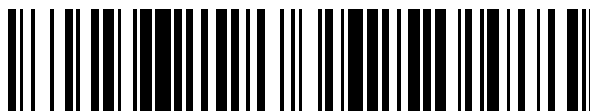


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 674**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2017 PCT/IB2017/050844**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017 WO17145013**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2017 E 17711330 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3419979**

54 Título: **Compuestos de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxamida**

30 Prioridad:

23.02.2016 US 201662298657 P

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

27.07.2020

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**CHAPPIE, THOMAS ALLEN;
PATEL, NANDINI CHATURBHAI;
VERHOEST, PATRICK ROBERT;
HELAL, CHRISTOPHER JOHN;
SCIABOLA, SIMONE;
LACHAPELLE, ERIK ALPHIE;
WAGER, TRAVIS T. y
HAYWARD, MATTHEW MERRILL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 775 674 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 de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxamida

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina de Fórmula I, que son inhibidores de las isoenzimas PDE4, especialmente con una afinidad de unión por la isoforma PDE4B, y dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos metabólicos, autoinmunitarios e inflamatorios del sistema nervioso central (SNC).

Antecedentes de la invención

Las fosfodiesterasas (PDE) son una clase de enzimas intracelulares que hidrolizan las moléculas de señalización del segundo mensajero 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) para dar 5'-monofosfato de adenosina y 5'-monofosfato de guanosina no de señalización, respectivamente.

El AMPC funciona como un segundo mensajero que regula muchos procesos intracelulares del organismo. Un ejemplo es en las neuronas del sistema nervioso central, donde la activación de quinasas dependientes de AMPC y la posterior fosforilación de proteínas están involucradas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación y la supervivencia neuronal. La complejidad de la señalización de nucleótidos cíclicos está indicada por la diversidad molecular de las enzimas involucradas en la síntesis y degradación del AMPC. Existen al menos diez familias de adenililo ciclasas, y once familias de fosfodiesterasas. Asimismo, se sabe que diferentes tipos de neuronas expresan múltiples isoenzimas de cada una de estas clases, y hay buena evidencia de la compartimentación y especificidad de función de las diferentes isoenzimas dentro de una neurona dada.

Un mecanismo principal para regular la señalización de nucleótidos cíclicos es mediante el catabolismo de nucleótidos cíclicos catalizado por fosfodiesterasa. Las once familias conocidas de PDE están codificadas por 21 genes diferentes; cada gen normalmente produce múltiples variantes de corte y empalme que contribuyen aún más a la diversidad de las isoenzimas. Las familias PDE se distinguen funcionalmente en función de la especificidad del sustrato de nucleótido cíclico, los mecanismo(s) de regulación y la sensibilidad a los inhibidores. Asimismo, las PDE se expresan de forma distinta en todo el organismo, incluido el sistema nervioso central. Como resultado de estas actividades y localizaciones enzimáticas distintas, diferentes isoenzimas de PDE pueden cumplir distintas funciones fisiológicas. Asimismo, los compuestos que pueden inhibir selectivamente diferentes isoenzimas PDE pueden ofrecer efectos terapéuticos particulares, menos efectos secundarios, o ambos (Deninno, M., Future Directions in Phosphodiesterase Drug Discovery. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 6794-6800).

La presente invención se refiere a compuestos que tienen una afinidad de unión por la cuarta familia de PDE (es decir, PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D) y, en particular, una afinidad vinculante por las isoformas PDE4A, PDE4B y PDE4C.

Las isoenzimas PDE4 llevan a cabo una degradación hidrolítica selectiva de alta afinidad del segundo mensajero 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), y se caracterizan por la sensibilidad a la inhibición mediante Rolipram™ (Schering AG); los efectos farmacológicos beneficiosos resultantes de esta inhibición se han comprobado en varios modelos de enfermedades. Se han descubierto otros muchos inhibidores de PDE4 en los últimos años. Por ejemplo, Roflumilast (Daliresp®), comercializado por AstraZeneca, fue aprobado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave para disminuir el número de brotes o prevenir reagudizaciones de los síntomas de la EPOC. Apremilast (Otezla®) fue autorizado por U.S. Food and Drug Administration para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica activa.

Aunque se ha demostrado la actividad farmacológica beneficiosa de los inhibidores de PDE4, un efecto secundario habitual de estos tratamientos ha sido la inducción de síntomas gastrointestinales tales como náuseas, emesis y diarrea, que teóricamente están asociados a la inhibición de la isoforma PDE4D. Se han realizado intentos para desarrollar compuestos con afinidad por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D (véanse: Donnell, A. F. et al., Identification of pyridazino[4,5-b]indolizines as selective PDE4B inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010, 20, 2163-7; y Naganuma, K. et al., Discovery of selective PDE4B inhibitors. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2009, 19, 3174-6).

En el documento US 2016/0039828 A1, se describen compuestos específicos de imidazopiridazina como inhibidores de las isoenzimas PDE4, especialmente con afinidad de unión por la isoforma PDE4B, y el uso de dichos compuestos en métodos para tratar enfermedades y trastornos metabólicos, autoinmunitarios e inflamatorios del sistema nervioso central (SNC).

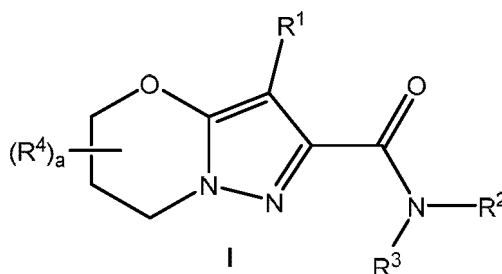
En el documento US 2014/235612 A1, se describen compuestos específicos de azabencimidazol, que han resultado ser inhibidores de las isoenzimas PDE4 y/o mostraron afinidad de unión por la isoforma PDE4B.

Sin embargo, sigue siendo necesario desarrollar inhibidores selectivos de PDE4, especialmente aquellos con afinidad por la isoforma PDE4B. En particular, se espera que los compuestos con afinidad de unión mejorada por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D sean útiles en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos del sistema nervioso central (SNC). El descubrimiento de compuestos seleccionados de la presente invención aborda esta necesidad continua y proporciona terapias adicionales para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos del sistema nervioso central (SNC), así como de enfermedades o trastornos metabólicos, autoinmunitarios e inflamatorios.

El tratamiento con los inhibidores de PDE4B de la presente invención también puede llevar a una disminución de los efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, emesis y diarrea) que se consideran asociados a la inhibición de la isoforma PDE4D (Robichaud, A. et al., Deletion of Phosphodiesterase 4D in Mice Shortens \square 2-Adrenoreceptor-Mediated Anesthesia, A Behavioral Correlate of Emesis. Journal of Clinical Investigation 2002, 110, 1045-1052).

15 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

R¹ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros), arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en el que el cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros), arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno a cinco R⁵;

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros), arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en el que el cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros), arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno a cinco R⁶; o

R² y R³, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros) o un heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en el que el heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros) y heteroarilo(de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno a cinco R⁶;

cuando está presente, R⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquiltio(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -C(=O)N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷ y -C(=O)-OR⁷;

cuando está presente, R⁵ y R⁶, en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquiltio(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -C(=O)N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷ y -C(=O)-OR⁷;

R⁷ y R⁸ en cada caso se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁-C₆); Y se representa mediante un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 o 3.

Los compuestos de la invención incluyen Ejemplos 1-64 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula I son inhibidores de la isoforma PDE4B.

Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar o prevenir enfermedades y/o trastornos del sistema nervioso central (SNC), dolor, traumatismos, cardiológicos, trombóticos, metabólicos, enfermedades o trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, y trastornos asociados a una actividad endotelial mejorada/función de barrera endotelial deteriorada.

La presente invención también se dirige al uso de los compuestos descritos en el presente documento, o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una dolencia susceptible de modulación de la familia de genes PDE4B (es decir, enzimas PDE4B).

5 La presente invención también se dirige a formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen una premezcla de uno o más compuestos de la presente invención y al menos un excipiente formulado en una forma de dosificación farmacéutica. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen comprimidos, cápsulas, supositorios, geles, cremas, pomadas, lociones, soluciones/suspensiones para inyección (por ejemplo, depósito), aerosoles para inhalación y soluciones/suspensiones para ingestión oral.

10 Descripción detallada de la invención

Los encabezados en este documento se utilizan únicamente para acelerar su revisión por el lector. No deben interpretarse como limitantes de la invención o de las reivindicaciones de ninguna manera.

15 Definiciones y ejemplos ilustrativos

Como se usa en la presente solicitud, incluidas las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados definidos más adelante, a menos que se indique específicamente de otra manera. El plural y el singular deben tratarse como intercambiables, en vez de la indicación de número:

20 Como utiliza en el presente documento, La expresión "de n miembros", donde n es un número entero, describe normalmente el número de átomos que forman el anillo en un resto en el que el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piridina es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y tiazol es un ejemplo de un grupo heteroarilo de 5 miembros.

25 En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se desvelan sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo(C₁-C₆)" está destinado específicamente a incluir alquilo C₁ (metilo), alquilo C₂ (etilo), alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆. Para otro ejemplo, el término "un grupo heterocicloalquilo (de 5 a 10 miembros)" está destinado específicamente a
30 incluir cualquier grupo heterocicloalquilo de 5, 6, 7, 8, 9 y 10 miembros.

El término "alquilo(C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

35 La expresión "alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo(C₁-C₆) como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -N(R⁷)C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷ y cicloalquilo(C₃-C₈), en los que cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, un resto alquilo(C₁-C₆) puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno para formar un "haloalquilo(C₁-C₆)". Los ejemplos representativos de un haloalquilo(C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo.

45 El término "alqueno(C₂-C₆)" se refiere un hidrocarburo alifático que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que incluyen grupos de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo alqueno(C₂-C₆), el compuesto puede existir como la forma pura E (entgegen), la
50 forma pura Z (zusammen) o cualquier mezcla de las mismas.

El término "alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido" se refiere a un alqueno(C₂-C₆) como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -N(R⁷)C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷ y cicloalquilo(C₃-C₈), en los que cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido.

60 El término "alquino(C₂-C₆)" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene de dos a seis átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, incluyendo cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

65 El término "alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido" se refiere a un alquino(C₂-C₆) como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -N(R⁷)C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷ y cicloalquilo(C₃-C₈), en los que cada uno de R⁷ y R⁸

es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido.

