** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-12**, pero usando el intermediario **I-2** en lugar del intermediario **I-11** y acetato de etilo en lugar del *terc*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.I. (6.1 g, aceite marrón); MS (ESI):  $m/z$  205  $[M + H]^+$ .

5 EJEMPLO 1.S. Preparación de 2-(3-acetil-2H-indazol-2-il)etil acetato (**I-24**).



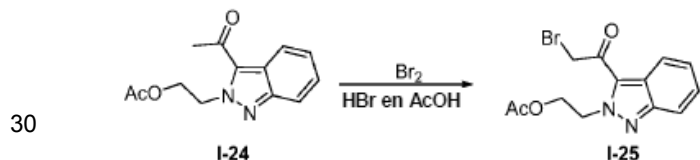
15 A una solución del intermediario **I-23** (6.1 g, 29.87 mmol) en diclorometano (200.0 mL) se añadió cloruro de acetilo (1.88 g, 23.9 mmol) en una porción a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (3.02 g, 29.87 mmol) en forma de gotas bajo nitrógeno a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó por 1.0 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa de sodio hidrógeno carbonato (50 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (70 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo el cual se purificó a través de gel de sílice. (Éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para dar el intermediario **I-24** (0.9 g 31 %) como un aceite marrón. MS (ESI):  $m/z$  247  $[M + H]^+$ .

20

25

EJEMPLO 1.T. Preparación de 2-(3-(2-bromoacetil)-2H-indazol-2-il)etil acetato (**I-25**).

25

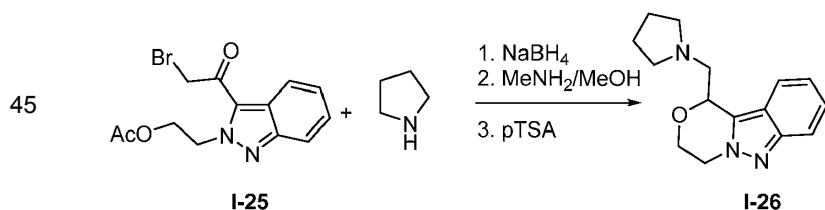


35 A una solución del intermediario **I-24** (0.72 g, 2.92 mmol) en una mezcla de ácido acético glacial (2.5 mL) y HBr/ácido acético glacial (2.5 mL) se añadió bromo (0.51 g, 3.21 mmol) en forma de gotas bajo nitrógeno a 0 °C durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C por 1.0 h. La mezcla de reacción se vertió en 150 g de hielo y se neutralizó con carbonato de sodio sólido hasta pH = 7. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermediario **I-25** (0.95 g, 100 %) como un sólido marrón. MS (ESI):  $m/z$  325, 327  $[M + H]^+$ .

40

EJEMPLO 1.U. Preparación de cloruro de 1-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil)pirrolidin-1-io (**I-26**).

40



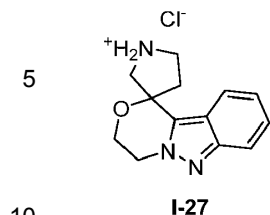
50

55 A una solución del intermediario **I-25** (0.652 g, 2.00 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió pirrolidina (4.9ml, 60.0 mmol) en forma de gotas a -50 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2.0 h y después se diluyó con 25 mL de metanol. A la mezcla de reacción se añadió borohidruro de sodio (0.304 g, 8.0 mmol) en forma de porciones a temperatura ambiente. Después de 1.0 h, la mezcla de reacción se apagó con 50.0 mL de solución de NH<sub>4</sub> sat. y la mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL), se lavó con salmuera (50 mL x 3), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40.0 mL, 30 %) a temperatura ambiente y la solución se agitó a 70 °C por 3.0 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Ácido 4-metil bencenosulfónico (1.548 g, 9.0 mmol) se añadió a la solución del residuo en tolueno (35.0 mL) en una porción a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 16 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de carbonato de sodio saturado (80.0 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (80.0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (70.0 mL x 3) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo el cual se purificó a través de gel de sílice. (Diclorometano:metanol = 30 : 1) para dar el intermediario **I-26** (87mg, 17%) como un sólido marrón. MS (ESI):  $m/z$  258  $[M + H]^+$ .

60

65

EJEMPLO 1.V. Preparación de cloruro de 3,4-dihidroespiro[[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1,3'-pirrolidin]-1'-io (I-27).



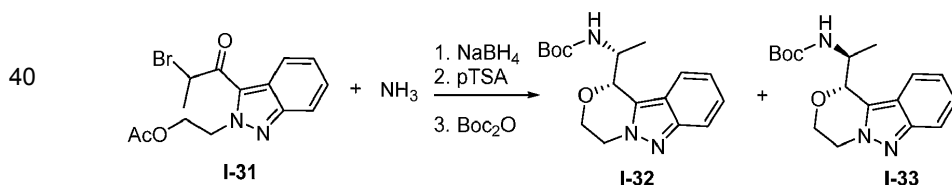
El intermediario **I-27** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto 5 pero usando el intermediario **I-2** en lugar del intermediario **I-11** y *tert*-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.I (740 mg, 91 %) como un sólido blanco. MS (ESI):  $m/z$  230  $[M + H]^+$ .

EJEMPLO 1.W. Preparación de (R)-1-((R)-4-metilmorfolin-2-il)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol (I-29) y (S)-1-((R)-4-metilmorfolin-2-il)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol (I-30).



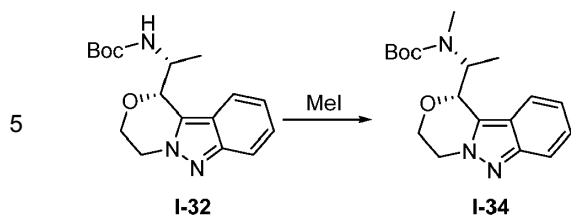
30 El intermediario **I-28** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto 24 pero usando (*R*)-*tert*-butil 2-formilmorfolina-4-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.I. Los dos diastereómeros **I-29** y **I-30** se separaron por HPLC preparativa para proporcionar el intermediario **I-29** (340 mg) y el intermediario **I-30** (420 mg).

35 EJEMPLO 1.X. Preparación de *tert*-butil (+/-)-((R)-1-((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)etil)carbamato (I-32) y (+/-)-*tert*-butil((S)-1-((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)etil)carbamato (I-33).



50 A una solución del intermediario **I-31** (3.91 g, 11.53 mmol, preparado usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-25** pero usando el intermediario **I-2** en lugar del intermediario **I-11** y propionato de metilo en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.I) en una mezcla de acetonitrilo (50.0 mL) y metanol (10.0 mL) se añadió una solución de  $NH_3$  en metanol (20.0 M) (80.0 mL) en forma de gotas a  $-78^\circ C$  y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5.0 h. Tetrahidrobórato de sodio (1.1 g, 29.0 mmol) se añadió en forma de porciones a la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5.0 min. Después de 1 h, la reacción se apagó con agua (50.0 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (250.0 mL) y a esta solución se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (19.4 g, 112.5 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 16 h, se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (300 mL) y se neutralizó con carbonato de sodio sólido (11.93 g, 112.5 mmol). A esta mezcla se añadió trietilamina (0.96 g, 9.5 mmol) y di-*tert*-butil dicarbonato (3.69 g, 16.95 mmol) en una porción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (500.0 mL), se lavó con salmuera (150.0 mL x 3), la fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo el cual se purificó a través de gel de sílice. (diclorometano:metanol = 50:1) y después por TLC preparativa (diclorometano:metanol = 30:1) para proporcionar el intermediario de baja polaridad **I-32** (677 mg, sólido amarillo, 18%), MS (ESI):  $m/z$  318  $[M + H]^+$  y el intermediario de alta polaridad **I-33** (360 mg, sólido amarillo, 10 %), MS (ESI):  $m/z$  318  $[M + H]^+$ .

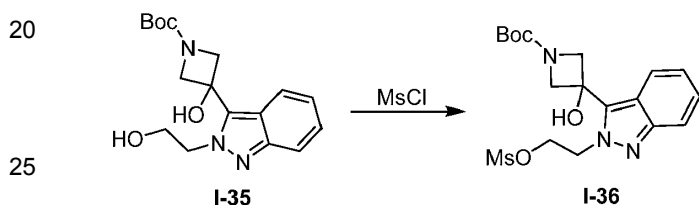
65 EJEMPLO 1.Y. Preparación de (+/-)-*tert*-butil ((R)-1-((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)etil)(metil)carbamato (I-34).



10 A una solución del intermediario **I-32** (550.0 mg, 1.73 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida (5.0 mL) y tetrahidrofurano (5.0 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 0.139 g, 3.47 mmol) y yodometano (0.22 mL, 3.47 mmol) en una porción a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.0 h. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con salmuera (30 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermediario **I-34** (0.574 g, 100 %) como un sólido marrón. MS (ESI):  $m/z$  332  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

15

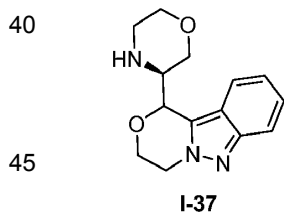
EJEMPLO 1.Z. Preparación de *tert*-butil 3-hidroxi-3-(2-(2-(metilsulfonilo)etil)-2H-indazol-3-il)azetidina-1-carboxilato (**I-36**).



30 A una solución del intermediario **I-35** (preparado usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-3** pero usando *tert*-butil 3-oxoazetidina-1-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B. (420 mg, 1.26 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se añadió trietilamina (0.48 g, 4.72 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Cloruro de metanosulfonylo (0.14 g, 1.26 mmol) se añadió en varias porciones, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2 h y se apagó con 30 ml de agua. La mezcla de reacción cruda se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró *al vacío* para dar el intermediario **I-36** (440 mg, 68 %, sólido blanco). MS (ESI):  $m/z$  412.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

35

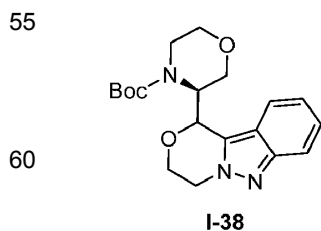
EJEMPLO 1.AA. Preparación de (+/-)-1-((S)-morfolin-3-il)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol (**I-37**).



El intermediario **I-37** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando (S)-*tert*-butil 3-formilmorfolina-4-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B. (1.09 g, aceite marrón); MS (ESI):  $m/z$  260  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

50

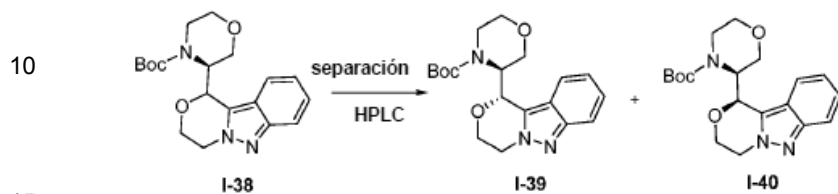
EJEMPLO 1.AB. Preparación de *tert*-butil (+/-)-(3S)-3-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)morfolina-4-carboxilato (**I-38**).



65

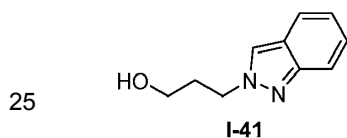
El intermediario **I-38** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-5** pero usando el intermediario **I-37** en lugar del intermediario **I-4** en el procedimiento del EJEMPLO 1.D. (0.72 g, aceite incoloro); MS (ESI):  $m/z$  360  $[M + H]^+$ .

5 EJEMPLO 1.AC. Preparación de terc-butil (+/-)-(S)-3-((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)morfolina-4-carboxilato (**I-39**) y terc-butil (+/-)-(S)-3-((S)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)morfolina-4-carboxilato (**I-40**).



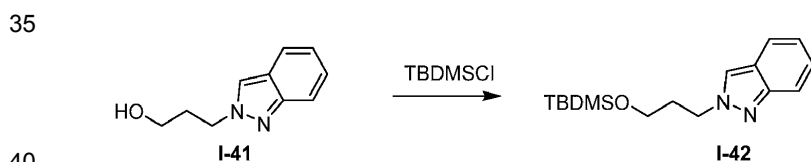
Los diastereómeros cis/trans del intermediario **I-38** se separaron por HPLC para proporcionar el intermediario **I-39** (0.3 g, aceite incoloro) y el intermediario **I-40** (0.21 g, aceite incoloro).

20 EJEMPLO 1.AD. Preparación de 3-(2H-indazol-2-il)propan-1-ol (**I-41**).



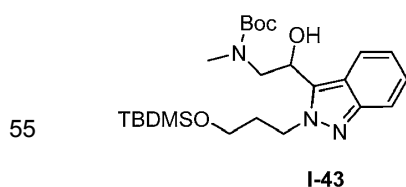
30 El intermediario **I-41** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-2** pero usando 3-bromopropan-1-ol en lugar del 2-bromoetanol en el procedimiento del EJEMPLO 1.A. (51.4 g, aceite marrón); MS (ESI):  $m/z$  177  $[M + H]^+$ .

EJEMPLO 1.AE. Preparación de 2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-2H-indazol (**I-42**).



45 A una solución del intermediario **I-41** (30 g, 170 mmol) en N,N-dimetilformamida (400 mL) se añadió terc-butilclorodimetilsilano (38.4 g, 255 mmol) y 1H-imidazol (23.1 g, 340 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 9:1) para proporcionar el intermediario **I-42**. (39.7 g, 81 %, aceite naranja); MS (ESI):  $m/z$  291  $[M + H]^+$ .

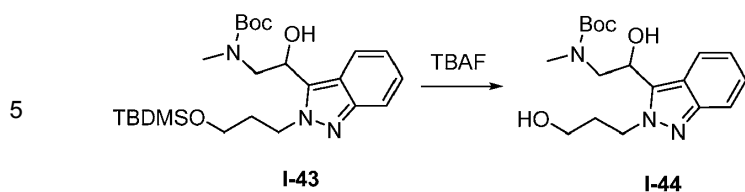
50 EJEMPLO 1.AF. Preparación de terc-butil 2-(2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-2H-indazol-3-il)-2-hidroxietil(metil)carbamato (**I-43**).



60 El intermediario **I-43** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-12** pero usando el intermediario **I-42** en lugar del intermediario **I-11** en el procedimiento del EJEMPLO 1.I. (11 g, aceite naranja); MS (ESI):  $m/z$  464  $[M + H]^+$ .

EJEMPLO 1.AG. Preparación de terc-butil 2-hidroxi-2-(2-(3-hidroxipropil)-2H-indazol-3-il)etil(metil)carbamato (**I-44**).

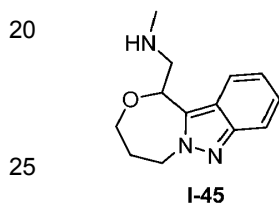
65



10 A una solución del intermediario **I-43** (1.0g, 2.16 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió tetrabutilamonio fluoruro (0.52 g, 2.16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró *al vacío*. El aceite resultante se purificó por cromatografía rápida de columna (diclorometano/metanol = 20/1) para proporcionar el intermediario **I-44**. (500 mg, 66.2 %, aceite amarillo); MS (ESI): *m/z* 350 [M + H]<sup>+</sup>.