El término "alcoxi(C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo(C₁-C₆), como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de un alcoxi(C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término "alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi(C₁-C₆), como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -N(R⁷)C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷ y cicloalquilo(C₃-C₈), en los que cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, un alcoxi(C₁-C₆) puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno para formar un "haloalcoxi(C₁-C₆)". Los ejemplos representativos de un haloalcoxi(C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

El término "alquilitio(C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo(C₁-C₆), como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de un alquilitio(C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio y similares.

La expresión "alquilitio(C₁-C₆) opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilitio(C₁-C₆), como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -N(R⁷)C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷ y cicloalquilo(C₃-C₈), en los que cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido.

Como utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo(C₃-C₈)" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido retirando hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada en la que el armazón cíclico tiene de 3 a 8 carbonos. Un "cicloalquilo(C₃-C₆)" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido retirando hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un "cicloalquilo" puede ser un anillo monocíclico, ejemplos del cual incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo, cicloalquilos insaturados no aromáticos tales como, pero sin limitación, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclopentenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Como alternativa, un cicloalquilo puede contener más de un anillo tal como un "bicicloalquilo(C₄-C₈)". El término "bicicloalquilo(C₄-C₈)" se refiere a un sistema de anillo bicíclico que contiene de 4 a 8 átomos de carbono. El bicicloalquilo puede estar condensado, tal como biciclo[1.1.0]butanilo, biciclo[2.1.0]pentanilo, biciclo[2.2.0]hexanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo y biciclo[3.3.0]-octanilo. El término "bicicloalquilo" también incluye sistemas bicicloalquilo puenteados tales como, pero sin limitación, biciclo[2.2.1]heptanilo y biciclo[1.1.1]pentanilo.

El término "cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido" se refiere a un cicloalquilo(C₃-C₈), como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquilitio(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -N(R⁷)C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷ y cicloalquilo(C₃-C₆), en los que cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido.

Un "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los átomos de carbono en el anillo está reemplazado con un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. La expresión "heterocicloalquilo(de 4 a 6 miembros)" significa que el sustituyente heterocicloalquilo contiene un total de 4 a 6 átomos en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo. La expresión "heterocicloalquilo(de 4 a 8 miembros)" significa que el sustituyente heterocicloalquilo contiene un total de 4 a 8 átomos en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo. Un "heterocicloalquilo(de 4 a 10 miembros)" significa que el sustituyente heterocicloalquilo contiene un total de 4 a 10 átomos en el anillo. Un "heterocicloalquilo(de 6 miembros)" significa que el sustituyente heterocicloalquilo contiene un total de 6 átomos en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo. Un "heterocicloalquilo(de 5 miembros)" significa que el sustituyente heterocicloalquilo contiene un total de 5 átomos en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo. Un heterocicloalquilo puede ser un anillo sencillo con hasta 10 miembros totales. Como alternativa, un heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, puede comprender 2 o 3 anillos condensados juntos, en el que al menos uno de estos anillos contiene un heteroátomo como un átomo en el anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). El sustituyente heterocicloalquilo puede estar unido al núcleo de pirazolooxazina de los compuestos de la presente invención mediante un átomo de nitrógeno que tiene la valencia apropiada o mediante cualquier átomo de carbono. El sustituyente heterocicloalquilo también puede estar unido al nitrógeno del resto amida en el núcleo de pirazolooxazina. El resto de heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en un átomo de nitrógeno que tiene la valencia apropiada, o en cualquier átomo de carbono disponible.

También están incluidos en la definición de "heterocicloalquilo", heterocicloalquilos que están condensados a un anillo fenilo o un anillo naftilo o a un anillo heteroarilo tales como, pero sin limitación, un anillo piridinilo o un anillo pirimidinilo.

- 5 Los ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, azetidino, dihidrofurano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidrotiazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobenzimidazolilo, octahidrobenzotiazolilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, tetrahidro-oxazolilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, 10 quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, dihidrobenzodioxinilo, benzodioxolilo, benzoxazinilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolilo, isocromilo, dihidro-1*H*-isoindolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanono, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano y similares. Los ejemplos adicionales de anillos heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,4-oxazepan-1-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, oxazolidinono, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo), y similares.

20 La expresión "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" [por ejemplo, heterocicloalquilo(de 4 a 10 miembros)opcionalmente sustituido] se refiere a un heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno, cuando sea químicamente permisible, están reemplazados con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitrilo, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquiltio(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -N(R⁷)C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷ y cicloalquilo(C₃-C₈), en los que cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido.

30 Un "arilo(C₆-C₁₀)" se refiere a un grupo aromático monocíclico completamente de carbono o policíclico de anillo condensado, que tiene un sistema de electrones pi conjugado que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo o naftilo.

El término "arilo(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido" se refiere a un arilo(C₆-C₁₀), como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitrilo, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquiltio(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -N(R⁷)C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷ y cicloalquilo(C₃-C₈), en los que cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido.

40 Como utiliza en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos heterocíclicos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado con uno o más miembros del anillo heteroátomo (átomos que forman el anillo), cada uno independientemente seleccionado entre oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N) al menos en un anillo. Un anillo "heteroarilo(de 5 a 14 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo en que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados entre grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un anillo "heteroarilo(de 5 a 10 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados entre grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un anillo "heteroarilo que contiene nitrógeno(de 5 a 10 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos uno de los átomos en el anillo es nitrógeno, estando los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en carbono y nitrógeno. Un "heteroarilo(de 5 a 6 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados entre grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un "heteroarilo que contiene nitrógeno(de 5 a 6 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo en el que uno de los heteroátomos en el anillo es un nitrógeno. Un "heteroarilo que contiene nitrógeno(de 6 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene 6 átomos en el anillo en el que uno de los heteroátomos en el anillo es un nitrógeno. Un "heteroarilo que contiene nitrógeno(de 5 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene 5 átomos en el anillo en el que uno de los heteroátomos en el anillo es un nitrógeno. Un heteroarilo puede consistir en un anillo sencillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo; heteroarilos de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furano, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, tiofeno, tiazolilo, isotiazolilo y pirazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros tales como indolilo, indazolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiofuranilo, benzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, furanopiridinilo, purinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, tienopiridinilo, triazolopiridinilo, triazolopirimidinilo (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo) y antranililo; y sustituyentes de anillo condensado de 6/6 miembros tales como

quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, oxocromanilo y 1,4-benzoxazinilo.

Debe entenderse que el heteroarilo puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo o con un grupo heterocicloalquilo, como se define en el presente documento.

5 El sustituyente heteroarilo puede estar unido al núcleo de pirazolooxazina de los compuestos de la presente invención mediante un átomo de nitrógeno que tiene la valencia apropiada o mediante cualquier átomo de carbono del anillo, o al nitrógeno del resto amida en el núcleo de pirazolooxazina. El resto heteroarilo puede estar
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en un átomo de nitrógeno que tiene la valencia apropiada o en cualquier átomo de carbono disponible.

Las expresiones "heteroarilo(de 5 a 14 miembros)opcionalmente sustituido", "heteroarilo(de 5 a 6 miembros)opcionalmente sustituido" y "heteroarilo que contiene nitrógeno(de 5 a 6 miembros)opcionalmente
15 sustituido" se refieren a un heteroarilo(de 5 a 14 miembros), un heteroarilo(de 5 a 6 miembros) y un heteroarilo que contiene nitrógeno(de 5 a 6 miembros), como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados, cuando sea químicamente permisible, por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆)
20 opcionalmente sustituido, alquiltio(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, -N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -N(R⁷)C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁷)(R⁸), -C-C(=C)-N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷ y cicloalquilo(C₃-C₈), en los que cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido. El sustituyente puede estar unido al resto heteroarilo en cualquier átomo de carbono disponible o a un heteroátomo cuando el heteroátomo que tiene la valencia adecuada es nitrógeno.

"halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo.

25 "hidroxilo" o "hidroxilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo -OH.

"ciano", como se usa en el presente documento, significa un grupo -CN, que también puede representarse:



"nitro", como se usa en el presente documento, significa un -NO₂.

35 "oxo", como se usa en el presente documento, significa un resto =O. Cuando un oxo está sustituido en un átomo de carbono, forman juntos un resto carbonilo [-C(=O)-]. Cuando un oxo está sustituido en un átomo de azufre, forman juntos un resto sulfóxido [-S(=O)-]; cuando dos grupos oxo están sustituidos en un átomo de azufre, forman juntos un resto sulfonilo [-S(=O)₂-].

40 "Opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, incluye átomos y restos sin sustituir y sustituidos. Un átomo o resto "sustituido" indica que cualquier hidrógeno en el átomo o resto designado puede reemplazarse con una selección entre el grupo sustituyente indicado (hasta e incluyendo que todos los átomos de hidrógenos en el átomo o resto designado estén reemplazados con una selección entre el grupo sustituyente indicado), con la condición de que la valencia normal del átomo o resto designado no se supere, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo (es decir, -CH₃) está opcionalmente sustituido, entonces hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono pueden estar reemplazados con grupos sustituyentes.

50 Como utiliza en el presente documento, a menos que se especifique, el punto de unión de un sustituyente puede ser desde cualquier posición adecuada del sustituyente. Por ejemplo, piridinil (o piridil) puede ser 2-piridinil (o piridin-2-ilo), 3-piridinil (o piridin-3-ilo) o 4-piridinil (o piridin-4-ilo).

55 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquiera de los átomos que forman el anillo en dicho anillo que sean sustituibles (es decir, enlazados a uno o más átomos de hidrógeno). Por ejemplo, como se ha mostrado anteriormente en la Fórmula I, R⁴ puede estar enlazado a cualquier átomo que forma el anillo del anillo tetrahidropirano que sea sustituible.

60 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad del compuesto que se está administrando que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando.

"Paciente" se refiere a animales de sangre caliente como, por ejemplo, cerdos, vacas, pollos, caballos, cobayas, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés y seres humanos.

"Que trata" o "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa invertir,

aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o dolencia al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o dolencia. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar, tal como se ha definido "tratar" inmediatamente antes. El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

5 "Farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible, química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.

10 "Isoforma" significa cualquiera de varias formas diferentes de la misma proteína.

"Isozima" o "isoenzima" significa una variante estrechamente relacionada de una enzima que difiere en la secuencia de aminoácidos pero cataliza la misma reacción química.

15 "Isómero" significa "estereoisómero" e "isómero geométrico" como se define más adelante.

"Estereoisómero" se refiere a compuestos que poseen uno o más centros quirales, que pueden existir en la configuración R o S. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como racematos y mezclas de los mismos.

20 "Isómeros geométricos" se refiere a compuestos que pueden existir en formas cis, trans, anti, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como en mezclas de los mismos.

Esta memoria descriptiva utiliza los términos "sustituyente", "radical" y "grupo" de forma intercambiable.

25 Si los sustituyentes se describen como "independientemente seleccionados" de un grupo, cada caso de un sustituyente está seleccionado independientemente de cualquier otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico a o diferente del otro u otros sustituyentes.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "Fórmula I" puede ser denominada en lo sucesivo como un o unos "compuesto(s) de la invención". Dichos términos también están definidos para incluir todas las formas del compuesto de la invención, incluyendo hidratos, solvatos, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos y polimorfos del mismo. Por ejemplo, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están enlazados firmemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua estén enlazados débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido del agua/disolvente será dependiente de las condiciones de humedad y secado. En estos casos, la no estequiometría será la norma.

40 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de clatratos u otros complejos. Incluidos en el alcance de la invención se encuentran complejos tales como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que el fármaco y el hospedador estén presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de los compuestos de la invención que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, los cuales pueden estar en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (Agosto de 1975).

Algunos de los compuestos de la invención tienen átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden estar representadas en el presente documento usando una línea continua

50 (—), una cuña sólida (▴) o una cuña punteada (⋯▴⋯). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en un átomo de carbono, están incluidos. El uso tanto de una cuña sólida como de una cuña punteada para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que el estereoisómero mostrado está presente. Cuando está presente en compuestos racémicos, se utilizan cuñas sólidas y punteadas para definir estereoquímica relativa, en lugar de estereoquímica absoluta. Los compuestos racémicos que poseen dicha estereoquímica relativa están marcados con (+/-). A menos que se indique otra cosa, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como estereoisómeros, que incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, atropisómeros y mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diastereoméricos). Los compuestos de la invención pueden mostrar más de un tipo de isomerismo. También están incluidas las sales de adición de ácidos o sales de adición de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

65 Cuando cualquier racemato se cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato real), referido anteriormente, en el que se produce una forma homogénea de cristal

que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, que comprende cada una un solo enantiómero.

5 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse en forma de sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como estabilidad farmacéutica mejorada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto también puede utilizarse como un auxiliar en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

10 Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a, por ejemplo, utilizarse en un contexto *in vitro*), la sal es, preferiblemente, farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto de la presente invención con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para consumo de mamíferos. Las sales farmacéuticamente
15 aceptables son particularmente útiles como productos debido a su mayor solubilidad acuosa relativa al compuesto precursor.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen, cuando es posible, las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como, pero sin limitación,
20 ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, pero sin limitación, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas,
25 carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, tartrato, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, p-
30 hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminoetanosulfonato, ácido algénico, ácido β-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

Asimismo, donde los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales de bases se forman a partir de
40 bases que forman sales no tóxicas, incluyendo aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina (*N*-metilglucamina), olamina, trometamina y cinc.

Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de sales de amina secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina y procaina. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (C_1 - C_6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

50 En una realización, también pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en forma de isómeros geométricos. Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, por tanto, existen como dos o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de los compuestos de la invención, y mezclas de los mismos. Los enantiómeros individuales pueden obtenerse mediante separación quiral o utilizando el enantiómero pertinente en la síntesis.

60 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar, así como solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los propósitos de la presente invención. Los compuestos también pueden existir en uno o más estados cristalinos, es decir, polimorfos, o pueden existir en forma de sólidos amorfos. Todas estas formas están abarcadas por las reivindicaciones.

65 También se describen los llamados "profármacos" del compuesto de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados del

compuesto de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en los compuestos de la invención, que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Los profármacos, por ejemplo, pueden producirse reemplazando funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la presente invención con determinados restos conocidos para los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985). También se describen compuestos de la invención que contienen grupos protectores. Un experto en la materia también apreciará que también pueden prepararse con determinados grupos protectores que son útiles para la purificación o almacenamiento y pueden retirarse antes de la administración a un paciente. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. F. W. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

La presente invención también incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables, que son idénticos a los enumerados en el presente documento, en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, tales como ^2H , ^3H ; carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; cloro, tales como ^{36}Cl ; flúor, tales como ^{18}F ; yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I ; nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N ; oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; fósforo, tales como ^{32}P ; y azufre, tales como ^{35}S . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos (por ejemplo, ensayos). Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{15}F , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , acetona- d_6 o DMSO- d_6 . Los compuestos de la invención, que incluyen compuestos ilustrados en los Ejemplos 1 - 104 descritos más adelante, incluyen versiones marcadas isotópicamente de estos compuestos, tales como, pero sin limitación, los isótopos deuterados y tritidos y todos los otros isótopos discutidos anteriormente.

Compuestos

Los compuestos de Fórmula I, como se ha descrito anteriormente, contienen un núcleo de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina en el que el núcleo está sustituido en la posición 3 con un resto R^1 que está opcionalmente sustituido con uno a tres R^5 ; opcionalmente sustituido en las posiciones 5, 6 y/o 7 con un resto R^4 ; y el nitrógeno del resto amida unido a la posición 2 del núcleo de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina está sustituido con R^2 y R^3 .

En una realización, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente, R^1 es un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. Cuando R^1 es un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido, el cicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En otra realización, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente, R^1 es un heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros) opcionalmente sustituido. Cuando R^1 es un heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros) opcionalmente sustituido, el heterocicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, dihidrofurano, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobenzimidazolilo, octahidrobenzotiazolilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, tetrahidrooxazolilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, dihidrooxazinilo, oxatiazinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, dihidrobenzodioxinilo, benzodioxolilo, benzoxazinilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolilo, isocromanilo, dihidro-1H-isoindolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanonilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo y 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo.

En otra realización, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente, R^1 es un arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o naftilo.

- En otras realizaciones determinadas ([a-z]), cuando R¹ es un arilo(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido, el arilo es fenilo.
- En otra realización, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente, R¹ es un heteroarilo (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido.
- 5 En ciertas realizaciones, R¹ es un heteroarilo (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido.
- En otras determinadas realizaciones, R¹ es un heteroarilo (de 5 a 6 miembros) opcionalmente sustituido.
- 10 En ciertas realizaciones, cuando R¹ es un heteroarilo (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en triazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiofuranilo, benzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, furanopiridinilo, purinilo,
- 15 imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, tienopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, oxocromenilo y 1,4-benzoxazinilo.
- En otras determinadas realizaciones, cuando R¹ es un heteroarilo (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, triazolopiridinilo, pirazolopiridinilo y benzooxazolilo.
- 20 En ciertas realizaciones, cuando R¹ es un heteroarilo (de 5 a 6 miembros) opcionalmente sustituido, el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno (de 5 miembros). Por ejemplo, el heteroarilo que contiene nitrógeno (de 5 miembros) se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo y triazolilo.
- 25 En ciertas realizaciones, cuando R¹ es un heteroarilo (de 5 a 6 miembros) opcionalmente sustituido, el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno (de 6 miembros). Por ejemplo, el heteroarilo que contiene nitrógeno (de 6 miembros) se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo que contiene nitrógeno (de 6 miembros) es piridinilo.
- 30 En cualquiera de las realizaciones anteriores, cuando sea químicamente permisible, R¹ está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁵, y cada R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido.
- 35 En ciertas realizaciones, R⁵ es un halógeno seleccionado entre flúor o cloro.
- En otras determinadas realizaciones, R⁵ es un alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido y el alquilo se selecciona entre metilo, etilo o propilo, y el metilo, etilo y propilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, un alquilo opcionalmente sustituido incluye, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, y similares.
- 40 En otra realización más, R⁵ es un alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido y el alcoxi se selecciona entre metoxi, etoxi o propoxi y el metoxi, etoxi y propoxi están opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, un alcoxi opcionalmente sustituido incluye, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, y similares.
- 45 Debe apreciarse que cualquiera de los subgéneros de R¹ puede combinarse junto con cualquiera de las realizaciones para R², R³ y R⁴ como se describe anteriormente y más adelante en el presente documento.
- 50 En otra realización, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) y heteroarilo (de 5 a 6 miembros), y cuando sea químicamente permisible, el cicloalquilo(C₃-C₆) y el heteroarilo (de 5 a 6 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶.
- 55 En ciertas realizaciones, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente, uno de R² y R³ es hidrógeno y el otro es un alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido.
- En ciertas realizaciones, cuando uno de R² y R³ es un alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, el alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, pentilo y hexilo.
- 60 En ciertas realizaciones, cuando uno de R² y R³ es un alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, el alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo e isopropilo.
- En otra realización, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente; uno de R² y R³ es hidrógeno y el otro es cicloalquilo(C₃-C₆), en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁶.
- 65