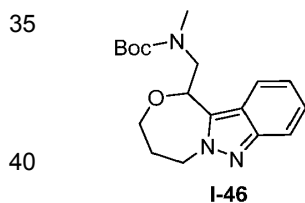
15

EJEMPLO 1.AH. Preparación de N-metil(1,3,4,5-tetrahidro-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)metanamina (I-45).



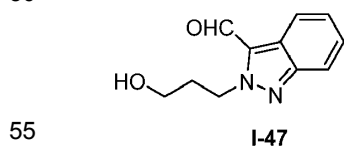
30 El intermediario **I-45** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando el intermediario **I-44** en lugar del intermediario **I-3** en el procedimiento del EJEMPLO 1.C. MS (ESI): *m/z* 232 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.AI. Preparación de terc-butil metil((1,3,4,5-tetrahidro-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)metil)carbamato (I-46).



45 El intermediario **I-46** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-5** pero usando el intermediario **I-45** en lugar del intermediario **I-4** en el procedimiento del EJEMPLO 1.D. (4.0 g, aceite naranja); MS (ESI): *m/z* 332 [M + H]<sup>+</sup>.

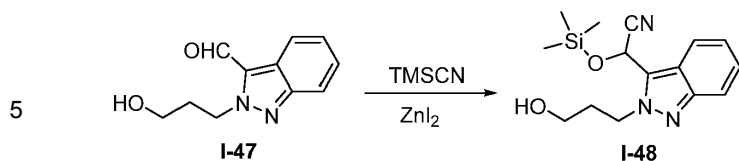
EJEMPLO 1.AJ. Preparación de 2-(3-hidroxipropil)-2H-indazol-3-carbaldehído (I-47).



60 El intermediario **I-47** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-16** pero usando el intermediario **I-41** en lugar del intermediario **I-15** en el procedimiento del EJEMPLO 1.L. (5.5 g, aceite amarillo); MS (ESI): *m/z* 286 [M + H]<sup>+</sup>.

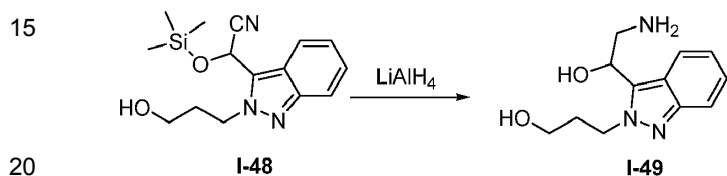
EJEMPLO 1.AK. Preparación de 2-(2-(3-hidroxipropil)-2H-indazol-3-il)-2-(trimetilsililo)acetonitrilo (I-48).

65



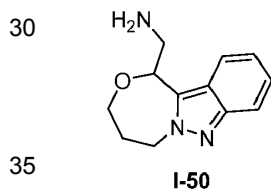
10 A una solución del intermediario **I-47** (3.17 g, 15.5 mmol) en metanol (40 mL) se añadió yoduro de zinc(II) (4.94 g, 15.5 mmol) y trimetilsilanocarbonitrilo (3.07 g, 31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se concentró *al vacío*, el residuo crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 EJEMPLO 1.AL. Preparación de 3-(3-(2-amino-1-hidroxietil)-2H-indazol-2-il)propan-1-ol (**I-49**).



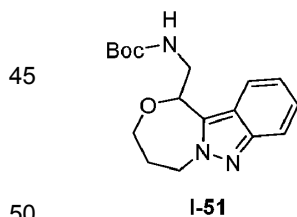
25 A una solución del intermediario **I-48** (5.9 g, 19.6 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió hidruro de litio aluminio (1.48 g, 39.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se añadió agua (20 mL), los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI):  $m/z$  236  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

30 EJEMPLO 1.AM. Preparación de (1,3,4,5-tetrahidro-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)metanamina (**I-50**).



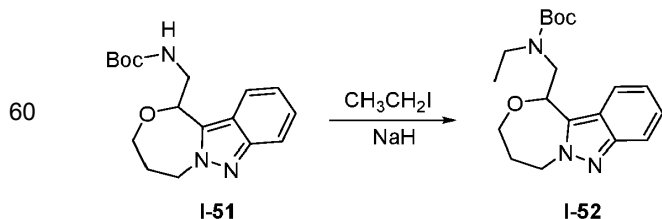
40 El intermediario **I-50** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando el intermediario **I-49** en lugar del intermediario **I-3** en el procedimiento del EJEMPLO 1.C. MS (ESI):  $m/z$  218  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

45 EJEMPLO 1.AN. Preparación de terc-butil (1,3,4,5-tetrahidro-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)metilcarbamato (**I-51**).



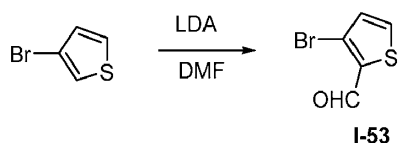
El intermediario **I-51** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-5** pero usando el intermediario **I-50** en lugar del intermediario **I-4** en el procedimiento del EJEMPLO 1.D. (160 mg); MS (ESI):  $m/z$  318  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

55 EJEMPLO 1.AO. Preparación de terc-butil etil((1,3,4,5-tetrahidro-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)metil)carbamato (**I-52**).



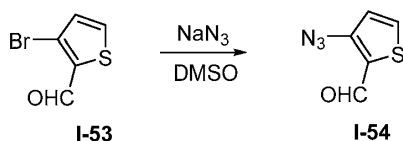
A una solución del intermediario **I-51** (140 mg, 441  $\mu$ mol) en N,N-dimetil formamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio (27 mg, 1.12 mmol) y yodoetano (232 mg, 1.49 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se añadió agua (5 mL) seguido por acetato de etilo (20 mL) y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de separación. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa con éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 para proporcionar el intermediario **I-52**. (120 mg, 79 %, aceite claro); MS (ESI):  $m/z$  346 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.AP. Preparación de 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (I-53).



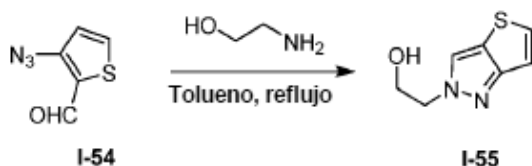
A una solución de 3-bromotiofeno (25 g, 153 mmol) en tetrahidrofurano (250 mL) se añadió diisopropilamida de litio 2 M en tetrahidrofurano (77 mL, 154 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h. Se añadió N,N-dimetilformamida (12.2 g, 168 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por 2 h adicionales. Se añadió agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró por evaporación *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar el intermediario **I-53** (20 g, 68 %). MS (ESI):  $m/z$  190 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.AQ. Preparación de 3-azidotiofeno-2-carbaldehído (I-54).



A una solución del intermediario **I-53** (2.0 g, 10.47 mmol) en sulfóxido de dimetilo (15 mL) se añadió azida de sodio (2.72 g, 41.88 mmol) y la solución se agitó a 80 °C por 4h. Se añadió agua (100 mL), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar el intermediario **I-54** (840 mg, 52 %). MS (ESI):  $m/z$  154 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.AR. Preparación de 2-(2H-tieno[3,2-c]pirazol-2-il)etanol (I-55).

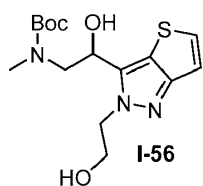


A una solución del intermediario **I-54** (1.45 g, 9.47 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió 2-aminoetanol (1.16 g, 18.94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C por 3h. La mezcla de reacción cruda se concentró *al vacío*, se añadió agua (20 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar el intermediario **I-55**. (400 mg, 25 %, aceite amarillo); MS (ESI):  $m/z$  169 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.AS. Preparación de terc-butil 2-hidroxi-2-(2-(2-hidroxietil)-2H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)etil(metil)carbamato (I-56).



5



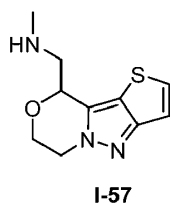
10

El intermediario **I-56** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-3** pero usando el intermediario **I-55** en lugar del intermediario **I-2** en el procedimiento del EJEMPLO 1.B. (170 mg, 12 %, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  342 [M + H]<sup>+</sup>.

15

EJEMPLO 1.AT. Preparación de 1-(7,9-dihidro-6H-tieno[3',2':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-9-il)-N-metilmetanamina (**I-57**).

20



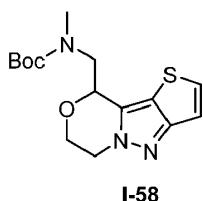
25

El intermediario **I-57** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando el intermediario **I-56** en lugar del intermediario **I-3** en el procedimiento del EJEMPLO 1.C. MS (ESI):  $m/z$  224 [M + H]<sup>+</sup>.

30

EJEMPLO 1.AU. Preparación de terc-butil ((7,9-dihidro-6H-tieno[3',2':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-9-il)metil)(metil)carbamato (**I-58**).

35



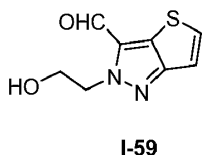
40

El intermediario **I-58** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-5** pero usando el intermediario **I-57** en lugar del intermediario **I-4** en el procedimiento del EJEMPLO 1.D. (95 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  324 [M + H]<sup>+</sup>.

45

EJEMPLO 1.AV. Síntesis de 2-(2-hidroxietil)-2H-tieno[3,2-c]pirazol-3-carbaldehído (**I-59**).

50



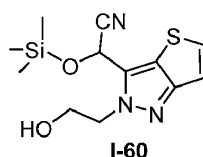
55

El intermediario **I-59** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **1-16** pero usando el intermediario **I-55** en lugar del intermediario **1-15** en el procedimiento del EJEMPLO 1.L. (600 mg, aceite amarillo); MS (ESI):  $m/z$  197 [M + H]<sup>+</sup>.

60

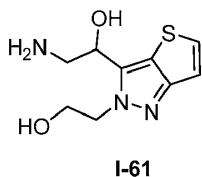
EJEMPLO 1.AW. Síntesis de 2-(2-(2-hidroxietil)-2H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-2-(trimetilsililo)acetronitrilo (**I-60**).

65



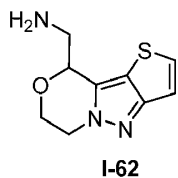
El intermediario **I-60** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-48** pero usando el intermediario **I-59** en lugar del intermediario **I-47** en el procedimiento del EJEMPLO 1.AK.

EJEMPLO 1.AX. Síntesis de 2-amino-1-(2-(2-hidroxietil)-2H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)etanol (I-61).



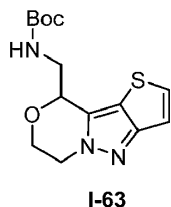
El intermediario **I-61** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-49** pero usando el intermediario **I-60** en lugar del intermediario **I-48** en el procedimiento del EJEMPLO 1.AL. MS (ESI):  $m/z$  228 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.AY. Síntesis de (7,9-dihidro-6H-tieno[3',2':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-9-il)metanamina (I-62).



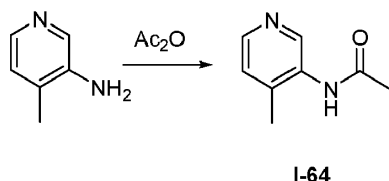
El intermediario **I-62** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando el intermediario **I-61** en lugar del intermediario **I-3** en el procedimiento del EJEMPLO 1.C. MS (ESI):  $m/z$  210 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.AZ. Síntesis de terc-butil ((7,9-dihidro-6H-tieno[3',2':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-9-il)metil)carbamato (I-63).



El intermediario **I-63** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-5** pero usando el intermediario **I-62** en lugar del intermediario **I-4** en el procedimiento del EJEMPLO 1.D. (165 mg, 12 %, aceite amarillo); MS (ESI):  $m/z$  310 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.BA. Síntesis de N-(4-metilpiridin-3-il)acetamida (I-64).

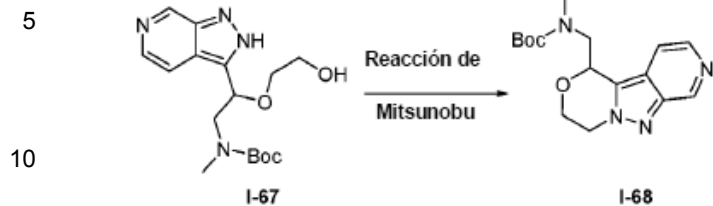


En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó una solución de 4-metilpiridin-3-amina (10 g, 92.47 mmol, 1.00 equiv) en anhídrido acético (50 mL). La solución resultante se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (200ml), el pH de la solución se ajustó a 7 por la adición de carbonato de sodio (1M solución en agua). La mezcla de reacción cruda se extrajo con acetato de etilo (3x300ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol: 20/1) para proporcionar el intermediario **I-64**. (12 g, 94 %); MS (ESI):  $m/z$  151 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.BB. Síntesis de terc-butil 3-(3-acetamidopiridin-4-il)-2-hidroxipropil(metil)carbamato (I-65).



EJEMPLO 1.BE. Síntesis de terc-butil ((3,4-dihidro-1H-pirido[3',4':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-1-il)metil)(metil)carbamato (I-68).

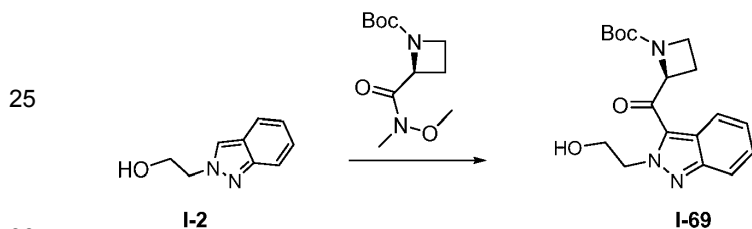


15

A una solución del intermediario **I-67** (500 mg) y trifenilfosfina (776 mg) en tetrahidrofurano seco (50 mL) a 0 °C bajo argón se añadió DIAD (600 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Agua (30 mL) y acetato de etilo (2 x 100 mL) se añadieron y se realizó la extracción. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el intermediario **I-68**. (300 mg, 64 %, sólido blanco); MS (ESI): *m/z* 319 [M + H]<sup>+</sup>.

20

EJEMPLO 1.BF. Preparación de terc-butil (S)-2-(2-(2-hidroxietyl)-2H-indazol-3-carbonil)-azetidina-1-carboxilato (I-69).

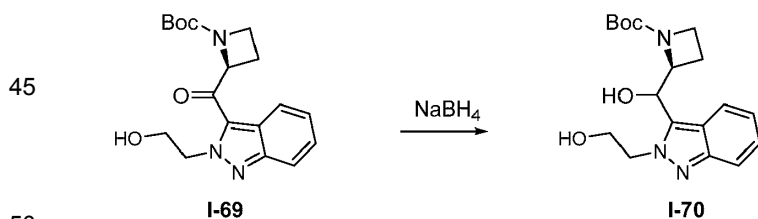


35

Una solución del intermediario **I-2** (3.24g, 19.9 mmol) en THF (60 mL) se enfrió hasta -78 °C, una solución de n-BuLi (4.45 g, 69.6 mmol 2.5M en hexanos) se añadió en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 1 h. Una solución de (S)-terc-butil 2-(metoxi(metil)carbamoyl)azetidina-1-carboxilato (4.86 g, 19.9 mmol) en THF (30 mL) se añadió a la mezcla y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante el periodo de 1 h. La mezcla de reacción se apagó con salmuera (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3), la fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el intermediario **I-69** (552 mg, 8 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): *m/z* 346 [M + H]<sup>+</sup>.

40

EJEMPLO 1.BG. Preparación de terc-butil (2S)-2-(hidroxi(2-(2-hidroxietyl)-2H-indazol-3-il)metil)azetidina-1-carboxilato (I-70).



55

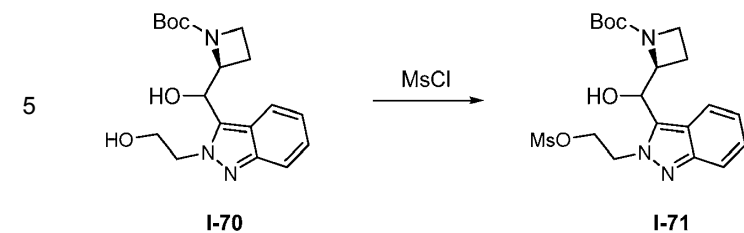
A una solución del intermediario **I-69** (700 mg, 2.02 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió NaBH<sub>4</sub> sólido (76.4 mg, 2.02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción cruda se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el intermediario **I-70** (402 mg, 57 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): *m/z* 348 [M + H]<sup>+</sup>.

60

EJEMPLO 1.BH. Preparación de terc-butil (2S)-2-(hidroxi(2-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-2H-indazol-3-il)metil)azetidina-1-carboxilato (I-71).

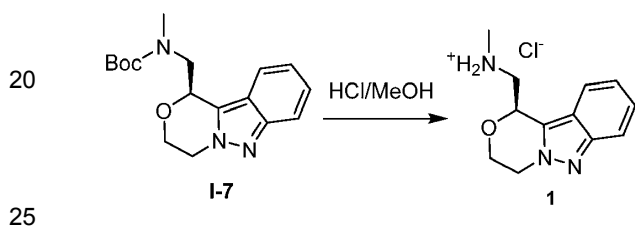
60

65



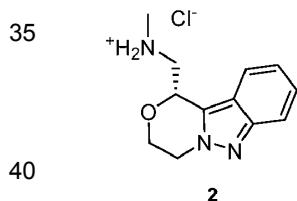
El intermediario **I-71** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-36** pero usando el intermediario **I-70** en lugar del intermediario **I-35** en el procedimiento del EJEMPLO 1.Z. (497 mg, 45 %) como un aceite amarillo. MS (ESI):  $m/z$  426 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 1.1. Preparación de cloruro de (S)-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N-metilmetanaminio (1).



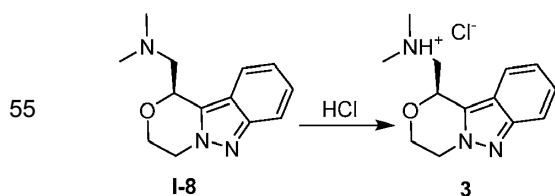
A una solución del intermediario **I-7** (2.0 g, 6.0 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió 4 M HCl/metanol (8 mL) en forma de gotas, la solución resultante se agitó por 10 min y se concentró para dar el compuesto **1** (1.30 g, 86 %) como un sólido blanco. MS (ESI):  $m/z$  218 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.68-7.71 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 5.61-5.63 (m, 1H), 4.36-4.53 (m, 3H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 2.67 (s, 3H).

EJEMPLO 1.2. Preparación de cloruro de (R)-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N-metilmetanaminio (2).



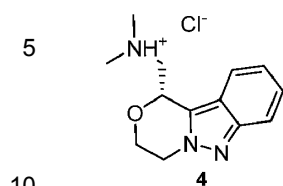
El compuesto **2** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto 1 pero usando el intermediario **I-6** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (1.25 g, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  218 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.64-7.66 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 5.56-5.59 (m, 1H), 4.38-4.71 (m, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 2.71 (s, 3H).

EJEMPLO 1.3. Preparación de cloruro de 5-9 (S)-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N,N-dimetilmetanaminio (3).



A una solución del intermediario **I-8** (1.0 g, 4.33 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió 4 M HCl/metanol (8 mL) en forma de gotas, la solución resultante se agitó por 2 min y se concentró para dar el compuesto **3** (1.1 g, 86 %) como un sólido blanco. MS (ESI):  $m/z$  232 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.58-7.64 (m, 2H), 7.42-7.44 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H), 4.39-4.53 (m, 3H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.88-3.91 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

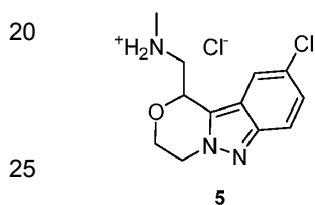
EJEMPLO 1.4. Preparación de cloruro de (R)-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N,N-dimetilmetanaminio (4).



El compuesto **4** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **2** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (1.1 g, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  232  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.51-7.53 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 5.44-5.47 (m, 1H), 4.28-4.44 (m, 3H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).

15

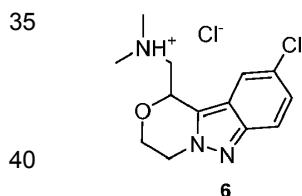
EJEMPLO 1.5. Preparación de cloruro de 1-(9-cloro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N-metilmetanaminio (5).



El compuesto **5** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el intermediario **I-13** en lugar del intermediario **I-8** en el procedimiento del EJEMPLO 1.3. (145 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  252  $[M + H]^+$ .

30

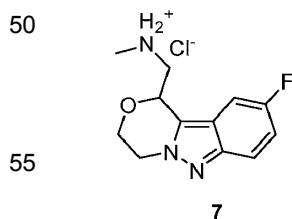
EJEMPLO 1.6. Preparación de cloruro de 1-(9-cloro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N,N-dimetilmetanaminio (6).



El compuesto **6** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el intermediario **I-14** en lugar del intermediario **I-8** en el procedimiento del EJEMPLO 1.3. (115 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  265  $[M + H]^+$ .

45

EJEMPLO 1.7. Preparación de cloruro de 1-(9-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N-metilmetanaminio (7).

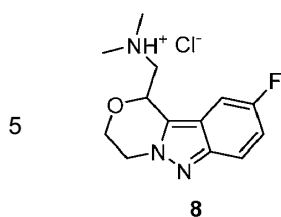


El compuesto **7** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **5** pero usando el 5-fluoro-1H-indazol en lugar del 1H-indazol en el procedimiento del EJEMPLO 1.A. (450 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  236  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.70-7.74 (d,  $J = 9.6$ , 1H), 7.58-7.60 (d,  $J = 9.6$ , 1H), 7.25-7.39 (m, 1H), 5.64-5.67 (dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.53-4.58 (m, 2H), 4.24-4.29 (m, 1H), 3.91-3.95 (d,  $J = 9.6$ , 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 2.85 (s, 3H).

60

EJEMPLO 1.8. Preparación de cloruro de 1-(9-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N,N-dimetilmetanaminio (8).

65

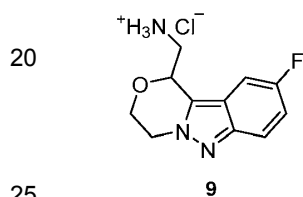


10

El compuesto **8** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **7** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (240 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  250  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.70-7.74 (d,  $J = 9.6$ , 1H), 7.63-7.66 (d,  $J = 9.6$ , 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 5.82-5.85 (dd,  $J = 10.4$ , 2.8 Hz, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.06-4.10 (d,  $J = 13.6$ , 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

15

EJEMPLO 1.9. Preparación de cloruro de (9-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metanaminio (**9**).

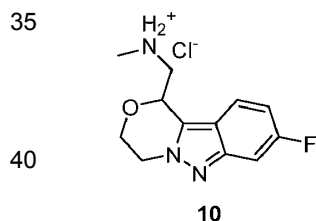


25

El compuesto **9** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-20** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (60 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  222  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.70-7.73 (d,  $J = 9.2$ , 1H), 7.49-7.52 (d,  $J = 9.6$ , 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 5.55-5.58 (dd,  $J = 7.8$ , 2.8 Hz, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 1H), 3.79-3.83 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H).

30

EJEMPLO 1.10. Preparación de 1-(8-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N-metilmethanaminio (**10**).

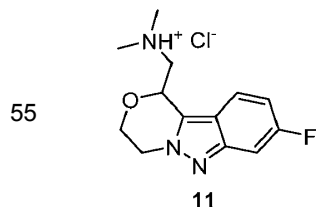


45

El compuesto **10** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **5** pero usando el 6-fluoro-1H-indazol en lugar del 1H-indazol en el procedimiento del EJEMPLO 1.A. (450 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  236  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8.07-8.03 (m, 1H), 7.41-7.38 (dd,  $J = 9.6$ , 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.76 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.57 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 4.29 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.86 (s, 3H).

50

EJEMPLO 1.11. Preparación de 1-(8-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N,N-dimetilmethanaminio (**11**).

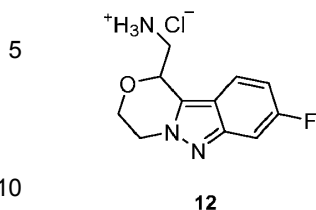


60

El compuesto **11** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **10** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (240 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  250  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8.07-8.10 (m, 1H), 7.39-7.36 (dd,  $J = 9.6$ , 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.18-4.14 (d,  $J = 3.2$ , 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.07 (s, 1H).

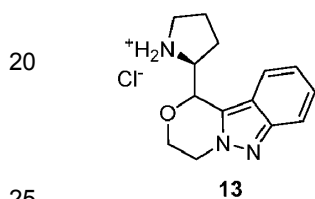
65

EJEMPLO 1.12. Preparación de (8-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metanamio (12).



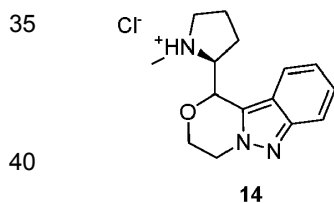
15 El compuesto **12** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **9** pero usando el 6-fluoro-1H-indazol en lugar del 1H-indazol en el procedimiento del EJEMPLO 1.A. (60 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  222  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8.04-8.01 (m, 1H), 7.41-7.38 (dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.71 (d,  $J = 6.0$  Hz 1H), 4.68-4.57 (m, 3H), 4.29 (m, 1H), 3.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.63 (m, 1H).

EJEMPLO 1.13. Preparación de clorhidrato de 1-((S)-pirrolidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol (13).



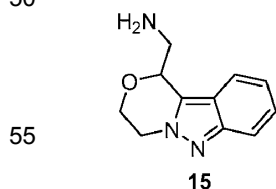
30 El compuesto **13** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **5** pero usando (S)-terc-butil 2-formilpirrolidina-1-carboxilato en lugar de *terc*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B. (80 mg, aceite amarillo); MS (ESI):  $m/z$  244  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.89-7.91 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.69-7.71 (d,  $J = 8.8$ , 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.71-4.74 (m, 2H), 4.54-4.62 (m, 2H), 4.24-4.28 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 2H), 2.41-2.45 (m, 2H), 2.08-2.26 (m, 2H).

EJEMPLO 1.14. Preparación de clorhidrato de 1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol (14).



45 El compuesto **14** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **13** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (60 mg, aceite amarillo); MS (ESI):  $m/z$  258  $[M + H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.70-7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.58-7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.42-4.61 (m, 3H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.14-3.16 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.40-2.44 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 3H), 1.49-1.54 (m, 1H).

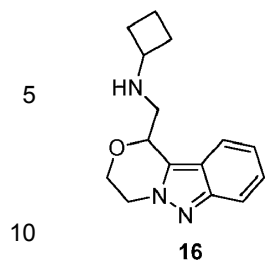
EJEMPLO 1.15. Preparación de (3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metanamina (15).



60 El compuesto **15** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-19** pero usando 1H-indazol en el procedimiento del EJEMPLO 1.A (como se muestra, en lugar del 5-fluoro-1H-indazol usado en el EJEMPLO 1.L. (4.2 g, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  204  $[M + H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.40 (dd,  $J = 14.0, 2.0$  Hz, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H).

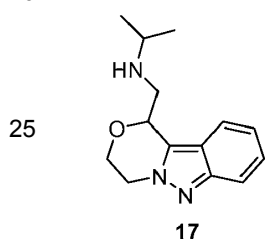
65 EJEMPLO 1.16. Preparación de N-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil) ciclobutanamina (16).





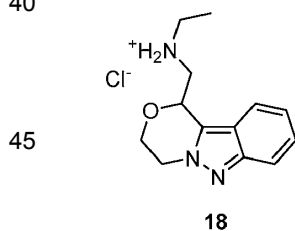
15 El compuesto **16** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-8** pero usando el compuesto **15** en lugar del compuesto **1** y ciclobutanona en lugar del paraformaldehído en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (67 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  258  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 4H).

20 EJEMPLO 1.17. Preparación de N-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil)propan-2-amina (**17**).



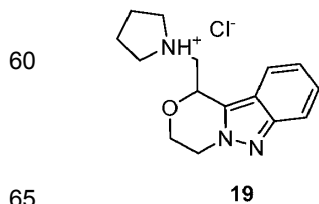
30 El compuesto **17** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-8** pero usando el compuesto **15** en lugar del compuesto **1** y propan-2-ona en lugar del paraformaldehído en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (97 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  246  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.35 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.43 (dd,  $J = 12.8, 3.2$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 12.8, 8.4$  Hz, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 1.14 (t,  $J = 5.6$  Hz, 6H).

35 EJEMPLO 1.18. Preparación de N-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil) etanamina sal de cloruro de hidrógeno (**18**).



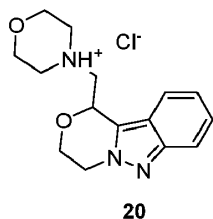
50 El compuesto **18** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-22** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (92 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  232  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.42 (dd,  $J = 12.8, 3.2$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 12.8, 8.4$  Hz, 1H), 2.79-2.75 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

55 EJEMPLO 1.19. Preparación de 1-(pirrolidin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol sal de cloruro de hidrógeno (**19**).



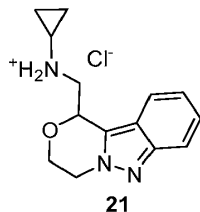
El compuesto **19** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-26** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  258 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>4</sup>-metanol):  $\delta$  8.01 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.82-5.94 (m, 1H), 4.66-4.78 (m, 1H), 4.55-4.66 (m, 2H), 4.27-4.40 (m, 1H), 4.14-4.25 (m, 1H), 3.84-3.99 (m, 2H), 3.67-3.81 (m, 1H), 3.39-3.54 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 1.96-2.38 (m, 4H).