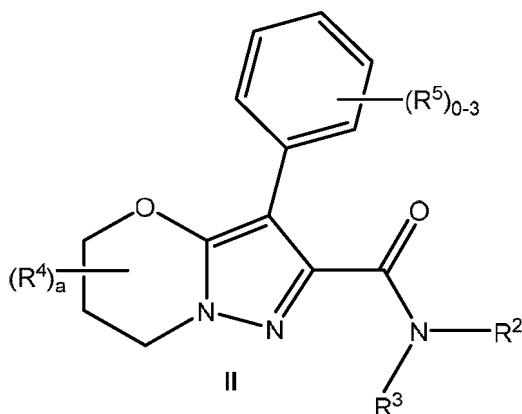
- En ciertas realizaciones, cuando uno de R^2 y R^3 es un cicloalquilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, el cicloalquilo se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo o biciclo[1.1.1]pentilo.
- 5 En ciertas realizaciones, cuando uno de R^2 y R^3 es un cicloalquilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, el cicloalquilo se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.
- En ciertas realizaciones, cuando uno de R^2 y R^3 es un cicloalquilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, el cicloalquilo es ciclopropilo.
- 10 En otra realización, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente; uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es heteroarilo (de 5 a 6 miembros), en el que heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 .
- En ciertas realizaciones, cuando uno de R^2 y R^3 es un heteroarilo (de 5 a 6 miembros) opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona entre triazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.
- 15 En ciertas realizaciones, cuando uno de R^2 y R^3 es un heteroarilo (de 5 a 6 miembros) opcionalmente sustituido, el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno (de 5 a 6 miembros).
- 20 En ciertas realizaciones, cuando uno de R^2 y R^3 es un heteroarilo que contiene nitrógeno (de 5 a 6 miembros) opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona entre triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.
- En ciertas realizaciones, cuando uno de R^2 y R^3 es un heteroarilo que contiene nitrógeno (de 5 a 6 miembros) opcionalmente sustituido, el heteroarilo se selecciona entre triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo.
- 25 En otra realización, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente, R^2 y R^3 , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 .
- 30 En ciertas realizaciones, cuando R^2 y R^3 , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), el heterocicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo y pirrolidinilo.
- 35 En ciertas realizaciones, cuando R^2 y R^3 , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), el heterocicloalquilo es azetidino.
- En cualquiera de las realizaciones anteriores, cuando uno de R^2 y R^3 es un cicloalquilo(C_3-C_8) o heteroarilo (de 5 a 6 miembros) sustituido con uno a tres R^6 , o R^2 y R^3 , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 , R^6 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido y alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido.
- 40 En ciertas realizaciones, cuando R^6 es un halógeno, el halógeno se selecciona entre flúor y cloro.
- 45 En otras determinadas realizaciones, cuando R^6 es un alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, el alquilo se selecciona entre metilo, etilo o propilo, y el metilo, etilo y propilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, un alquilo opcionalmente sustituido incluye, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, y similares.
- 50 En otra realización más, cuando R^6 es un alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, el alcoxi se selecciona entre metoxi, etoxi o propoxi y el metoxi, etoxi y propoxi están opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos de flúor. Por ejemplo, un alcoxi opcionalmente sustituido incluye, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, y similares.
- 55 Debe apreciarse que cualquiera de los subgéneros mencionados anteriormente de R^2 y R^3 puede combinarse junto con cualquiera de las realizaciones como se describe anteriormente y más adelante en el presente documento.
- 60 En otra realización, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente, cada R^4 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, $-SF_5$, nitro, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido y alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido.
- En ciertas realizaciones, cuando R^4 es halógeno, el halógeno se selecciona entre flúor o cloro.
- 65 En otras determinadas realizaciones, cuando R^4 es un alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido y/o un alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, el alquilo(C_1-C_6) y alcoxi(C_1-C_6) son como se han descrito anteriormente en cualquiera de

las realizaciones anteriores.

Debe apreciarse que cualquiera de los subgéneros de R^4 puede combinarse junto con cualquiera de las realizaciones para R^1 , R^2 y R^3 como se ha descrito anteriormente.

5 En otra realización, en la Fórmula I como se ha descrito anteriormente en cualquiera de las realizaciones anteriores, a es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2. En ciertas realizaciones, a es 0. En otras determinadas realizaciones, a es 1. En otras determinadas realizaciones, a es 2.

10 En otras determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula II:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

15 cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido y cicloalquilo(C_3-C_8), en el que el cicloalquilo(C_3-C_8) está opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 ; o

20 R^2 y R^3 , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 ;

cuando está presente, cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido; cuando está presente, R^5 y R^6 , en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido y alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido; y

25 a es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones, en la Fórmula II como se ha descrito anteriormente, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es un alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el alquilo(C_1-C_6) puede seleccionarse entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo e isopropilo.

30 En otras determinadas realizaciones, en la Fórmula II como se ha descrito anteriormente, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 . Por ejemplo, el cicloalquilo(C_3-C_8) puede seleccionarse entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo(C_3-C_8) es ciclopropilo.

35 En ciertas realizaciones, en la Fórmula II como se ha descrito anteriormente, R^2 y R^3 , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 . Por ejemplo, el heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) es azetidinitilo.

40 En otra realización, los compuestos seleccionados de la presente invención pueden ser útiles para tratar un trastorno mediado por PDE4B, que comprende administrar a un mamífero (preferentemente un ser humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención eficaz en la inhibición de la actividad PDE4B; más preferentemente, administrando una cantidad de un compuesto de la invención que tiene una afinidad de unión mejorada por PDE4B mientras que al mismo tiempo posee menos actividad inhibidora hacia PDE4D.

45 En algunas otras realizaciones, Los compuestos seleccionados de la presente invención pueden presentar una afinidad de unión por la isoforma PDE4B.

50 En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen una afinidad de unión mejorada por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D, de modo que los compuestos muestran una afinidad de unión de aproximadamente 2 a aproximadamente 550 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los

compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión de aproximadamente 11 veces a aproximadamente 30 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión de aproximadamente 31 veces a aproximadamente 90 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión de aproximadamente 91 veces a aproximadamente 125 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión de aproximadamente 126 veces a aproximadamente 225 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión de aproximadamente 226 veces a aproximadamente 350 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión de aproximadamente 351 veces a aproximadamente 550 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran al menos aproximadamente una afinidad de unión de 5 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran al menos aproximadamente una afinidad de unión de 10 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran al menos aproximadamente una afinidad de unión de 20 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran al menos aproximadamente una afinidad de unión de 40 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran al menos aproximadamente una afinidad de unión de 50 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran al menos aproximadamente una afinidad de unión de 75 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran al menos aproximadamente una afinidad de unión de 100 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran al menos aproximadamente una afinidad de unión de 200 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran al menos aproximadamente una afinidad de unión de 300 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión de aproximadamente 550 veces por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. Las afinidades de unión de los compuestos de la presente invención para las isoformas PDE4B y PDE4D se muestran en la Tabla 9 de la Sección Experimental a continuación.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la administración de los compuestos de la presente invención a un paciente que los necesita también puede conducir a una disminución de las molestias gastrointestinales, como la emesis, diarrea y náuseas, que actualmente se cree que están asociadas con la administración de compuestos que tienen afinidad de unión por otras isoformas de PDE4, especialmente la isoforma PDE4D, dando como resultado un aumento en el cumplimiento del paciente, así como el resultado general del tratamiento.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son para su uso en el tratamiento del sistema nervioso central (SNC), enfermedades o trastornos neuroinflamatorios, metabólicos, autoinmunitarios e inflamatorios que comprenden administrar al mamífero, en particular, un ser humano, que necesita dicho tratamiento, una cantidad de efecto terapéutico de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar el sistema nervioso central (SNC), enfermedades o trastornos neuroinflamatorios, autoinmunitarios e inflamatorios.

Farmacología

Las fosfodiesterasas (PDE) de la familia PDE4 se caracterizan por la degradación hidrolítica selectiva, de alta afinidad del segundo nucleótido cíclico mensajero, adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (AMPC). Se sabe que se expresan ampliamente los subtipos PDE4A, PDE4B y PDE4D en todo el cerebro, con distribución regional e intracelular para los subtipos PDE4A, PDE4B y PDE4D que son distintos, mientras que el subtipo PDE4C se expresa en niveles más bajos en todo el sistema nervioso central (véanse: Siuciak, J. A. et al., Antipsychotic profile of rolipram: efficacy in rats and reduced sensitivity in mice deficient in the phosphodiesterase-4B (PDE4B) enzyme, *Psychopharmacology* (2007) 192:415-424). La ubicación de los subtipos PDE4 los convierte en un objetivo interesante para explorar nuevos tratamientos para enfermedades y trastornos del sistema nervioso central. Por ejemplo, PDE4B ha sido identificado como un factor de susceptibilidad genética para la esquizofrenia (véanse: Millar, J. K. et al., Disrupted in schizophrenia 1 and phosphodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness, *J. Physiol.* 584 (2007) pp. 401-405).

Se ha demostrado que el rolipram inhibidor de PDE4 es útil para tratar o revertir los déficits de memoria inducidos

por A β mediante la atenuación de la inflamación neuronal y la señalización de AMPc/CREB mediada por apoptosis; Por lo tanto, PDE4 es un objetivo potencial para el tratamiento de los déficits cognitivos asociados a AD. (Véase: Wang, C. et al., The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram reverses A β -induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in rats, *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2012), 15, 749-766).

Los inhibidores de PDE4 también pueden tener efectos antidepresivos al normalizar la cascada de AMPc (Véase: Fujita, M. et al., Downregulation of Brain Phosphodiesterase Type IV Measured with 11C-(R)-Rolipram Positron Emission Tomography in Major Depressive Disorder, *Biological Psychiatry*, 72, 2012, 548-554).

Asimismo, se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 poseen actividad terapéutica con implicaciones para el tratamiento de la esclerosis múltiple (Véase: Sun, X. et al., Rolipram promotes remyelination possibly via MEK-ERK signal pathway in cuprizone-induced demyelination mouse, *Experimental Neurology* 2012; 237:304-311).

En vista de lo anterior, en determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen una amplia gama de aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de dolencia o enfermedades del sistema nervioso central que incluyen trastornos neurológicos, neurodegenerativos y/o psiquiátricos. Los trastornos neurológicos, neurodegenerativos y/o psiquiátricos incluyen, aunque no de forma limitativa, (1) trastornos del estado de ánimo [afectivo]; (2) trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos, incluidos trastornos de ansiedad; (3) trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva en un mamífero, incluido un ser humano; (4) trastornos que comprenden déficits de atención, déficits de la función ejecutiva (déficit de la memoria de trabajo), disfunción del control de impulsos, síntomas extrapiramidales, trastornos basados en un mal funcionamiento de los ganglios basales; (5) trastornos de conducta y emocionales con inicio que generalmente se produce en la infancia y la adolescencia; (6) trastornos del desarrollo psicológico; (7) atrofas sistémicas que afectan principalmente al sistema nervioso central; (8) trastornos extrapiramidales y de movimiento; (9) síndromes conductuales asociados a trastornos fisiológicos y factores físicos; (10) trastornos de la personalidad y el comportamiento del adulto; (11) esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; (12) trastornos mentales y del comportamiento debido al uso de sustancias psicoactivas; (13) disfunción sexual que comprende un impulso sexual excesivo; (14) retraso mental; (15) trastornos factuales, por ejemplo, manía alucinatoria aguda; (16) trastornos episódicos y paroxísticos, epilepsia; (17) narcolepsia; (18) demencia y (19) esclerosis lateral amiotrófica.

Ejemplos de trastornos del estado de ánimo [afectivos] que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, trastorno bipolar, hipomanía (forma maniaca y mixta), trastorno bipolar II; trastornos depresivos como un episodio depresivo único o trastorno depresivo mayor recurrente, depresión crónica, depresión psicótica, trastorno depresivo menor, trastorno depresivo con inicio postparto, trastornos depresivos con síntomas psicóticos; trastornos persistentes del estado de ánimo [afectivos] como la ciclotimia, distimia, eutimia; síndrome premenstrual (PMS) y trastorno disfórico premenstrual.

Ejemplos de trastornos neuróticos relacionados con el estrés y somatomorfos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad social, trastorno general de ansiedad, trastorno de pánico con o sin agorafobia, fobias específicas, fobia social, trastornos de ansiedad crónica; trastorno obsesivo compulsivo; reacción al estrés severo y trastornos de adaptación, tal como el trastorno por estrés posttraumático (TEPT), trastorno por estrés agudo; otros trastornos neuróticos como el síndrome de despersonalización-desrealización.

El término "deficiencia cognitiva" como se usa en el presente documento en "trastornos que comprenden el síntoma de la deficiencia cognitiva" se refiere a un funcionamiento por debajo del normal o un funcionamiento subóptimo en uno o más aspectos cognitivos como la memoria, intelecto, capacidad de aprendizaje y lógica, o atención y función ejecutiva (memoria de trabajo) en un individuo en particular comparado con otros individuos dentro de la misma población de edad general.

Ejemplos de "trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva" que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, déficits cognitivos principalmente pero no exclusivamente relacionados con la amnesia, psicosis (esquizofrenia), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple, demencia senil, demencia de cuerpos de Lewy, ictus, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, enfermedad de VIH (demencia asociada al VIH), traumatismo cerebral y drogodependencia; trastorno cognitivo leve TDAH, síndrome de Asperger y deterioro de la memoria asociados a la edad; deterioro cognitivo o delirio postoperatorio o asociado a terapia de cuidados intensivos.

Ejemplos de trastornos generalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, infancia tardía y adolescencia que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, trastornos hiperkinéticos que incluyen alteraciones de la actividad y la atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de conducta hiperkinética; trastorno por déficit de atención (TDA); trastornos de conducta, incluidos, aunque no de forma limitativa, el trastorno de conducta depresiva; trastornos de tic, incluido el trastorno de tic transitorio, trastorno de tic crónico motor o vocal, trastorno combinado de tics vocales y motores

múltiples (síndrome de Gilles de la Tourette), trastornos de tics inducidos por sustancias; trastornos autistas; enfermedad de Batten, masturbación excesiva, morderse las uñas, rascarse la nariz y chuparse el dedo.

5 Ejemplos de trastornos del desarrollo psicológico que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, trastornos generalizados del desarrollo, incluidos, aunque no de forma limitativa, el síndrome de Asperger y el síndrome de Rett, trastornos autistas, autismo infantil y trastorno hiperactivo asociados a retraso mental y movimientos estereotipados, trastorno específico del desarrollo de la función motora, trastornos específicos del desarrollo de habilidades escolares.

10 Ejemplos de atroñas sistémicas que afectan principalmente al sistema nervioso central que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, atroñas sistémicas por esclerosis múltiple que afectan principalmente a los ganglios basales, incluida la enfermedad de Huntington, y la esclerosis lateral amiotrófica.

15 Ejemplos de trastornos extrapiramidales y de movimiento con mal funcionamiento y/o degeneración de los ganglios basales que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedad de Parkinson; parkinsonismo secundario tal como el parkinsonismo postencefalítico; parkinsonismo comprendido en otros trastornos; enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de cuerpos de Lewy; enfermedades degenerativas de los ganglios basales; otros trastornos extrapiramidales y de movimiento, incluido temblor, temblor esencial y temblor inducido por fármacos, mioclonos, corea y corea inducida por fármacos, tics inducidos por fármacos y tics de origen orgánico, distonía aguda inducida por fármacos, discinesia tardía inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados a espasticidad muscular o debilidad, incluidos temblores; deficiencia mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome de X frágil), discinesia inducida por L-dopa; síndrome de piernas inquietas y síndrome del hombre rígido.

25 Otros ejemplos de trastornos del movimiento con mal funcionamiento y/o degeneración de los ganglios basales que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, distonía que incluye, aunque no de forma limitativa, distonía focal, distonía segmentaria o focal múltiple, distonía de torsión, distonía hemisférica, generalizada y tardía (inducida por psicofármacos). La distonía focal incluye distonía cervical (tortícolis), blefaroespasmo (calambre del párpado), distonía apendicular (calambre en las extremidades, como el calambre del escritor), o distonía mandibular y disfonía espasmódica (calambre de la cuerda vocal); trastornos del movimiento inducidos por neurolépticos, incluidos, aunque no de forma limitativa, el síndrome neuroléptico maligno (SNM), parkinsonismo inducido por neurolépticos, discinesia aguda de inicio temprano o inducida por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor inducido por neurolépticos.

40 Ejemplos de síndromes conductuales asociados a alteraciones fisiológicas y factores físicos de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, trastornos del sueño no orgánicos, incluidos, aunque no de forma limitativa, hipersomnia no orgánica, trastorno no orgánico del horario de sueño-vigilia (trastorno del sueño por ritmo circadiano), insomnio, parasomnia y falta de sueño; trastornos mentales y del comportamiento asociados al puerperio, incluyendo depresión postparto y postparto; trastornos de la conducta alimentaria, incluidos, aunque no de forma limitativa, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por comer de forma copiosa, hiperfagia, obesidad, trastornos compulsivos de la conducta alimentaria y pagofagia.

45 Ejemplos de trastornos de la personalidad y el comportamiento de los adultos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, trastornos de personalidad, incluidos, aunque no de forma limitativa, trastornos de personalidad emocionalmente inestable, límite, obsesivo-compulsivo, anankástico, dependiente y pasivo-agresivo; trastornos de hábitos e impulsos (trastorno de control de impulsos), incluido el trastorno explosivo intermitente, juego patológico, incendio patológico (piromanía), robo patológico (cleptomanía), tricotilomanía; síndrome de Munchausen.

55 Ejemplos de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, esquizofrenia continua o episódica de diferentes tipos (por ejemplo, trastornos paranoides, hebefrénicos, catatónicos, no diferenciados residuales y esquizofreniformes); trastornos esquizotípicos (como límite, latente, prepsicótico, prodrómico, esquizofrenia pseudopsicopática pseudoneurótica y trastorno esquizotípico de la personalidad); trastornos delirantes persistentes; trastornos psicóticos agudos, transitorios y persistentes; trastornos delirantes inducidos; trastornos esquizoafectivos de diferente tipo (por ejemplo, maníaco depresivo o de tipo mixto); psicosis puerperal y otras psicosis no orgánicas no especificadas.

60 Ejemplos de trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de sustancias psicoactivas que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, trastornos mentales y del comportamiento debido al uso de alcohol, opioides, cannabinoides, sedantes o hipnóticos, cocaína; trastornos mentales y del comportamiento debido al uso de otros estimulantes, incluida la cafeína, trastornos mentales y del comportamiento debido a la drogodependencia y abuso (por ejemplo, dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de anfetaminas y metanfetaminas, dependencia de opioides, adicción a la cocaína, dependencia de nicotina y síndrome de abstinencia de drogas y prevención de recaídas), uso de alucinógenos, tabaco (nicotina),

disolventes volátiles y trastornos mentales y del comportamiento debido al uso de drogas múltiples y uso de otras sustancias psicoactivas, incluidos los siguientes síntomas de subtipo: uso nocivo, síndrome de dependencia, estado de abstinencia y estado de abstinencia con delirio.

5 Ejemplos de demencia que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, demencia vascular, demencia debida a la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia de tipo Alzheimer.

10 En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención son para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita.

15 En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención se usan además en el tratamiento del deterioro cognitivo asociados a la esquizofrenia mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita.

20 Además de los trastornos del sistema nervioso central mencionados anteriormente, Existe una extensa bibliografía en la técnica que describe los efectos de los inhibidores de la PDE en diversas respuestas celulares autoinmunitarias e inflamatorias, que además de aumentar el AMPc, incluyen la inhibición de la producción de superóxido, la desgranulación, la quimiotaxia y la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) en eosinófilos, neutrófilos y monocitos. Por tanto, Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. (Véase: Schett, G. et al., Apremilast: A novel PDE4 Inhibitor in the Treatment of Autoimmune and Inflammatory Diseases, Ther. Adv. Musculoskeletal Dis. 2010; 2(5):271-278). Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de úlceras orales asociadas con la enfermedad de Behçet. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento del dolor asociados a la artritis (véanse: Hess, A. et al., Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system, PNAS, vol. 108, n.º 9, 3731-3736 (2011) o para el tratamiento de la psoriasis o la artritis psoriásica (Véase: Schafer, P., Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis, Biochem. Pharmacol. (2012), 15:83(12):1583-90). En consecuencia, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de la espondilitis anquilosante [véase: Patan, E. et al., Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis, Ann. Rheum. Dis. (14 de septiembre de 2102)]. Otras dolencias tratables mediante la administración de los compuestos de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias tales como, aunque no de forma limitativa, asma, broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, bronquiectasia, pequeña obstrucción de las vías aéreas, enfisema, enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), EPOC, neumoconiosis, rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne o sinusitis, y lesión pulmonar aguda (ALI).

40 En otra realización más, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar la artritis reumatoide, gota y fiebre, edema y dolor asociados a inflamación, trastornos relacionados con eosinófilos, dermatitis o eccema, urticaria, conjuntivitis, uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, septicemia, choque séptico, lesión hepática, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, enfermedad de pérdida ósea e infección.

45 En otra realización más, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer de cerebro (por ejemplo, meduloblastoma) (véase: Schmidt, A. L., BDNF and PDE4, but not GRPR, Regulate Viability of Human Medulloblastoma Cells, J. Mol. Neuroscience (2010) 40:303-310). Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar el melanoma (véase: Marquette, A. et al., ERK and PDE4 cooperate to induce RAF isoform switching in melanoma, Nature Structural & Molecular Biology, vol. 18, n.º 5, 584-91, 2011). En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar la leucemia, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica, (Véase: Kim, D. H. et al., Type 4 Cyclic Adenosine Monophosphate Phosphodiesterase as a Therapeutic Target in Chronic Lymphocytic Leukemia, Blood Journal of The American Society of Hematology, 1 de octubre de 1998, vol. 92, n.º 7, 2484-2494). En otras realizaciones, los compuestos pueden ser útiles para tratar tumores cerebrales u oftalmológicos.