EJEMPLO 1.20. Preparación de 1-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol sal de cloruro de hidrógeno (20).



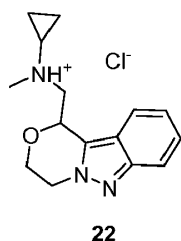
El compuesto **20** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **19** pero usando morfolina en lugar de pirrolidina en el procedimiento del EJEMPLO 1.U. (sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  274 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>4</sup>-metanol):  $\delta$  8.01 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.99-6.07 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 4.66-4.76 (m, 2H), 4.26-4.38 (m, 1H), 4.05-4.21 (m, 3H), 3.90-4.03 (m, 2H), 3.76-3.88 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.38-3.56 (m, 2H).

EJEMPLO 1.21. Preparación de N-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil)ciclopropan amina sal de cloruro de hidrógeno (21).



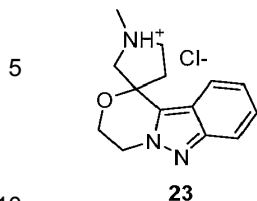
El compuesto **21** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **19** pero usando ciclopropilamina en lugar de pirrolidina en el procedimiento del EJEMPLO 1.U. (sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  244 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>4</sup>-metanol):  $\delta$  7.85-8.10 (m, 1H), 7.46-7.79 (m, 2H), 7.24-7.44 (m, 1H), 5.69-5.89 (m, 1H), 4.50-4.77 (m, 3H), 4.22-4.37 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 3.74-3.89 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 1H), 0.84-1.14 (m, 4H).

EJEMPLO 1.22. Preparación de N-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil)-N-metilciclopropanamina sal de cloruro de hidrógeno (22).



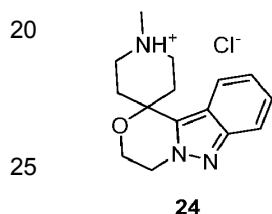
El compuesto **22** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **21** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (50.0 mg); MS (ESI):  $m/z$  258 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sup>4</sup>-metanol):  $\delta$  8.10-8.20 (m, 1H), 7.69-7.79 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 5.95-6.25 (m, 1H), 4.57-4.80 (m, 3H), 4.30-4.40 (m, 2H), 3.89-4.14 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 4H), 1.16-1.46 (m, 2H), 0.94-1.14 (m, 2H).

EJEMPLO 1.23. Preparación de cloruro de 1'-metil-3,4-dihidroespiro[[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1,3'-pirrolidin]-1'-io (23).



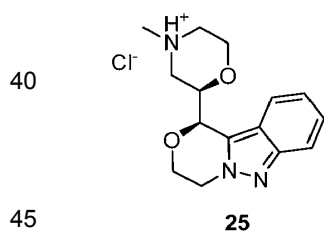
El compuesto **23** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el intermediario **I-27** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (160 mg, sólido blanco, 95 %); MS (ESI):  $m/z$  244  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.69 (dd,  $J = 19.6, 8.6$  Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J = 13.5, 5.6$  Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 4.47 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 3H), 2.83 (dd,  $J = 14.8, 8.6$  Hz, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H).

EJEMPLO 1.24. Preparación de cloruro de 1'-metil-3,4-dihidroespiro[[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1,4'-piperidin]-1'-io (**24**).



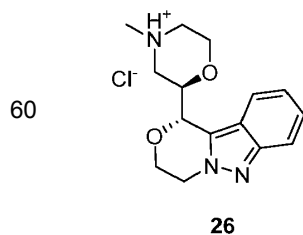
El compuesto **24** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **23** pero usando *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.I. (160 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  258  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.04 (ddd,  $J = 8.4, 6.7, 0.7$  Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 2.79 (dd,  $J = 6.8, 5.4$  Hz, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 2H).

EJEMPLO 1.25. Preparación de cloruro de (2R)-2-((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-4-metilmorfolin-4-io (**25**).



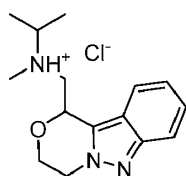
El compuesto **25** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-29** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (160 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  274  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.69 (dd,  $J = 12.1, 8.6$  Hz, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J = 7.9, 7.2$  Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.55 (ddd,  $J = 13.4, 9.3, 4.1$  Hz, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 2H), 4.24 (dt,  $J = 10.4, 2.2$  Hz, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.88 (dd,  $J = 11.5, 2.3$  Hz, 1H), 3.64 (td,  $J = 11.5, 2.4$  Hz, 1H), 2.82 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.63 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H).

EJEMPLO 1.26. Preparación de cloruro de (2R)-2-((S)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-4-metilmorfolin-4-io (**26**).



El compuesto **26** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-30** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (160 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  274  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 5.30 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 4.26 (ddd,  $J = 10.3, 4.5, 2.3$  Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.81 (td,  $J = 11.5, 2.5$  Hz, 1H), 2.67 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 2H).

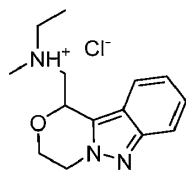
EJEMPLO 1.27. Preparación de cloruro de N-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil)-N-metilpropan-2-aminio (27).



27

El compuesto **27** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **17** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (95 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  260  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8.16 (dd,  $J = 28.7, 8.5$  Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 6.20 - 6.01 (m, 1H), 4.89 - 4.74 (m, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 2H), 4.39 (ddd,  $J = 12.5, 8.6, 3.7$  Hz, 1H), 4.15 - 3.75 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 1.47 (ddd,  $J = 23.4, 12.7, 6.7$  Hz, 6H).

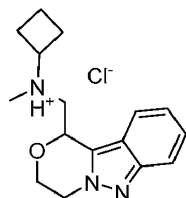
EJEMPLO 1.28. Preparación de cloruro de N-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil)-N-metiletanaminio (28).



28

El compuesto **28** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **18** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (130 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  246  $[M + H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8.17 - 8.01 (m, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.11 (dd,  $J = 55.7, 1.5$  Hz, 3H), 1.46 (dt,  $J = 33.4, 7.3$  Hz, 3H).

EJEMPLO 1.29. Preparación de cloruro de N-((3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil)-N-metilciclobutanaminio (29).

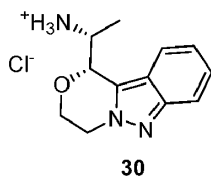


29

El compuesto **29** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **16** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (130 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  272  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 5.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.81 (dd,  $J = 13.7, 9.2$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 3H), 1.77 - 1.58 (m, 3H).

EJEMPLO 1.30. Preparación de cloruro de (+/-)-rel-(R)-1-((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il) etanaminio (30).

5



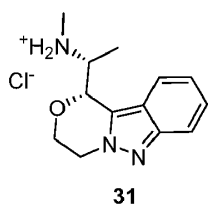
10

El compuesto **30** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el intermediario **I-32** en lugar del intermediario **I-8** en el procedimiento del EJEMPLO 1.3. (55.0 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  218  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $d^4$ -metanol):  $\delta$  7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.58-5.63 (m, 1H), 4.51-4.75 (m, 3H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

15

EJEMPLO 1.31. Preparación de cloruro de (+/-)-rel-(R)-1-((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-yl)-N-metiletanaminio (31).

20



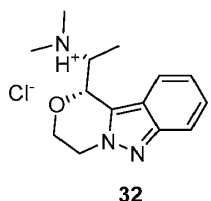
25

El compuesto **31** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el intermediario **I-34** en lugar del intermediario **I-8** en el procedimiento del EJEMPLO 1.3. (300 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  232  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $d^4$ -metanol):  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.67-5.76 (m, 1H), 4.48-4.72 (m, 3H), 4.17-4.34 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

30

EJEMPLO 1.32. Preparación de cloruro de (+/-)-rel-(R)-1-((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-yl)-N,N-dimetiletanaminio (32).

35



40

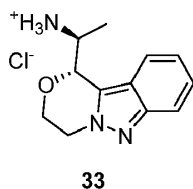
El compuesto **32** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **31** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (150 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  246  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $d^4$ -metanol):  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.00-6.10 (m, 1H), 4.68-4.80 (m, 1H), 4.55-4.67 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.28 (td,  $J = 11.7, 3.5$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

45

50

EJEMPLO 1.33. Preparación de cloruro de (+/-)-rel-(R)-1-((S)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-yl) etanaminio (33).

55

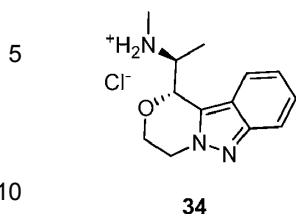


60

El compuesto **33** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-33** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (100 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  218  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $d^4$ -metanol):  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.52-5.56 (m, 1H), 4.53-4.73 (m, 3H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 1.67 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

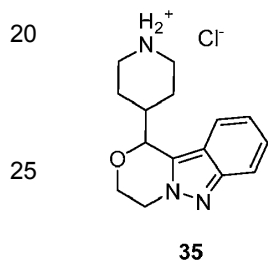
65

EJEMPLO 1.34. Preparación de cloruro de (+/-)-rel-(R)-1-((S)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-N-metiletanaminio (34).



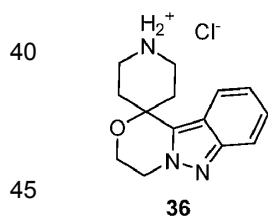
El compuesto **34** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **31** pero usando el intermediario **I-33** en lugar del intermediario **I-32** en el procedimiento del EJEMPLO 1.Y. (110 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  232  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $d_4$ -Metanol):  $\delta$  7.95-8.12 (m, 1H), 7.59-7.86 (m, 2H), 7.35-7.54 (m, 1H), 5.57-5.73 (m, 1H), 4.56-4.86 (m, 3H), 4.21-4.42 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.72 (dd,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, 3H).

EJEMPLO 1.35. Preparación de cloruro de 4-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)piperidin-1-io (35).



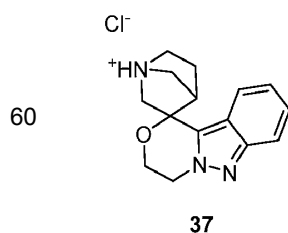
El compuesto **35** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando *tert*-butil 4-formilpiperidina-1-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B, seguido por hidroclicación usando un procedimiento análogo al descrito en el EJEMPLO 1.3. (293 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  258.1  $[M + H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  8.16 (d, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.37 (d, 1H).

EJEMPLO 1.36. Preparación de cloruro de 3',4'-dihidroespiro[piperidina-4,1'-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol]-1-io (36).



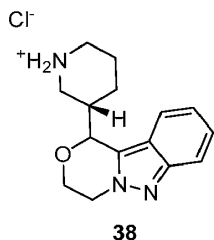
El compuesto **36** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B, seguido por hidroclicación usando un procedimiento análogo al descrito en el EJEMPLO 1.3. (175 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  244.2  $[M + H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  8.20 (d, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 4.66 (br, 2H), 4.42 (br, 2H), 3.51 (br, 4H), 2.79 (br, 2H), 2.43 (d, 2H).

EJEMPLO 1.37. Preparación de cloruro de 3',4'-dihidro-4-azaespiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol]-4-io (37).



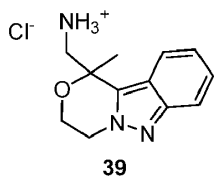
El compuesto **37** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando el 1-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B, seguido por hidroclicación usando un procedimiento análogo al descrito en el EJEMPLO 1.3. (240 mg, sólido blanco); MS (ESI): *m/z* 256.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7.81-7.79 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 3H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.50 (dd, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H).

EJEMPLO 1.38. Preparación de (3S)-3-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)piperidin-1-ilo(38).



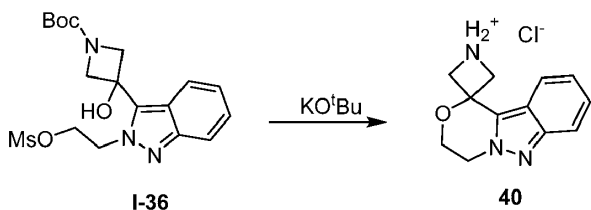
El compuesto **38** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando el (S)-*tert*-butil 3-formilpiperidina-1-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B, seguido por hidroclicación usando un procedimiento análogo al descrito en el EJEMPLO 1.3. (120 mg, sólido marrón pálido); MS (ESI): *m/z* 258.0 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8.03-7.96 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 5.48-5.44 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.69-3.68 (m, 0.4H), 3.41-3.30 (m, 1.6H), 3.06-2.88 (m, 3H), 2.17-1.89 (m, 2.6 H), 1.76-1.61 (m, 0.8H), 1.38-1.29 (m, 0.6H).

EJEMPLO 1.39. Preparación de cloruro de (1-metil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metanaminio (39).



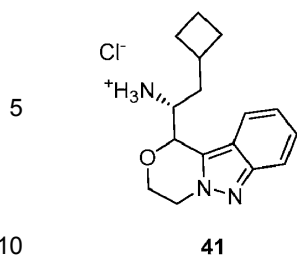
El compuesto **39** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando *tert*-butil (2-oxopropil)carbamato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B, seguido por hidroclicación usando un procedimiento análogo al descrito en el EJEMPLO 1.3. (80 mg, sólido marrón pálido); MS (ESI): *m/z* 218.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8.06 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 1.92 (s, 3H).

EJEMPLO 1.40. Preparación de cloruro de 3',4'-dihidroespiro[azetidina-3,1'-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol]-1-ilo (40).



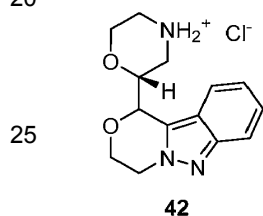
A una solución del intermediario **I-36** (440 mg, 1.07 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió *tert*-butóxido de potasio (0.36 g, 3.21 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 2 h y se apagó con 10 ml de agua. La mezcla de reacción cruda se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró *al vacio* y se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo:éter de petróleo = 2:1) para dar un sólido blanco espumoso. Al sólido se añadió 5 ml de HCl-Metanol (3 N) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h y se concentró *al vacio* para dar el compuesto **40**. (92 mg, 35 %, sólido marrón pálido); MS (ESI): *m/z* 216.1 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7.86-7.85 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.79-4.78 (m, 2H), 4.40-4.38 (m, 2H), 4.33-4.32 (m, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H).

EJEMPLO 1.41. Preparación de (1R)-2-ciclobutil-1-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)etan-1-aminio (41).



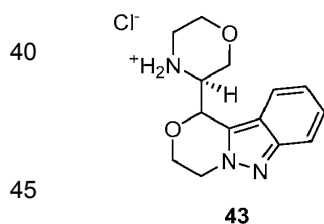
15 El compuesto **41** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando (*R*)-*tert*-butil (1-ciclobutil-3-oxopropan-2-il)carbamato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B, seguido por hidroclicación usando un procedimiento análogo al descrito en el EJEMPLO 1.3. (97 mg, sólido marrón pálido); MS (ESI): *m/z* 272.1 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7.90-7.83 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 5.69 & 5.60 (s & s, 1H), 4.78-4.57 (m, 3H), 4.26-4.06 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 0.5H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.09-1.76 (m, 4.5H), 1.68-1.48 (m, 1H), 1.38-1.25 (m, 1H).