55 En algunas otras realizaciones, Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar la diabetes o enfermedades asociadas con la diabetes (véase: Vollert, S. et al., The glucose-lowering effects of the PDE4 inhibitors roflumilast and roflumilast-N-oxide in db/db mice, Diabetologia (2012) 55:2779-2788. Wouters, E. F. M. et al., Effect of the Phosphodiesterase 4 Inhibitor Roflumilast on Glucose Metabolism in Patients with Treatment-Naive, Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012, 97, 1720-1725). Otros ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, degeneración macular diabética, neuropatía diabética, obesidad, diabetes tipo 2 (diabetes no insulino dependiente), síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, incontinencia urinaria (por ejemplo, hiperactividad de la vejiga), edema macular diabético, nefropatía y riesgos para la salud relacionados, síntomas o trastornos. Como tales, los compuestos también se pueden usar para reducir la grasa corporal o el peso corporal de un individuo con sobrepeso u obesidad.

65

5 En algunas otras realizaciones, Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos asociados a una actividad endotelial potenciada, función de barrera endotelial deteriorada y/o neoangiogénesis mejorada, tal como choque séptico; angioedema, edema periférico, hidrocefalia comunicante o no comunicante, edema vascular, edema cerebral; patología de natriuria reducida; enfermedades inflamatorias, incluyendo asma, rinitis, artritis y enfermedades reumatoides y enfermedades autoinmunitarias; insuficiencia renal o hepática aguda, disfunción hepática; psoriasis, Enfermedad del intestino irritable (EII), Enfermedad de Crohn y neoplasia benigna/maligna.

10 En algunas otras realizaciones, Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades de la médula espinal y/o del sistema nervioso periférico, incluyendo lesión de la médula espinal, edema de la médula espinal, tumor de la médula espinal, malformaciones vasculares o anomalías de la médula espinal, siringomielia e hidromielia.

15 En algunas otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son además útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos asociados a trombosis, embolia o trastornos isquémicos que incluyen, aunque no de forma limitativa, infarto de tejido inducido por trombosis en enfermedad coronaria, en la enfermedad cerebrovascular (incluida la arteriosclerosis cerebral, angiopatía amiloidea cerebral, hemorragia cerebral hereditaria e hipoxia-isquemia cerebral) y/o en enfermedad vascular periférica; angina estable e inestable, ataques isquémicos transitorios, ictus, aterosclerosis, infarto de miocardio, infarto cerebral, lesión por reperfusión (cerebral/cardíaca),
20 lesión cerebral traumática, subdural, hemorragia epidural o subaracnoidea, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, insuficiencia placentaria, trombosis después de procedimientos quirúrgicos, como derivación cardiopulmonar, angioplastia, colocación de prótesis endovascular y sustitución de válvula cardíaca.

25 En algunas otras realizaciones, Los compuestos descritos en el presente documento son además útiles para tratar dolencias y trastornos de dolor. Ejemplos de tales dolencias y trastornos de dolor incluyen, aunque no de forma limitativa, dolor inflamatorio, hiperalgesia, hiperalgesia inflamatoria, migraña, dolor por cáncer, dolor por artrosis, dolor posquirúrgico, dolor no inflamatorio, dolor neuropático, subcategorías de dolor neuropático, incluidos los síndromes de dolor neuropático periférico, neuropatía inducida por quimioterapia, síndrome de dolor regional complejo, Neuropatía sensorial del VIH, neuropatía secundaria a infiltración tumoral, dolor de neuropatía diabética,
30 dolor del miembro fantasma, neuralgia posherpética, dolor posmastectomía, neuralgia del trigémino, síndromes de dolor neuropático central, dolor central posterior a accidente cerebrovascular, dolor de esclerosis múltiple, dolor por enfermedad de Parkinson y dolor por lesión de la médula espinal.

35 En algunas otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son además útiles para tratar heridas (o promover la curación de heridas), quemaduras, cicatrices y dolencias relacionadas.

40 En algunas otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son además útiles para tratar trastornos de daño neuronal (incluyendo daño ocular, retinopatía que incluye edema macular diabético o degeneración macular del ojo, tinnitus, discapacidad auditiva y pérdida, y edema cerebral).

45 En algunas otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son además útiles para tratar el rechazo de trasplantes, rechazo de aloinjertos, insuficiencia renal y hepática, y síndrome de piernas inquietas.

45 Formulaciones

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, para que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal, o se pueda emplear la administración bucal o sublingual, por la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

50 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidas microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

55 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden formularse de modo que la administración tópica a la piel o mucosa (es decir, por vía dérmica o transdérmica) conduzca a la absorción sistémica del compuesto. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden formularse de modo que la administración intranasal o por inhalación conduzca a la absorción sistémica del compuesto. En otra realización, los compuestos de la invención pueden formularse de modo que la administración por vía rectal o vaginal conduzca a la absorción sistémica del compuesto.

65 El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en varios factores, incluido el tipo, edad, peso, el sexo y la dolencia médica del paciente; la gravedad de la dolencia; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por

kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las dolencias indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis únicas o divididas) es normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosis es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones en dosis unitarias pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, La administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (normalmente no más de 4 veces). Por lo general, se pueden usar dosis múltiples por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente. Un medicamento contiene normalmente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, o en otra realización, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, e incluyen mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y pueden estar en cualquier fase de desarrollo.

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las dolencias mencionadas aquí.

Para el tratamiento de las dolencias mencionadas anteriormente, los compuestos de la invención pueden administrarse como compuestos per se. Alternativamente, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto original.

En otra realización, La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y puede formularse con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05 % a 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención se puede acoplar con polímeros adecuados como transportadores de fármacos dirigibles. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier ruta adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones activas, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral o tópica (por ejemplo, intranasal u oftálmica).

La administración oral de una forma de dosis sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades discretas, tal como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas para chupar o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede estar en forma de polvo o gránulos. En otra realización, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas farmacéuticas sólidas, los compuestos de la presente invención se combinan de forma ordinaria con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes o pueden prepararse con revestimientos entéricos.

En otra realización, la administración oral puede estar en forma de dosis líquida. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes), y/o perfumantes.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Preparaciones inyectables (es decir, suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión adecuados, agentes humectantes y/o de suspensión, e incluyen formulaciones de depósito.

En otra realización, La presente invención comprende una forma de dosis tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, la administración transdérmica, tal como a través de parches transdérmicos o dispositivos de

iontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizaciones, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Cuando se administran los compuestos de la presente invención por medio de un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo usando un parche tanto de tipo depósito como de tipo membrana porosa o de diversas matrices sólidas. Formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para empolvado, aderezos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999).

Formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas oculares en las que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un transportador adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o auricular puede estar en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en una solución salina estéril isotónica, con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auricular incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, de silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran convenientemente en forma de una solución o suspensión que se libera de un recipiente de pulverización de tipo bomba que es estrujado o bombeado por el paciente, o como una presentación de pulverización en aerosol que se libera de un recipiente presurizado o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran normalmente en forma de un polvo seco (tanto solo; como en una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como una partícula de componente mixta, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como un aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis rectal. Dicha forma de dosis rectal puede estar en forma de, por ejemplo, Un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar varias alternativas según corresponda.

También se pueden usar otros materiales transportadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como una formulación y procedimientos de administración eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones y procedimientos de administración eficaces se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. Las formulaciones de fármacos se analizan en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar, en solitario o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento o prevención de diversas dolencias o patologías. Los compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente (en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas diferentes) o secuencialmente. Un agente terapéutico ilustrativo puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor metabotrópico de glutamato.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran en un tiempo suficientemente cercano como para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos se pueden administrar de forma simultánea, concurrente o secuencial. Adicionalmente, La administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto en el tiempo pero en diferentes sitios anatómicos o usando diferentes rutas de administración.

Las frases "administración concurrente" "coadministración", "administración simultánea", y "administrado simultáneamente" significan que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibidor de PDE4 de la presente invención y uno o más principios farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de principios activos, entonces, se pueden administrar secuencial o simultáneamente, en formas farmacéuticas independientes o combinados en una única forma farmacéutica. En consecuencia, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo principio farmacéuticamente activo; y (c) un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se pueden seleccionar varios principios farmacéuticamente activos para su uso junto con los compuestos de la presente invención, dependiendo de la enfermedad, trastorno o dolencia a tratar. Los principios farmacéuticamente activos que se pueden usar junto con las composiciones de la presente invención incluyen, aunque de forma no limitativa:

(i) inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el clorhidrato de donepezilo (ARICEPT, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIO), sulfato de fisostigmina (ESERINE), metrifonato, neostigmina, ganstigmina, piridostigmina (MESTINON), ambenonio (MYTELASE), demarcario, Debio 9902 (también conocido como ZT-1; Debiopharm), rivastigmina (EXELON), ladostigil, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZADYNE, RIMINYL, NIVALIN), tacrina (COGNEX), tolserina, maleato de velnacrina, memoquin, huperzina A (HUP-A; NeuroHitech), fenerina, edrofonio (ENLON, TENSILON) e INM-176;

(ii) amiloide- β (o sus fragmentos), como $A\beta_{1-15}$ conjugado con epítipo pan HLA DR-vinculante (PADRE), ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, Affitope AD-01, CAD106 y V-950;

(iii) anticuerpos contra el amiloide β (o sus fragmentos), como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, Ig intravenosa (GAMMAGARD), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091, y los descritos en las Publicaciones de Patentes Internacionales números WO04/032868, los documentos WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las publicaciones de patente de Estados Unidos números US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las Publicaciones de Patente Europea números EP0994728 y 1257584, y en la patente de Estados Unidos n.º 5.750.349;