20 EJEMPLO 1.42. Preparación de cloruro de (2*R*)-2-(3,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*b*]indazol-1-il)morfolin-4-io (**42**).



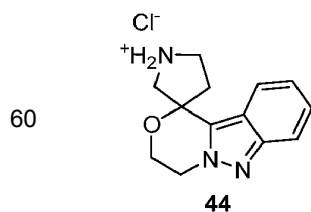
30 El compuesto **42** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando (*R*)-*tert*-butil 2-formilmorfolina-4-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B, seguido por hidroclicación usando un procedimiento análogo al descrito en el EJEMPLO 1.3. (41 mg, sólido blanco pálido); MS (ESI): *m/z* 260.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8.05-8.03 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 1H), 5.65-5.47 (m, 1H), 4.77-4.46 (m, 4H), 4.30-4.21 (m, 1.4H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 0.6H), 3.66-3.64 (m, 0.6H), 3.49-3.13 (m, 3.4H).

35 EJEMPLO 1.43. Preparación de cloruro de (3*S*)-3-(3,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*b*]indazol-1-il)morfolin-4-io (**43**).



50 El compuesto **43** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando (*S*)-*tert*-butil 3-formilmorfolina-4-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B, seguido por hidroclicación usando un procedimiento análogo al descrito en el EJEMPLO 1.3. (75 mg, sólido blanco pálido); MS (ESI): *m/z* 260.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7.95-7.94 (m, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 4.71-4.50 (m, 4H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 3H).

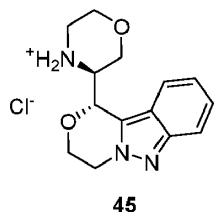
55 EJEMPLO 1.44. Preparación de cloruro de 3',4'-dihidroespiro[pirrolidina-3,1'-[1,4]oxazino[4,3-*b*]indazol]-1-io (**44**).





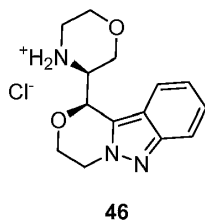
El compuesto **44** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-4** pero usando *tert*-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B, seguido por hidroclicación usando un procedimiento análogo al descrito en el EJEMPLO 1.3. (90 mg, sólido amarillo pálido); MS (ESI):  $m/z$  229.9 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.08-8.07 (m, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 4.66-4.65 (m, 2H), 4.46-4.45 (m, 2H), 3.89-3.65 (m, 4H), 2.80-2.79 (m, 2H).

EJEMPLO 1.45. Preparación de cloruro (+/-)-(S)-3-((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)morfolin-4-io (**45**).



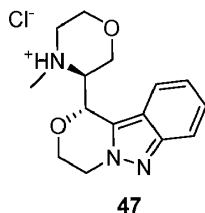
El compuesto **45** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-39** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (0.19 g); MS (ESI):  $m/z$  260 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.66-7.60 (m, 2 H), 7.29-7.25 (m, 1 H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.15-5.14 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H), 4.48-4.35 (m, 3 H), 3.95-3.94 (m, 1 H), 3.77-3.73 (m, 1 H), 3.66-3.64 (m, 1 H), 3.50-3.49 (m, 1 H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2 H).

EJEMPLO 1.46. Preparación de cloruro de (+/-)-(S)-3-((S)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)morfolin-4-io (**46**).



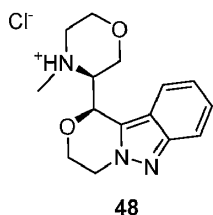
El compuesto **46** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-40** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (0.12 g); MS (ESI):  $m/z$  260 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.70-7.60 (m, 2 H), 7.31-7.29 (m, 1 H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.13-5.12 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H), 4.65-4.55 (m, 1 H), 4.48-4.38 (m, 2 H), 4.01-3.98 (m, 2 H), 3.86-3.78 (m, 2 H), 3.68-3.64 (m, 1 H), 3.58-3.52 (m, 1 H), 2.96-2.84 (m, 2 H).

EJEMPLO 1.47. Preparación de cloruro de (+/-)-(3S,4R)-3-((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-4-metilmorfolin-4-io (**47**).



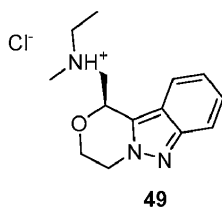
El compuesto **47** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el intermediario **I-39** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (0.08 g); MS (ESI):  $m/z$  274 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.71-7.68 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.64-7.62 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.12-7.10 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 5.62 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 4.52-4.45 (m, 3 H), 4.02-3.94 (m, 1 H), 3.79-3.78 (m, 1 H), 3.70-3.69 (m, 1 H), 3.60-3.54 (m, 1 H), 3.35-3.34 (m, 1 H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.60 (s, 3 H), 2.55-2.54 (m, 1 H).

EJEMPLO 1.48. Preparación de cloruro de (+/-)-(3S,4R)-3-((S)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-4-metilmorfolin-4-io (**48**).



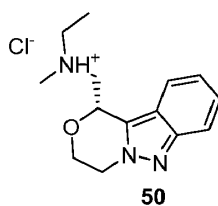
10 El compuesto **48** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el intermediario **1-40** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (0.11 g); MS (ESI):  $m/z$  274  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7.98-7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.66-7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.29-7.27 (m, 1 H), 7.07-7.05 (m, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 4.56-4.39 (m, 3 H), 3.96-3.95 (m, 1 H), 3.90-3.87 (m, 1 H), 3.78-3.76 (m, 1 H), 3.61-3.60 (m, 1 H), 3.52-3.47 (m, 1 H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.45-2.44 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H).

15 EJEMPLO 1.49. Preparación de cloruro de N-(((S)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil)-N-metiletanaminio (49).



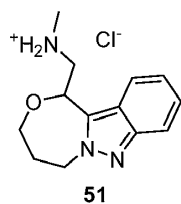
25 El compuesto **49** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando acetaldehído en lugar de paraformaldehído en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (1.5 g, rendimiento 88 %); MS (ESI):  $m/z$  246  $[M + H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.13-8.08 (m, 1 H), 7.78-7.76 (m, 1 H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1 H), 6.05-6.03 (m, 1 H), 4.80-4.74 (m, 1 H), 4.69-4.61 (m, 2 H), 4.40-4.33 (m, 1 H), 4.21-4.17 (m, 1 H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1 H), 3.69-3.64 (m, 0.41 H), 3.55 - 3.36 (m, 1.57 H), 3.18 (s, 1.77 H), 3.04 (s, 1.21 H), 1.50 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.24 H), 1.42 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.76 H).

30 EJEMPLO 1.50. Preparación de cloruro de N-(((R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)metil)-N-metiletanaminio (50).



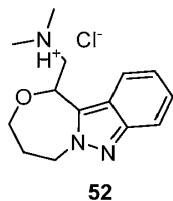
40 El compuesto **50** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **4** pero usando acetaldehído en lugar paraformaldehído en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (1.4 g); MS (ESI):  $m/z$  246  $[M + H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.12-8.07 (m, 1 H), 7.78-7.77 (m, 1 H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1 H), 6.04-6.00 (m, 1 H), 4.80-4.73 (m, 1 H), 4.69-4.61 (m, 2 H), 4.40-4.33 (m, 1 H), 4.21-4.09 (m, 1 H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1 H), 3.67-3.64 (m, 0.41 H), 3.49 - 3.36 (m, 1.63 H), 3.18 (s, 1.78 H), 3.04 (s, 1.19 H), 1.50 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.23 H), 1.42 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.77H).

45 EJEMPLO 1.51. Preparación de cloruro de 1-(4,5-dihidro-1H,3H-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)-N-metilmetanaminio (51).



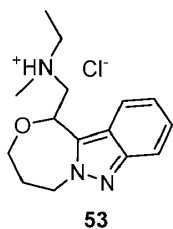
El compuesto **51** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-46** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (60 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  232  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.63 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.00-4.98 (m, 2H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.22 - 4.00 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.27 (br-s, 2H).

EJEMPLO 1.52. Preparación de cloruro de 1-(4,5-dihidro-1H,3H-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)-N,N-dimetilmetanaminio (**52**).



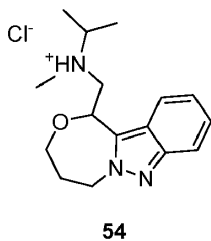
El compuesto **52** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **51** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (128 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  246  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 6.01 - 5.83 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.47 (dt,  $J = 12.4, 4.6$  Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 3H), 3.18 (d,  $J = 5.7$  Hz, 6H), 2.36 - 2.22 (m, 2H).

EJEMPLO 1.53. Preparación de cloruro de N-((4,5-dihidro-1H,3H-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)metil)-N-metiletanaminio (**53**).



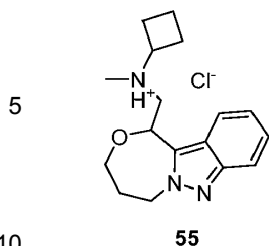
El compuesto **53** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **52** pero usando acetaldehído en lugar de paraformaldehído en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (118 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  260  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 5.20 - 5.17 (m, 1H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17-1.85 (m, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

EJEMPLO 1.54. Preparación de cloruro de N-((4,5-dihidro-1H,3H-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)metil)-N-metilpropan-2-aminio (**54**).



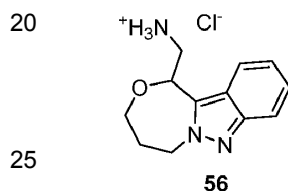
El compuesto **54** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **52** pero usando acetona en lugar de paraformaldehído en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (142 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  274  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 1H), 5.05 (dd,  $J = 5.5, 3.4$  Hz, 1H), 4.87 - 4.71 (m, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J = 13.5, 9.1$  Hz, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.94 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.29 (d,  $J = 2.9$  Hz, 3H), 1.94 (dd,  $J = 41.8, 2.9$  Hz, 2H), 0.92 (ddd,  $J = 9.5, 6.6, 2.8$  Hz, 6H).

EJEMPLO 1.55. Preparación de cloruro de N-((4,5-dihidro-1H,3H-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)metil)-N-metilciclobutanaminio (**55**).



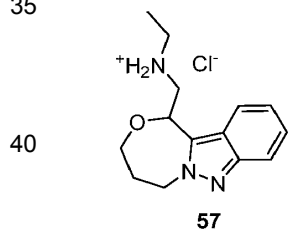
El compuesto **55** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **52** pero usando ciclobutanona en lugar de paraformaldehído en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (99 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  286  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 18.2, 8.7$  Hz, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8.2, 7.4$  Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.49 (dd,  $J = 11.1, 2.9$  Hz, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 2H), 4.33 (dt,  $J = 12.5, 3.8$  Hz, 1H), 4.14 - 3.83 (m, 4H), 2.88 (d,  $J = 10.5$  Hz, 3H), 2.48 - 2.12 (m, 4H), 2.00 (dd,  $J = 18.7, 4.1$  Hz, 2H), 1.77 (dd,  $J = 18.2, 10.2$  Hz, 2H).

EJEMPLO 1.56. Preparación de cloruro de (4,5-dihidro-1H,3H-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)metanaminio (**56**).



El compuesto **56** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-51** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del EJEMPLO 1.1. (89 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  218  $[M + H]^+$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.38 (dd,  $J = 10.8, 3.0$  Hz, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H).

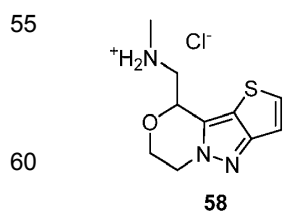
EJEMPLO 1.57. Preparación de cloruro de N-((4,5-dihidro-1H,3H-[1,4]oxazepino[4,3-b]indazol-1-il)metil)etanaminio (**57**).



45 El compuesto **57** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-52** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del Ejemplo 1.1. (72 mg, sólido blanco) como un sólido blanco; MS (ESI):  $m/z$  246  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.34 (dd,  $J = 8.1, 7.0$  Hz, 1H), 5.58 (dd,  $J = 10.8, 2.8$  Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.55 - 4.37 (m, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 4.01 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 2.24 (dd,  $J = 10.5, 5.8$  Hz, 2H), 1.46 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

50

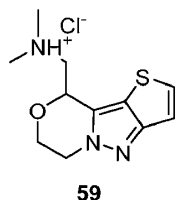
EJEMPLO 1.58. Preparación de cloruro de 1-(6,7-dihidro-9H-tieno[3',2':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-9-il)-N-metilmetanaminio (**58**).



65 El compuesto **58** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-58** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del Ejemplo 1.1. (53 mg, sólido blanco); MS

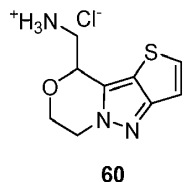
(ESI):  $m/z$  224  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 3H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.82 (s, 3H).

EJEMPLO 1.59. Preparación de cloruro de 1-(6,7-dihidro-9H-tieno[3',2':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-9-il)-N,N-dimetilmetanaminio (59).



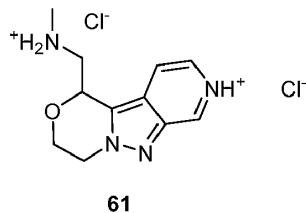
El compuesto **59** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **58** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del Ejemplo 1.F. (56 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  238  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.98 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.07 (td,  $J = 11.4, 3.5$  Hz, 1H), 2.79 (qd,  $J = 12.5, 6.8$  Hz, 2H), 2.40 (s, 6H).

EJEMPLO 1.60. Síntesis de cloruro de (6,7-dihidro-9H-tieno[3',2':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-9-il)metanaminio (60).



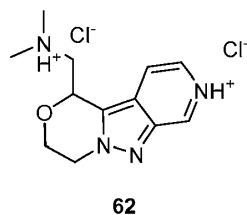
El compuesto **60** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-63** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del Ejemplo 1.1. (56 mg, sólido blanco); MS (ESI):  $m/z$  210  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ):  $\delta$  7.63 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J = 7.7, 2.8$  Hz, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J = 13.4, 2.7$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 13.5, 7.8$  Hz, 1H).

EJEMPLO 1.61. Síntesis de cloruro de 1-((metilammonio)metil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3',4':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-io (61).



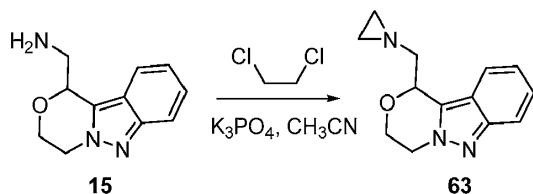
El compuesto **61** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **1** pero usando el intermediario **I-68** en lugar del intermediario **I-7** en el procedimiento del Ejemplo 1.1. (55.4 mg, sólido amarillo); MS (ESI):  $m/z$  219  $[M + H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ):  $\delta$  9.79 (s, 1 H), 8.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 8.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 5.82-5.79 (m, 1H), 4.86-4.84 (m, 2 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 4.39-4.35 (m, 1 H), 4.07-4.03 (m, 1 H), 3.71-3.68 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H).

EJEMPLO 1.62. Síntesis de cloruro de 1-((dimetilammonio)metil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3',4':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-io (62).



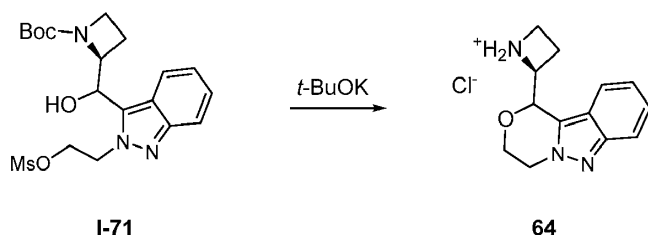
El compuesto **62** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **61** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (60 mg, sólido amarillo); MS (ESI):  $m/z$  233  $[M + H]^+$ ,  $^1H$ -NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  9.79 (s, 1 H), 8.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 8.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 5.98-5.94 (m, 1H), 5.45-5.42 (m, 1 H), 4.68-4.65 (m, 1 H), 4.58-4.55 (m, 1 H), 4.44-4.38 (m, 2 H), 4.30-4.22 (m, 2 H), 4.19-4.13 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H).

EJEMPLO 1.63. Preparación de 1-(aziridin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol (63).



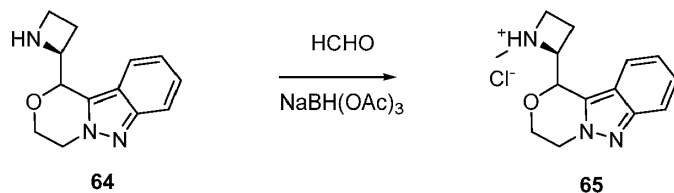
A una solución del compuesto **15** (0.34 g, 1.67 mmol) en una mezcla de dicloroetano/acetonitrilo (4 mL/2 mL) se añadió  $K_3PO_4$  sólido (354 mg, 1.67  $\mu$ mol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C por 3 h. La mezcla de reacción cruda se filtró, el filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. El compuesto **63** se obtuvo como un aceite amarillo (90 mg, 20 %), MS (ESI):  $m/z$  230  $[M + H]^+$ ,  $^1H$ -NMR (500 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 5.55 - 5.32 (m, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 1H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 1.89 - 1.87 (m, 2H), 1.36 - 1.30 (m, 2H).

EJEMPLO 1.64. Preparación de cloruro de (2S)-2-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)azetidín-1-ío (64).



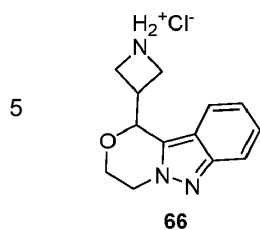
El compuesto **64** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **40** pero usando el intermediario **I-71** en lugar del intermediario **I-36** en el procedimiento del EJEMPLO 1.40. (129 mg como un sólido blanco). MS (ESI):  $m/z$  230  $[M + H]^+$ ,  $^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.33 (br-s, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 4.44 - 4.42 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.88 - 3.85 (m, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H).

EJEMPLO 1.65. Preparación de cloruro de ((2S)-2-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)-1-metilazetidín-1-ío (65).



El compuesto **65** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3** pero usando el compuesto **64** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. (49.8 mg, como un aceite incoloro). MS (ESI):  $m/z$  244  $[M + H]^+$ ,  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.43 - 5.41 (m, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 2H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).

EJEMPLO 1.66. Preparación de cloruro de 3-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-il)azetidín-1-ío (66).



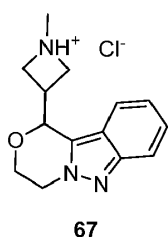
10

El compuesto **66** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3**, pero usando *tert*-butil 3-formilazetidina-1-carboxilato en lugar de *tert*-butil metil(2-oxoetil)carbamato en el procedimiento del EJEMPLO 1.B. MS (ESI):  $m/z$  230  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.71 - 4.68 (m, 3H), 4.40 - 4.30 (m, 3H), 4.05 - 3.87 (m, 3H).

15

EJEMPLO 1.67. Preparación de cloruro de 3-(3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-1-yl)-1-metilazetidín-1-ío (**67**).

20



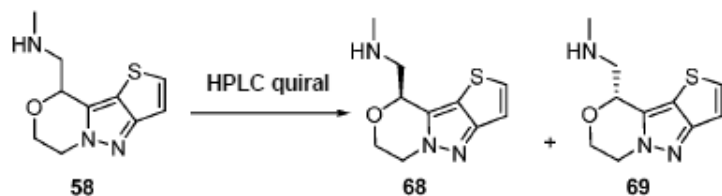
25

El compuesto **67** se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **3**, pero usando el compuesto **66** en lugar del compuesto **1** en el procedimiento del EJEMPLO 1.F. MS (ESI):  $m/z$  244  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.87-7.80 (m, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.81 - 4.58 (m, 4H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 3H), 2.92 (s, 3H).

30

EJEMPLO 1.68. Preparación de (S)-1-(6,7-dihidro-9H-tieno[3',2':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-9-yl)-N-metilmetanamina (**68**) y (R)-1-(6,7-dihidro-9H-tieno[3',2':3,4]pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-9-yl)-N-metilmetanamina (**69**).

35



45

El compuesto **58** (4.0 g, 17.9 mmol) se separó en sus enantiómeros **68** y **69** por HPLC quiral usando una columna IC 20\*250mm, 5  $\mu m$  (Daicel) y fase móvil  $CO_2/MeOH$  (0.2% $NH_4OH$ ) = 65/35. La tasa de flujo fue de 80 g/min, la contrapresión fue de 100 bar y el tiempo de ciclo de las inyecciones de la pila fue 5.3 min. El Compuesto **68** (2.0 g, 50 %, tiempo de retención 2.74 min) se obtuvo como aceite incoloro. MS (ESI):  $m/z$  224  $[M + H]^+$ .  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.57 - 5.55 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 3H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 2.84 (s, 3H). El compuesto **69** (2.0 g, 50 %, tiempo de retención 4.46 min) se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI):  $m/z$  224  $[M + H]^+$ .  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.63 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.47 - 5.45 (m, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 3H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 2.83 (s, 3H).

50

55

EJEMPLO 2. Ensayos Biológicos.

EJEMPLO 2.1. Prueba de suspensión por la cola.

60

La prueba de suspensión por la cola (PSC) es una prueba de detección de roedores para medicamentos antidepresivos potenciales (humanos). Se basa en el supuesto de que un animal intentará activamente escapar de un estímulo aversivo (estresante). Si el escape es imposible, el animal eventualmente dejará de intentarlo ("rendirse"). En la PSC, un ratón está suspendido por la cola para que su cuerpo cuelgue en el aire, con la cabeza hacia abajo. Los ratones inicialmente luchan para mirar hacia arriba y escalar a una superficie sólida. Cuando el animal deja de luchar y se cuelga inmóvil, se considera que se ha "rendido". Periodos más cortos de inmovilidad son característicos de la actividad de tipo antidepresiva. En consecuencia, los períodos más largos de inmovilidad se consideran indicativos de un estado

65

depresivo. Se ha demostrado que el tratamiento con un medicamento antidepresivo disminuirá el tiempo que el animal permanece inmóvil. Ver *generalmente* L. Steru y otros, *Psychopharmacology* (Berl). 1985;85(3):367-70; B. Thierry y otros, *Psychopharmacology* 1986;90:284-85.

5 *Procedimiento.* Los ratones CD1 machos adultos (Charles River Laboratories) reciben un vehículo (agua o solución salina estéril, 10 ml/kg) o compuesto (30 mg/kg) por inyección ip 30 minutos antes de ser sometidos a la prueba de suspensión por la cola. En esta prueba, los animales se suspenden por la cola por 10 minutos durante los cuales se mide el tiempo que permanecen inmóviles.

10

Compuesto	Tiempo total promedio (seg)	Error estándar de la media	valor p (compuesto vs vehículo)
2	76.6	25.9	< 0.0001
4	74.9	13.0	< 0.0001
6	175.2	35.1	0.020
7	132.9	20.7	0.0012
8	237.5	30.0	0.12
9	189.4	18.8	0.0078
22	374.0	27.8	0.73
27	144.2	34.5	0.0002
28	98.0	33.9	< 0.0001
29	115.0	25.1	< 0.0001
50	84.5	18.9	0.0005
61	162.0	26.6	< 0.0001
68	86.1	30.6	< 0.0001

15

20

25

30

35

#### EJEMPLO 2.2. Ensayo Neurofarmacológico (SmartCube™).

40

45

50

Para demostrar aún más la utilidad de los compuestos proporcionados para tratar las enfermedades y trastornos neurológicos y psiquiátricos, se evaluaron compuestos ilustrativos usando la pantalla neurofarmacológica descrita en S.L. Roberds y otros, *Front. Neurosci.* 2011 Sep 9;5:103 (doi: 10.3389/fnins.2011.00103) ("*Roberds*"). Como se informa en *Roberds*, debido a que las enfermedades psiquiátricas generalmente resultan de trastornos de la comunicación célula-célula o los circuitos, los sistemas intactos son útiles para detectar mejoras en los puntos finales relevantes para la enfermedad. Estos puntos finales son típicamente de naturaleza conductual, a menudo requieren la observación e interpretación humana. Para facilitar la prueba de múltiples compuestos para los efectos relevantes del comportamiento para la enfermedad psiquiátrica, PsychoGenics, Inc. (Tarrytown, NY, "PGI") desarrolló SmartCube™, un sistema automatizado en el que los comportamientos de los ratones tratados con compuestos se capturan mediante video digital y se analizan con algoritmos informáticos. (D. Brunner y otros, *Drug Discov. Today* 2002, 7:S107-S112). Los sistemas analíticos PGI utilizan los datos de SmartCube™ para comparar la firma de comportamiento de un compuesto de prueba con una base de datos de firmas de comportamiento obtenida usando un gran conjunto de compuestos de referencia diversos. (La composición de la base de datos, así como la validación del método se describen con más detalle en *Roberds*). De esta manera, los efectos neurofarmacológicos de un compuesto de prueba se pueden predecir por similitud con las principales clases de compuestos, como los antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos.

55

60

El sistema SmartCube™ produce una la firma de actividad que indica la probabilidad de que la actividad del compuesto de prueba a la dosis administrada coincida con una clase dada de agentes neurofarmacológicos. (Ver, por ejemplo, *Roberds*, Figuras 2 y 3). El compuesto de prueba se compara simultáneamente con múltiples clases de agentes; por lo tanto, se genera una probabilidad separada para cada efecto de comportamiento medido (por ejemplo, actividad ansiolítica, actividad analgésica, etc.). En la Tabla 2 y 2B, estas probabilidades se informan para cada efecto de comportamiento medido de la siguiente manera:

65



LOQ ≤	+	< 5 %
5 % ≤	++	< 25 %
25 % ≤	+++	< 50 %
50 % ≤	++++	

donde LOQ es el límite de cuantificación.

Los compuestos proporcionados se disolvieron en una mezcla de Pharmasolve™ (N-metil-2-pirrolidona), polietilenglicol y propilenglicol, y se inyectaron i.p. 15 min. antes de la prueba de comportamiento. Para cada compuesto, las inyecciones se administraron a 3 dosis diferentes. Para cada efecto conductual medido, se presentan los resultados para la dosis más eficaz.

Tabla 2

Compuesto	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
1	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	++++	+
3	++	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+++
4	++++	+	+	+	+	++	++	++	+	++	++
5	++	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+
6	+++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
7	++++	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+
8	+++	++	+	++	+	+	++	++	++	+	+
9	++	+	+	+	+	++	++	++	+	+	+++
10	++++	++	+	++	+	+	+	++	++	+	+
11	+++	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+
12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13	++	++	+	+	++	+	++	+++	+	+	+
14	++	+++	+	++	+	+	++	+	+	+	+
15	++	+	+	+	+	++++	+	++	+	+	+
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	++
18	+	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+

ES 2 712 627 T3

5	19	+++	++	+	+	+	+	++	++	+	+	+
	20	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
	21	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+
	22	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	++	++
	23	++	++++	+	+	+	+	++	++	+	+	+
10	24	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
	25	++	++	+	+	+	++	+	++	+	+	+
	26	++	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+
15	27	++++	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+
	28	++++	++	+	+	+	+	++	+	+	++	++
	29	+++	++	+	+	+	+	++	+	+	++	+
20	30	++	+++	+	+	+	++	+	++	+	++	+
	31	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
	32	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	++
25	33	++	++	+	+	+	++++	+	++	+	++	+++
	34	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	35	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
30	36	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	++
	37	++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+++
	38	+	++	+	++	++	+	+	++	+	+	+
35	39	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	40	++	+++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
40	41	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	42	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	43	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
45	44	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
	45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	46	+	++	++	++	+	+	+	++	+	+	++
50	47	+	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	49	++	++	++	+	+	+	++	+++	+	+	+
55	50	++++	+++	+	+	+	++	+	+	+	++	+
	51	+++	++	+	+	+	++	+	+	+	+	+
	52	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	++
60	53	++	++	++	+	+	+	+	+	+	+	++
	54	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	55	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+++
	56	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
65	57	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

5  
10  
15  
20  
25

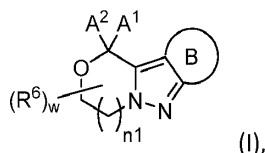
58	++++	++	++	+	+	++	+	+	+	++	+
59	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
60	++	+++	++	+	+	++	+	+	+	+	+
61	++++	+	+	+	+	++	+	+	+	++	++
62	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1-4	++++	+++	++	+	+	++	+	+	+	++	+
63	++	+	++	+	+	+	+	+++	+	+	+
64	++	++	+	+	+	++++	+	++	+	+	+++
65	++	++	++	+	+	+	++	+++	++	+	+
66	++	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
67	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
68	++++	++	++	+	+	++	+	++	+	++++	++
69	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	++

**DP:** antidepresivo; **AX:** ansiolítico; **SD:** sedante hipnótico; **PS:** antipsicótico; **MS:** estabilizador del humor; **AD:** ADHD; **CE:** potenciador cognitivo; **AG:** analgésico; **XG:** ansiogénico; **HA:** alucinógeno; **UN:** actividad del SNC no caracterizada

Algunas modalidades de la presente invención se enumeran más abajo. En tales presentaciones, una modalidad que menciona un "compuesto" con referencia a otra modalidad enumerada o bien que menciona explícitamente "o una sal farmacéuticamente aceptable de este" o que se refiere en última instancia a una modalidad enumerada que lo hace, pretende abarcar tanto los compuestos libres como las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Como convención, la frase "o una sal farmacéuticamente aceptable de este" se menciona explícitamente cuando se menciona explícitamente la fórmula estructural del compuesto, pero se pretende que no haya diferencia en la inclusión o exclusión de las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, las dos modalidades 1 y 2 están destinadas a abarcar tanto los compuestos libres como las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

1. Un compuesto de la Fórmula (I):

40  
45

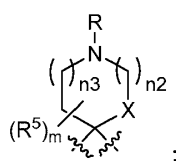


o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

el Anillo B es un anillo aromático de 6 miembros, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>; o es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; y  
A<sup>2</sup> es -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>;  
o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>, juntos con el átomo de carbono al cual están unidos, forman

60  
65



m es 0, 1 o 2;

n1 es 1 o 2;

n2 es 0 o 1;

5 n3 es 0 o 1;

p es 0 o 1;

R es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo; o R es -CH<sub>2</sub>-(X), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(X), -CH<sub>2</sub>-(Z) o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(Z);

cada aparición de R<sup>5</sup> independientemente es halo, -CH<sub>3</sub> o etilo;

cada aparición de R<sup>6</sup> independientemente es halo o -CH<sub>3</sub>;

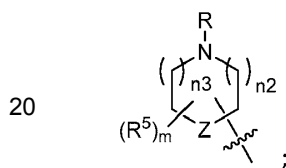
10 R<sup>7</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

R<sup>8</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo el cual es no sustituido o sustituido con C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo;

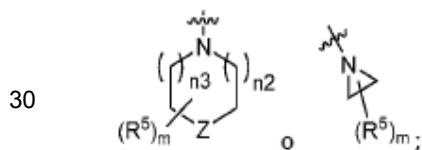
R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo; y

R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

15 o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman



25 o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman



35 w es 0, 1 o 2;

X es CH o CH<sub>2</sub>; y

Z es CH, CH<sub>2</sub> u O.