(iv) agentes reductores o inhibidores de amiloide (incluidos los que reducen la producción, acumulación y fibrilación de amiloide) como dimebon, davunetida, eprodisato, leuprolida, SK-PC-B70M, celecoxib, lovastatina, anapsos, oxiracetam, pramiracetam, vareniclina, nicergolina, colostrina, bisnorcimserina (también conocido como BNC), NIC5-15 (Humanetica), E-2012 (Eisai), pioglitazona, clioquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID, FROBEN) y su enantiómero R, tarenflurbil (FLURIZAN), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON), ibuprofeno (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato sódico (MECLOMEN), indometacina (Indocin), diclofenaco sódico (VOLTAREN), diclofenaco potásico, sulindaco (Clinoril), sulfuro de sulindaco, diflunisal (Dolobid), naproxeno (NAPROSYN), naproxeno sódico (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), enzima que degrada la insulina (también conocida como insulicina), el extracto de ginkgo biloba EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), tramiprosato (CEREBRIL, ALZHEMED), eprodisato (FIBRILLEX, KIACTA), compuesto W [ácido 3,5-bis (4-nitrofenoxi) benzoico], NGX-96992, neprilisina (también conocida como endopeptidasa neutra (NEP)), esciloinositol (también conocido como escilitol), atorvastatina (Lipitor), simvastatina (Zocor), KLVFF- (EEX) 3, SKF-74652, mesilato de ibutamoreno, Inhibidores de BACE como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 y TTP-854; moduladores de gamma secretasa tales como ELND-007; e inhibidores de RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y los descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 7.285.293, incluyendo PTI-777;

(v) agonistas del receptor alfa-adrenérgico, como la guanfacina (INTUNIV, TENEX), clonidina (CATAPRES), metaraminol (ARAMINE), metildopa (ALDOMET), DOPAMET, NOVOMEDOPA), tizanidina (ZANAFLEX), fenilefrina (también conocida como neosinefrina), metoxamina, cirazolina, guanfacina (INTUNIV), lofedidina, xilazina, modafinilo (PROVIGIL), adrafinilo y armodafinilo (NUVIGIL);

(vi) agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (betabloqueantes), como carteolol, esmolol (BREVIBLOC), labetalol (NORMODYNE, TRANDATE), oxprenolol (LARACOR, TRASACOR), pindolol (VISKEN), propranolol (INDERAL), Sotalol (BETAPACE), SOTALAX, SOTACOR), timolol (BLOCADREN, TIMOPTIC), acebutolol (SECTRAL, PRENT), Nadolol (CORCARD), tartrato de metoprolol (LOPRESSOR), succinato de metoprolol (TOPROL-XL), Atenolol (TENORMIN), butoxamina y SR 59230A (Sanofi);

(vii) anticolinérgicos, como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benzotropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicloflorina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENTE, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL) y glicopirrolato (ROBINUL);

(viii) anticonvulsivos, tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL), oxcarbazepina (TRILEPTAL), fenitoína sódica (PHENYTEK), fosfenitoína (CEREBYX, PRODILANTINA), divalproex sódico (DEPAKOTE), gabapentina (NEURONTIN), pregabalina (LYRICA), topiramato (TOPAMAX), ácido valproico (DEPAKENE), valproato de sodio (DEPACON), 1-bencil-5-bromouracilo, progabida, beclamida, zonisamida (TRERIEF,

- EXCEGRAN), CP-465022, retigabina, talampanel y primidona (MISOLINE);
- (ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo), aripiprazol (ABILIFICAR), clorpromazina (THORAZINE), haloperidol (HALDOL), iloperidona (FANAPTA), decanoato de flupentixol (DEPIXOL, FLUANXOL), reserpina (SERPLAN), pimozida (ORAP), decanoato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, proclorperazina (COMPRO), asenapina (SAPHRIS), loxapina (LOXITANE), molindona (MOBAN), perfenazina, tiordazina, tiotixina, trifluoperazina (STELAZINE), ramelteon, clozapina (CLOZARIL), norclozapina (ACP-104), risperidona (RISPERDAL), paliperidona (INVEGA), melperona, olanzapina (ZYPREXA), quetiapina (SEROQUEL), talnetant, amisulprida, ziprasidona (GEODON) blonanserina (LONASEN) y ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals);
- (x) bloqueadores de los canales de calcio como la lomerizina, ziconotida, nilvadipina (ESCOR, NIVADIL), diperdipina, amlodipina (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), felodipina (PLENDIL), nicardipina (CARDENO), nifedipina (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 y su compuesto principal nimodipina (NIMOTOP), nisoldipina (SULAR), nitrendipina, lacidipina (LACIPIL, MOTENS), lercanidipina (ZANIDIP), lifarizina, diltiazem (CARDIZEM), verapamilo (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (AstraZeneca) y enecadina;
- (xi) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT), como nitecapona, tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN), y tropolona;
- (xii) estimulantes del sistema nervioso central, como la atomoxetina, reboxetina, yohimbina, cafeína, fenmetrazina, fendimetrazina, pemolina, fencamfamina (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), fenetilina (CAPTAGON), pipradol (MERETRAN), deanol (también conocido como dimetilaminoetanol), metilfenidato (DAYTRANA), clorhidrato de metilfenidato (RITALIN), dexmetilfenidato (FOCALIN), anfetamina (sola o en combinación con otros estimulantes del SNC, por ejemplo, ADDERALL (aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextroanfetamina y sulfato de dextroanfetamina)), sulfato de dextroanfetamina (DEXEDRINE, DEXTROSTAT), metanfetamina (DESOXYN), lisdexamfetamina (VYVANSE) y benzfetamina (DIDREX);
- (xiii) corticosteroides, como prednisona (ESTERAPRADA, DELTASONA), prednisolona (PRELONE), acetato de prednisolona (OMNIPRED, PRED LEVE, PRED FORTE), fosfato de prednisolona sódica (ODT ORAPRED), metilprednisolona (MEDROL); acetato de metilprednisolona (DEPO-MEDROL) y succinato de metilprednisolona sódica (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);
- (xiv) agonistas del receptor de la dopamina, como la apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), espergolida de tergurida (PERMAX), piribedil (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), cariprazina, pardoprunox y sarizotan;
- (xv) antagonistas del receptor de dopamina, como la clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, risperidona, tiordazina, tiotixeno, trifluoperazina, tetrabenazina (Nitoman, Xenazina, 7-hidroxi amoxapina, droperidol (INAPSINE, DRIDOL, DROPLETAN), domperidona (MOTILIO), L-741742, L-745870, racloprida, SB-277011A, SCH-23390, ecopipam, SKF-83566 y metoclopramida (REGLAN);
- (xvi) inhibidores de la recaptación de la dopamina como el bupropión, safinamida, maleato de nomifensina (MERITAL), vanoxerina (también conocida como GBR-12909) y su éster de decanoato DBL-583, y amineptina;
- (xvii) agonistas del receptor del ácido gamma-amino-butírico (GABA), como el baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO), ciclofeno, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida (GABRENE) y clometiazol;
- (xviii) antagonistas de la histamina 3 (H3) tales como ciproxifano, tiprolisant, S-38093, irdabisant, pitolisant, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, *trans-N*-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-ciclobutanocarboxamida (PF-3654746 y los divulgados en las publicaciones de patentes de Estados Unidos números US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175 y US2008-0176925; Publicaciones de patentes internacionales números WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431 y WO2007/088462; y la patente de Estados Unidos n.º 7.115.600);
- (xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (también conocido como copolímero-1; COPAXONE), MBP-8298 (péptido proteico básico de mielina sintética), fumarato de dimetilo, fingolimod (también conocido como FTY720), roquinimex (LINOMIDE), laquinimod (también conocido como ABR-215062 y SAIK-MS), ABT-874 (anticuerpo humano dirigido contra IL-12; Abbott), rituximab (Rituxan), alemtuzumab (CAMPATH), daclizumab (ZENAPAX) y natalizumab (TYSABRI);
- (xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX), mitoxantrona (NOVANTRONE), micofenolato de mofetilo (CELLCEPT), micofenolato de sodio (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURI-NETHOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucilo (LEUKERAN), cladribina (LEUSTATINA, MYLINAX), alfa-fetoproteína, etanercept (ENBREL) y 4-(benciloxi)-5-[(5-undecil-2*H*-pirrol-2-ilideno)metil]-1*H*1'*H*-2,2'-bipirrol (también conocido como PNU-156804);
- (xxi) interferones, incluido interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);
- (xxii) levodopa (o su éster de metilo o de etilo), sola o combinada con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina, o m-hidroxibencilhidrazina);
- (xxiii) antagonistas de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodil, ketamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxan, dextrometorfano, dextroanfano, traxoprodil, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), LY-233536 y LY-235959 (ambos de

Lilly), metadona, (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (también conocida como MK-801), EAB-318 (Wyeth), ibogaína, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESOTAT), gavestinel y remacimida;

(xxiv) inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (l-deprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), bexofatona, safinamida, isocarboxazida (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID), y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);

(xxv) agonistas del receptor muscarínico (particularmente subtipo M1), como cevimelina, levetiracetam, cloruro de betanecol (DUVOID, URECHOLINA), itamelina, pilocarpina (SALAGEN), NGX267, arecolina, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), yoduro de furtretonio (FURAMON, FURANOL), bencenosulfonato de furtretonio, *p*-toluenosulfonato de furtretonio, McN-A-343, oxotremorina, sabcomelina, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals) y carbacol (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);

(xxvi) fármacos neuroprotectores como bosutinib, condoliase, airmoclomol, lamotrigina, perampnel, aniracetam, minaprima, riluzol, *N*-hidroxi-1,2,4,9-tetrahidro-3*H*-carbazol-3-imina, desmoteplasa, anatibant, astaxantina, neuropéptido NAP (por ejemplo, AL-108 y AL-208; ambos de Allon Therapeutics), neurostrol, perampnel, isproniclina, bis (4-β-D-glucopiranosiloxibencil) -2-β-D-glucopiranosil-2-isobutiltartrato (también conocido como dactilclorina B o DHB), formobactina, xaliproden (XAPRILA), lactacistina, clorhidrato de dimebolina (DIMEBON), disufenton (CEROVIVE), ácido arúndico (ONO-2506, PROGLIA, CERECTO), citicolina (también conocida como citidina 5'-difosfocolina), edaravona (RADICUT), AEOL-10113 y AEOL-10150 (ambos de Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (también conocido como SA-450 y Msc-1), factor estimulador de colonias de granulocitos (también conocido como AX-200), BAY-38-7271 (también conocido como KN-387271); Bayer AG), ancrod (VIPRINEX, ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17-β-hidroxiapiandrosterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (también conocido como oligotropina), piridoxal 5'-fosfato (también conocido como MC-1), microplasma, S-18986, piclozotan, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamilglicil-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (National Institutes of Health), estilbazulenil nitrona, SUN-N8075 (Daichi Suntary Biomedical Research) y zonampnel;

(xxvii) agonistas del receptor nicotínico, como epibatidina, bupropión, CP-601927, vareniclina, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (también conocido como MEM3454); Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (también conocido como MEM63908); Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 y TC-5619 (ambos Targacept) y RJR-2403;