2. El compuesto de la modalidad 1, en donde A<sup>1</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>.

40

3. El compuesto de la modalidad 2, en donde A<sup>1</sup> es -H.

4. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde:

45

w es 1 o 2; y

cada aparición de R<sub>6</sub> es -CH<sub>3</sub>.

5. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde w es 0.

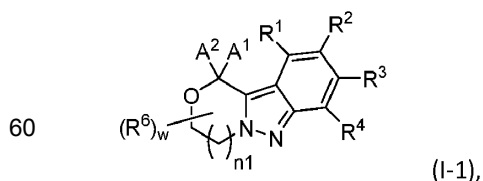
50

6. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde n1 es 1.

7. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde n1 es 2.

8. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7 de la Fórmula (I-1):

55



65 o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente -H, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>.

5 9. El compuesto de la modalidad 8, en donde al menos dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -H.

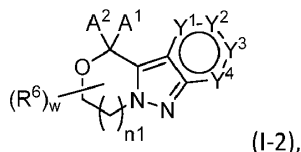
10. El compuesto de la modalidad 8, en donde al menos tres de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -H.

10 11. El compuesto de la modalidad 8, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>son independientemente -H, halo o -CH<sub>3</sub>.

12. El compuesto de la modalidad 11, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>son independientemente -H, -F o -Cl.

13. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7 de la Fórmula (I-2):

15



20

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

25 Y<sup>1</sup> es N o CR<sup>1'</sup>;  
Y<sup>2</sup> es N o CR<sup>2'</sup>;  
Y<sup>3</sup> es N o CR<sup>3'</sup>; y  
Y<sup>4</sup> es N o CR<sup>4'</sup>;

25

en donde 1 a 3 de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> y Y<sup>4</sup> son N; y

30 R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> y R<sup>4'</sup> son independientemente -H, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>.

14. El compuesto de la modalidad 13, en donde R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> y R<sup>4'</sup> son independientemente -H, halo o -CH<sub>3</sub>.

35 15. El compuesto de la modalidad 14, en donde R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> y R<sup>4'</sup> son independientemente -H, -F o -Cl.

16. El compuesto de cualquiera de las modalidades 13-15, en donde 2 de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> y Y<sup>4</sup> son N.

17. El compuesto de la modalidad 16, en donde al menos 1 de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> y Y<sup>4</sup> es CH.

40 18. El compuesto de cualquiera de las modalidades 13-15, en donde 1 de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> y Y<sup>4</sup> es N.

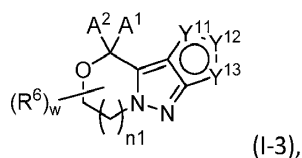
19. El compuesto de la modalidad 18, en donde al menos 2 de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> y Y<sup>4</sup> son CH.

20. El compuesto de la modalidad 18 o 19, en donde Y<sup>3</sup> es N.

45

21. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7 de la Fórmula (I-3):

50



55 o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

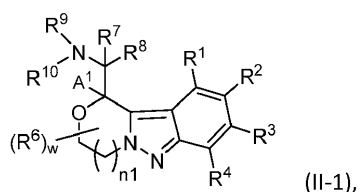
60 Y<sup>11</sup> es CR<sup>1''</sup> o un heteroátomo seleccionado de O, S, N y NR<sup>11'</sup>;  
Y<sup>12</sup> es CR<sup>2''</sup> o un heteroátomo seleccionado de O, S, N y NR<sup>12'</sup>; y  
Y<sup>13</sup> es CR<sup>3''</sup> o un heteroátomo seleccionado de O, S, N y NR<sup>13'</sup>;  
en donde al menos uno de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es un heteroátomo;

60

R<sup>1''</sup>, R<sup>2''</sup> y R<sup>3''</sup> son independientemente -H, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>; y  
R<sup>11'</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>13'</sup> son independientemente -H o -CH<sub>3</sub>.

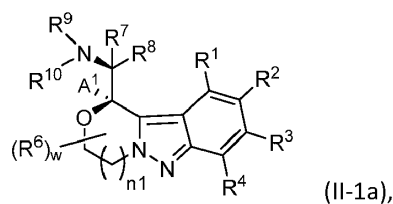
65 22. El compuesto de la modalidad 21, en donde R<sup>1''</sup>, R<sup>2''</sup> y R<sup>3''</sup> son independientemente -H, halo o -CH<sub>3</sub>.

23. El compuesto de la modalidad 22, en donde  $R^{1''}$ ,  $R^{2''}$  ay  $R^{3''}$  son independientemente -H, -F o -Cl.
24. El compuesto de cualquiera de las modalidades 21-23, en donde 2 de  $Y^{11}$ ,  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  son heteroátomos.
- 5 25. El compuesto de la modalidad 24, en donde 1 de  $Y^{11}$ ,  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  es CH.
26. El compuesto de cualquiera de las modalidades 21-23, en donde 1 de  $Y^{11}$ ,  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  es un heteroátomo.
27. El compuesto de la modalidad 26, en donde al menos 1 de  $Y^{11}$ ,  $Y^{12}$  y  $Y^{13}$  es CH.
- 10 28. El compuesto de la modalidad 26 o 27, en donde  $Y^{11}$  es S.
29. El compuesto de cualquiera de las modalidades 8-12, de la Fórmula (II-1):



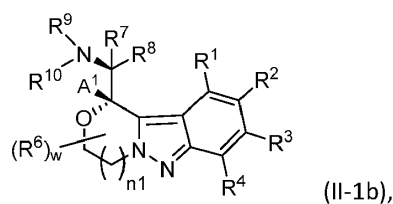
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 25 30. El compuesto de la modalidad 29, de la Fórmula (II-1a):



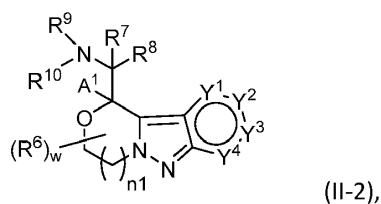
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 40 31. El compuesto de la modalidad 29, de la Fórmula (II-1b):



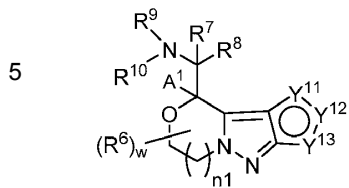
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 55 32. El compuesto de cualquiera de las modalidades 13-20, de la Fórmula (II-2):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 65 33. El compuesto de cualquiera de las modalidades 21-28, de la Fórmula (II-3):



(II-3),

10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

34. El compuesto de cualquiera de las modalidades 29-33, en donde:

15

R<sup>7</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y  
R<sup>8</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo no sustituido.

35. El compuesto de la modalidad 34, en donde:

20

R<sup>7</sup> es -H; y  
R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>.

36. El compuesto de cualquiera de las modalidades 29-35, en donde:

25

R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo; y  
R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo.

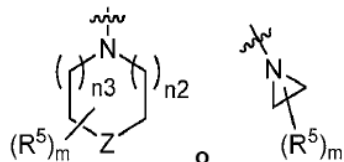
37. El compuesto de la modalidad 36, en donde:

30

R<sup>9</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo; y  
R<sup>10</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>.

38. El compuesto de cualquiera de las modalidades 29-35, en donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman

35

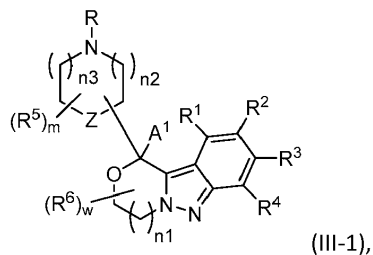


45

39. El compuesto de la modalidad 38, en donde m es 0.

40. El compuesto de cualquiera de las modalidades 8-12, de la Fórmula (III-1):

50



55

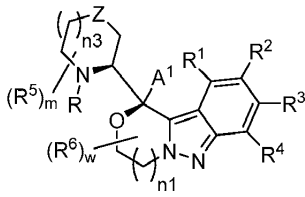
60

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

41. El compuesto de la modalidad 40, de la Fórmula (III-1a):

65

5



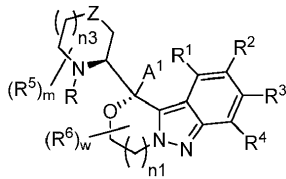
(III-1a),

10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

42. El compuesto de la modalidad 40, de la Fórmula (III-1b):

15



(III-1b),

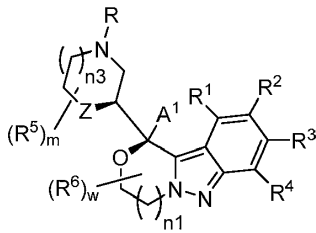
20

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25

43. El compuesto de la modalidad 40, de la Fórmula (III-1c):

30



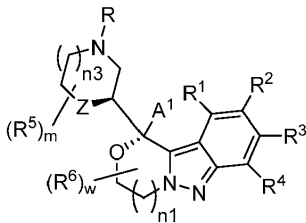
(III-1c),

35

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

44. El compuesto de la modalidad 40, de la Fórmula (III-1d):

45



(III-1d),

50

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

45. El compuesto de cualquiera de las modalidades 40-44, en donde R es -H o -CH<sub>3</sub>.

55

46. El compuesto de cualquiera de las modalidades 40-45, en donde m es 0.

60

47. El compuesto de cualquiera de las modalidades 8-12, de la Fórmula (IV-1):

60

65

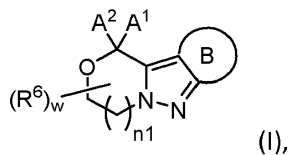




Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula (I):

5



10

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

15

el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>; o es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>;

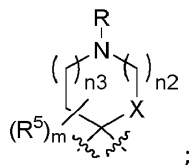
20

A<sup>1</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; y

A<sup>2</sup> es -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>;

o A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>, juntos con el átomo de carbono al cual están unidos, forman

25



30

m es 0, 1 o 2;

n<sub>1</sub> es 1 o 2;

n<sub>2</sub> es 0 o 1;

n<sub>3</sub> es 0 o 1;

35

p es 0 o 1;

R es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo; o R es -CH<sub>2</sub>(X), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(X), -CH<sub>2</sub>(Z) o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(Z);

cada aparición de R<sup>5</sup> independientemente es halo, -CH<sub>3</sub> o etilo;

cada aparición de R<sup>6</sup> independientemente es halo o -CH<sub>3</sub>;

40

R<sup>7</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo;

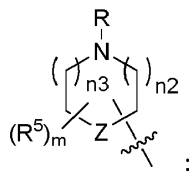
R<sup>8</sup> es -H o C<sub>1-3</sub> alquilo el cual es no sustituido o sustituido con C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo;

R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo; y

R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo;

o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup>, juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman

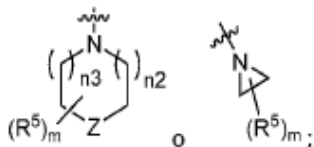
45



50

o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman

55



60

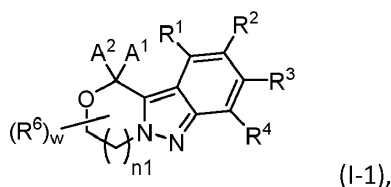
w es 0, 1 o 2;

X es CH o CH<sub>2</sub>; y

Z es CH, CH<sub>2</sub> u O.

65

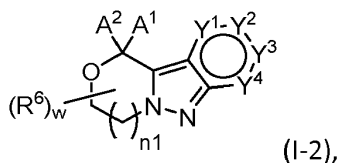
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A<sup>1</sup> es -H.
3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde w es 0
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n<sub>1</sub> es 1 o 2.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 de la Fórmula (I-1):



o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente -H, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente -H, -F o -Cl.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 de la Fórmula (I-2):



o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

Y<sup>1</sup> es N o CR<sup>1'</sup>;

Y<sup>2</sup> es N o CR<sup>2'</sup>;

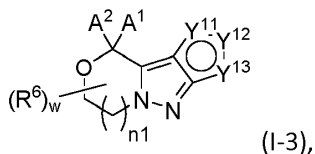
Y<sup>3</sup> es N o CR<sup>3'</sup>; y

Y<sup>4</sup> es N o CR<sup>4'</sup>;

en donde 1 a 3 of Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> y Y<sup>4</sup> son N; y

R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> y R<sup>4'</sup> son independientemente -H, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 de la Fórmula (I-3):



o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

Y<sup>11</sup> es CR<sup>1''</sup> o un heteroátomo seleccionado de O, S, N y NR<sup>11'</sup>;

Y<sup>12</sup> es CR<sup>2''</sup> o un heteroátomo seleccionado de O, S, N y NR<sup>12'</sup>; y

Y<sup>13</sup> es CR<sup>3''</sup> o un heteroátomo seleccionado de O, S, N y NR<sup>13'</sup>;

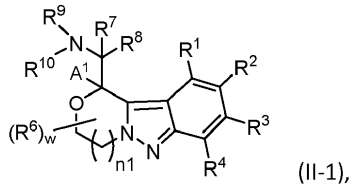
en donde al menos uno de Y<sup>11</sup>, Y<sup>12</sup> y Y<sup>13</sup> es un heteroátomo;

R<sup>1''</sup>, R<sup>2''</sup> y R<sup>3''</sup> son independientemente -H, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>;

y

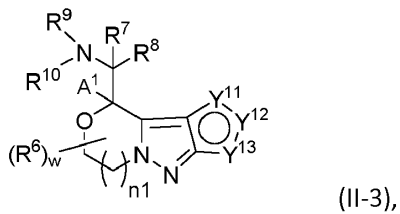
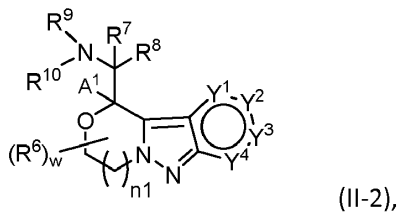
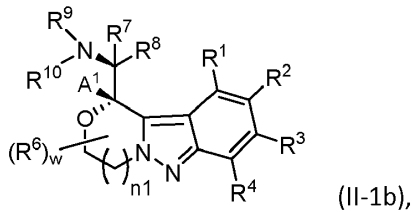
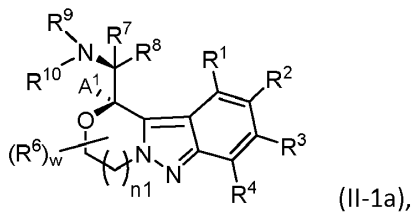
R<sup>11'</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>13'</sup> son independientemente -H o -CH<sub>3</sub>.

9. El compuesto de las reivindicaciones 5 o 6, de la Fórmula (II-1):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, seleccionados de formula (II-1a), (II-1b), (II-2) y (II-3):



50 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

11. El compuesto de las reivindicaciones 9 o 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

55 R<sup>7</sup> es -H; y  
 R<sup>8</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>; y/o  
 R<sup>9</sup> es -H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo; y  
 R<sup>10</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

60 n<sub>1</sub> es 1;  
 w es 0;  
 A<sup>1</sup> es H;

al menos tres de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H;  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno -H;  
 R<sup>9</sup> es -H o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo; y  
 R<sup>10</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>.

5

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 seleccionado de un compuesto mostrado más abajo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

10

15

20

25

30

35

40

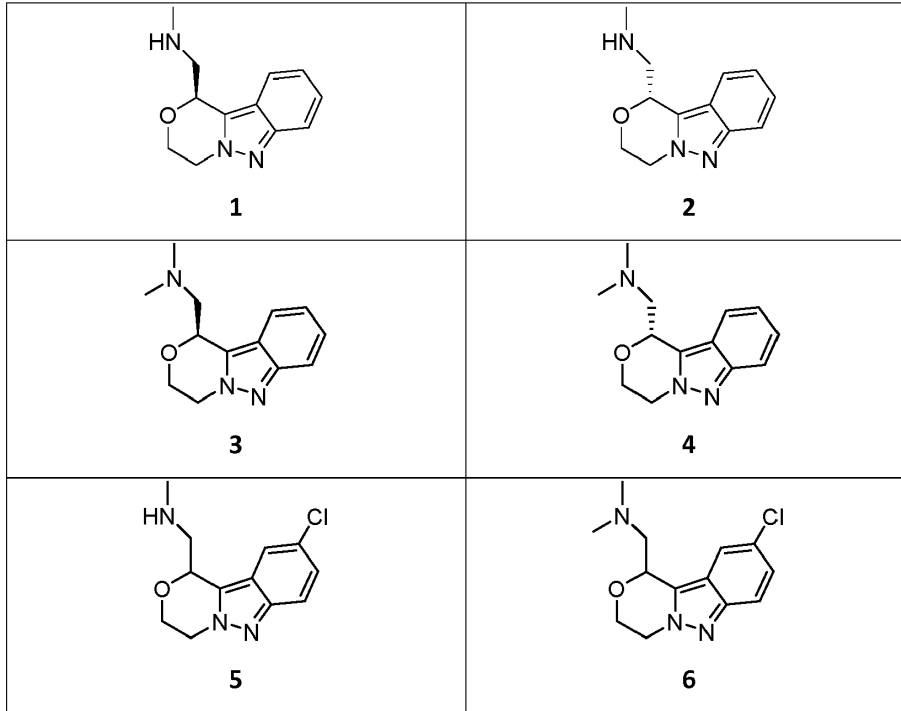
45

50

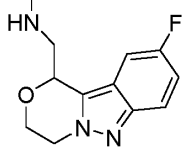
55

60

65

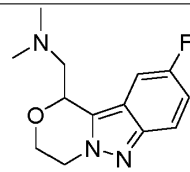


5



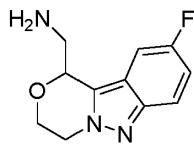
**7**

10



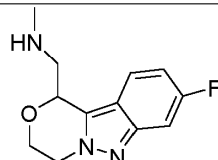
**8**

15



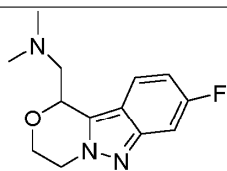
**9**

20



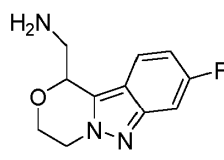
**10**

25



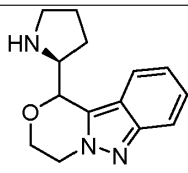
**11**

30



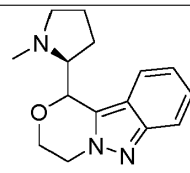
**12**

35



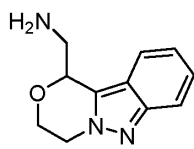
**13**

40



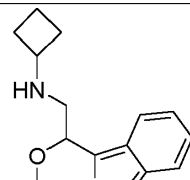
**14**

45



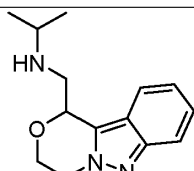
**15**

50



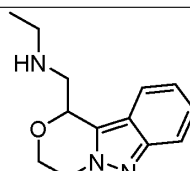
**16**

55



**17**

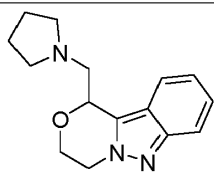
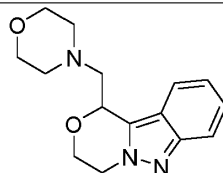
60



**18**

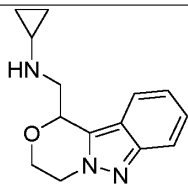
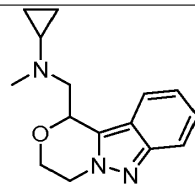
65

5

**19****20**

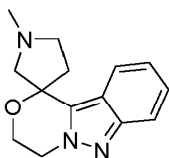
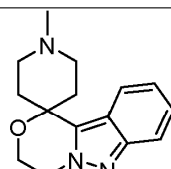
10

15

**21****22**

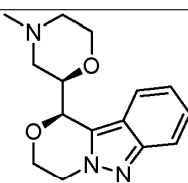
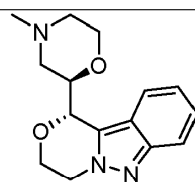
20

25

**23****24**

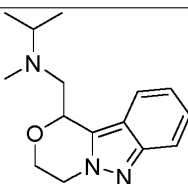
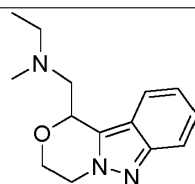
30

35

**25****26**

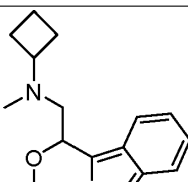
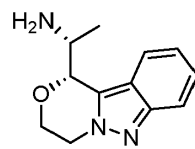
40

45

**27****28**

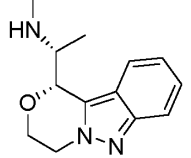
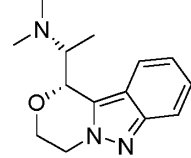
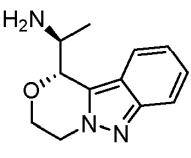
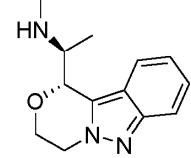
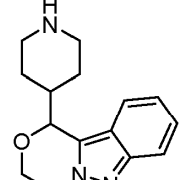
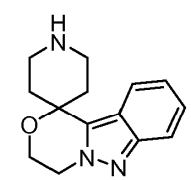
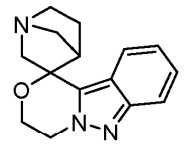
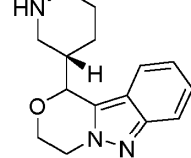
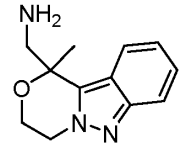
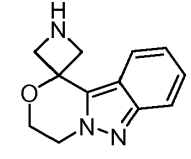
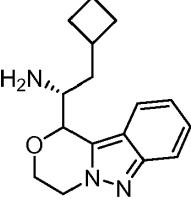
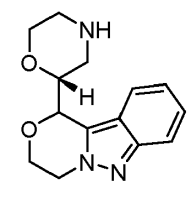
50

55

**29****30**

60

65

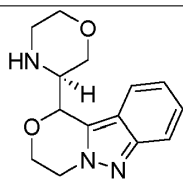
<p>5</p> <p>10</p>	 <p><b>31</b></p>	 <p><b>32</b></p>
<p>15</p> <p>20</p>	 <p><b>33</b></p>	 <p><b>34</b></p>
<p>25</p> <p>30</p>	 <p><b>35</b></p>	 <p><b>36</b></p>
<p>35</p> <p>40</p>	 <p><b>37</b></p>	 <p><b>38</b></p>
<p>45</p>	 <p><b>39</b></p>	 <p><b>40</b></p>
<p>50</p> <p>55</p>	 <p><b>41</b></p>	 <p><b>42</b></p>

60

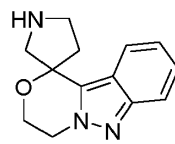
65



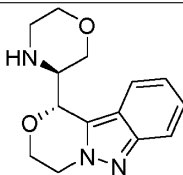
5

**43**

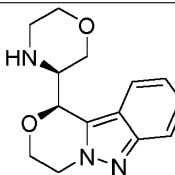
10

**44**

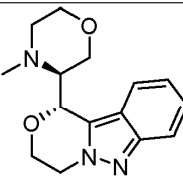
15

**45**

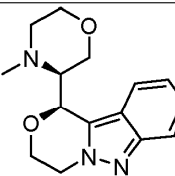
20

**46**

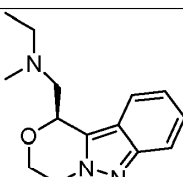
25

**47**

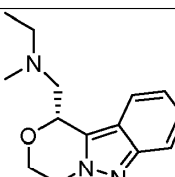
30

**48**

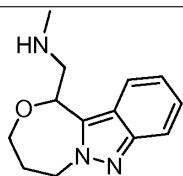
35

**49**

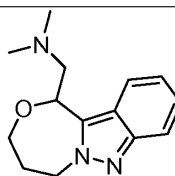
40

**50**

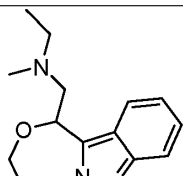
45

**51**

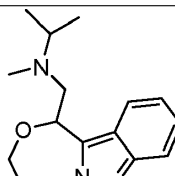
50

**52**

55

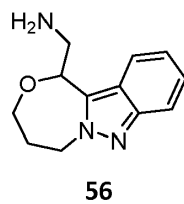
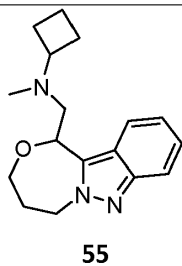
**53**

60

**54**

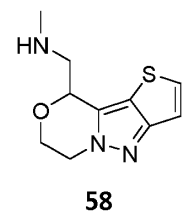
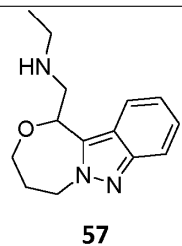
65

5



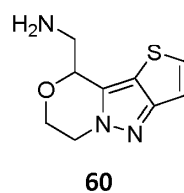
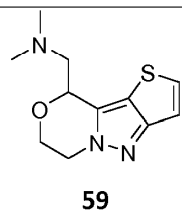
10

15



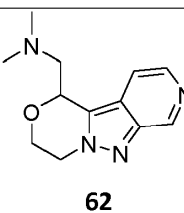
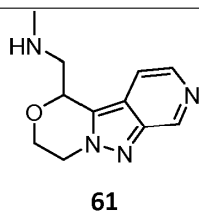
20

25



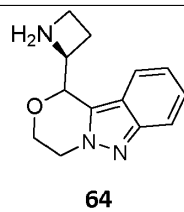
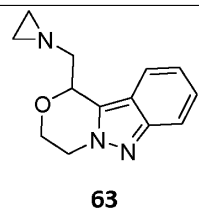
30

35



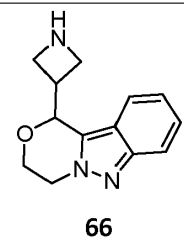
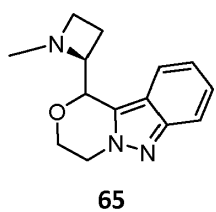
40

45



50

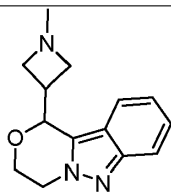
55



60

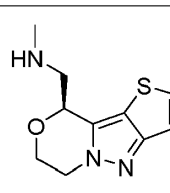
65

5



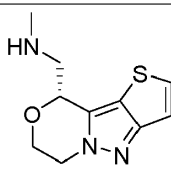
**67**

10



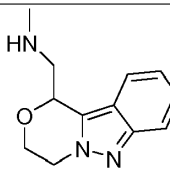
**68**

15



**69**

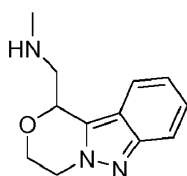
20



**I-4**

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o 9-13, en donde el compuesto es:

25



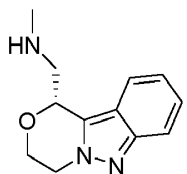
30

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o 9-13, en donde el compuesto es:

40

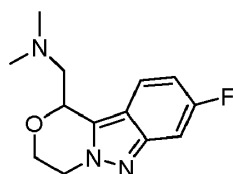


45

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o 9-13, en donde el compuesto es:

50



55

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

60

17. Una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición de la reivindicación 17 para usar en el tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico.

65

- 5
19. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, o composición para usar de la reivindicación 18, en donde el trastorno neurológico o psiquiátrico es depresión, trastorno bipolar, dolor, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, adicción, suicidio agudo, ideación suicida, pensamiento suicida, comportamiento suicida, trastorno social, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, un trastorno de ansiedad, autismo o deterioro cognitivo.
- 10
20. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, o composición para usar de la reivindicación 19, en donde el trastorno neurológico o psiquiátrico es depresión seleccionada de depresión resistente al tratamiento(DRT), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión unipolar, depresión bipolar o depresión asociada con otra enfermedad o trastorno.
- 15
21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición de la reivindicación 17 para usar en el tratamiento del trastorno depresivo mayor sin aumentar el riesgo de pensamiento y/o comportamiento suicida.
22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la composición de la reivindicación 17 para usar como un analgésico o un potenciador cognitivo.