(xxviii) inhibidores de la recaptación de la norepinefrina (noradrenalina), como atomoxetina (STRATTERA), doxepina (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), nortriptilina (AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), amoxapina (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), reboxetina (EDRONAX, VESTRA), viloxazina (VIVALAN), maprotilina (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), bupropión (WELLBUTRIN) y radaxafina;

(xxix) inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), incluyendo, aunque no de forma limitativa, (a) inhibidores de PDE1 (por ejemplo, vinpocetina (CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) y los descritos en la patente de Estados Unidos n.º 6.235.742, (b) inhibidores de PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA), BAY 60-7550, y los descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 6.174.884), (c) inhibidores de PDE3 (por ejemplo, anagrelida, cilostazol, milrinona, olprinona, parogrelil y pimobendan), (d) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, apremilast, ibudilastroflumilast, rolipram, Ro 20-1724, ibudilast (KETAS), piclamilast (también conocido como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), roflumilast, tofomilast, oglemilast (también conocido como GRC 3886), tetomilast (también conocido como OPC-6535), lirimifast, teofilina (UNIPHYL, THEOLAIR), arofilina (también conocida como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818, o mesembrina), y (e) inhibidores de PDE5 (p. ejemplo, Sildenafil (VIAGRA, REVATIO), tadalafil (CIALIS), vardenafilo (LEVITRA, VIVANZA), udenafilo, avanafilo, dipiridamol (PERSANTINA), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, yodenafilo, mirodenafilo, DA-8159, y los descritos en las solicitudes de patente internacional WO2002/020521, WO2005/049616, WO2006/120552, WO2006/126081, WO2006/126082, WO2006/126083 y WO2007/122466, (f) inhibidores de PDE7; (g) inhibidores de PDE8; (h) inhibidores de PDE9 (por ejemplo, BAY 73-6691 (Bayer AG) y los descritos en las publicaciones de patente de Estados Unidos números US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035 y USSN 12/118.062 (presentada el 9 de mayo de 2008)), (i) inhibidores de PDE10 tales como 2-((4-[1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenoxi)metil)quinolin-3 (4*H*)-ona y SCH-1518291; y (j) inhibidores de PDE11;

(xxx) quinolinas, como la quinina (incluido su clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, sales de bisulfato y gluconato), cloroquina, sontoquina, hidroxicloroquina (Plaquenil), mefloquina (LARIAM) y amodiaquina (CAMOQUINA, FLAVOQUINA);

(xxxi) inhibidores de la β-secretasa, tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, LY-2886721, E-2609, HPP-854, (+) - tartrato de fenserina (POSIPHEN), LSN-2434074 (también conocido como LY-2434074), KMI-574, SCH-745966, Ac-rER (N²-acetil-D-arginil-L-arginina), loxistatina (también conocida como E64d) y CA074Me;

(xxxii) inhibidores y moduladores de la γ-secretasa, como BMS-708163 (Avagacest), documento WO20060430064 (Merck), DSP8658 (Dainippon), ITI-009, documento L-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-cloro-*N*-[(2*S*)-3-etil-1-hidroxipentan-2-il] bencenosulfonamida;

(xxxiii) antagonistas de los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}), como la espiperona, /evo-pindolol, BMY 7378, NAD-299, S-(-)-UH-301, NAN 190, lecozotan;

- (xxxiv) agonistas de los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT_{2c}), tales como vabicaserina y ziconapina;
- (xxxv) agonistas de los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄), como PRX-03140 (Epix);
- 5 (xxxvi) antagonistas de los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆), tales como A-964324, AVI-101, AVN-211, mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), metiopetina (también conocida como metitepina), ritanserina, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (también conocido como SGS518); Lilly, MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S) y PRX-07034 (Epix);
- 10 (xxxvii) inhibidores de la recaptación de la serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina, vilazodona, cariprazina, tronco neural y tesofensina;
- 15 (xxxviii) factores tróficos, tales como el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neublastina, meteorina, y factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Fitopharm) y AIT-082 (NEOTROFIN);
- 20 (xxxix) inhibidores del transportador de glicina-1 como paliflutina, ORG-25935, JNJ-17305600 y ORG-26041;
- (xl) moduladores del receptor de glutamato de tipo AMPA tales como perampanel, mibampator, selurampanel, GSK-729327, *N*-{(3S, 4S)-4-[4-(5-cianotiofen-2-il) fenoxil] tetrahydrofurano-3-il} propano-2-sulfonamida, y similares.
- 25 (xli) Inhibidores de la quinasa Janus (JAK) tales como, aunque no de forma limitativa, tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib, CYT387, GLPG0634, lestaurtinib, pacritinib y TG101348.
- (xlii) Inhibidores de la quinasa 4 asociados al receptor de la interleuquina-1 (IRAK4) tales como, aunque no de forma limitativa, PF-06650833.
- 30 En este documento también se describen kits que son adecuados para su uso en los tratamientos descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los tratamientos descritos en el presente documento.
- 35 El kit descrito en el presente documento puede comprender uno o más compuestos de la invención.
- Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, puede prepararse mediante varios métodos que se conocen análogamente en la técnica. El esquema de reacción descrito a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son
- 40 conocidas por los expertos en la técnica, ilustran un método para preparar los compuestos. Otros, incluidas sus modificaciones, resultarán fácilmente evidentes para el experto en la materia.
- Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos rutinarios conocidos en la técnica (tales como aquellos métodos desvelados en libros de referencia
- 45 convencionales, tales como el COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-XII (publicado Wiley-Interscience)). Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.
- Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos
- 50 protectores convencionales, tales como los desvelados en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 2006.
- 55 Los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros y radioisótopos, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción discutidos más adelante en el presente documento. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes en los Esquemas se definen de la manera anterior. El aislamiento y purificación de los productos se logra por procedimientos convencionales, que son conocidos para un químico con experiencia ordinaria.
- 60 Un experto en la materia reconocerá que en algunos casos, los compuestos en el Esquema 1 se generarán como una mezcla de diastereómeros y/o enantiómeros; estos pueden separarse en diversas etapas del Esquema sintético usando técnicas convencionales o una combinación de dichas técnicas, tales como, pero sin limitación, cristalización, cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa y cromatografía quiral, para proporcionar
- 65 los enantiómeros individuales de la invención.

Un experto en la materia entenderá que diversos símbolos, superíndices y subíndices usados en el Esquema, métodos y ejemplos se usan por conveniencia de representación y/o para reflejar el orden en el que se introducen en el Esquema, y no presenten corresponder necesariamente a los símbolos, superíndices o subíndices en las reivindicaciones adjuntas. El Esquema es representativo de métodos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. No tienen por qué limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

El Esquema 1 posterior ilustra una ruta sintética para la preparación de compuestos de **Formula I**, como se ha representado anteriormente, en la que el hidroxipirazol de partida **AA**, cuya síntesis se ha descrito previamente (documento WO 2003/035644 y Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1983, 31(4), 1228-1234), se alquila con la cadena de tres carbonos adecuadamente sustituida **BB** con grupos salientes (LG) que facilitan una reacción de S_N2 , tales como cloro, bromo y yodo, y metanosulfonato, bencenosulfonato y p-clorobencenosulfonato. Esta bisalquilación se completa combinando **AA** con **BB** en un disolvente apropiado, en presencia de una base para dar los compuestos de pirazolo-oxazina **CC**, cuya síntesis, en la que $R^4 = H$, se ha descrito previamente (Journal of Medicinal Chemistry 2006, 49(15), 4623; documentos WO 2003/093279, US 2004/0132708 y WO 2006/130588). Durante la etapa de bis-alquilación, el sustituyente (R^4)_a de **BB** debe representarse por el mismo resto que se desee en el producto final, la **Fórmula I** o una variación protegida del mismo.

En la etapa siguiente, el compuesto de pirazolo-oxazina **CC** se halogena por tratamiento con reactivos de halogenación electrófilos, tales como *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-yodosuccinimida (NIS), bromo o yodo, en un disolvente adecuadamente inerte para dar el compuesto de halo-pirazolo-oxazina **DD** (véanse los ejemplos del documento WO 2011092187; Chemische Berichte 1976, 109(1), 261-7; Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55(17), 7636-7649).

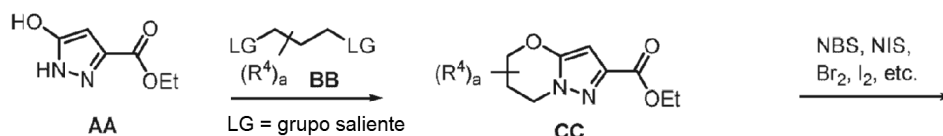
En una etapa adicional, la transformación de la halo-pirazolo-oxazina **DD** en compuestos de **Fórmula I** sucede a través de una de dos secuencias de reacción diferentes.

Una secuencia de reacción parte de una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki-Miyaura (Chemical Society Reviews 2014, 43, 412-443; Accounts of Chemical Research 2013, 46, 2626-2634) en la que **DD** se trata con un boronato adecuado (por ejemplo, alquilo, arilo o heteroarilo, etc...) en presencia de una base, un catalizador de metal de transición [potencialmente bis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio (II) o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)] y un ligando quelante de metal (generalmente basado en fosfina), en un disolvente adecuado para instalar el resto R^1 adecuado, para proporcionar un éster sustituido de R^1 **EE**. Durante esta etapa, el sustituyente R^1 del boronato de alquilo, arilo o heteroarilo debe representarse por el mismo resto que se desee en el producto final, la **Fórmula I** o una variación protegida del mismo.

Después, el éster **EE** se convierte en la **Fórmula I** deseada por tratamiento del éster **EE** con la amina adecuada en presencia de calor y un ácido de Lewis, tal como metóxido de magnesio o cloruro cálcico. Como alternativa, la transformación de **EE** en la **Fórmula I** se realiza en un proceso de dos etapas, en el que el éster se hidroliza para dar un ácido por tratamiento con agua básica o ácida en un codisolvente adecuado. Después, el ácido resultante se convierte en la **Fórmula I** por tratamiento con la amina adecuada en presencia de un reactivo de acoplamiento/deshidratación de amina, tal como 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифosfinano (T3P), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), etc., a temperaturas que varían de -20 °C a 100 °C. Durante cualquiera de estas etapas, los sustituyentes R^2 y R^3 de la amina deben representarse independientemente por el mismo resto que se desee en el producto final, la **Fórmula I** o una variación protegida del mismo.

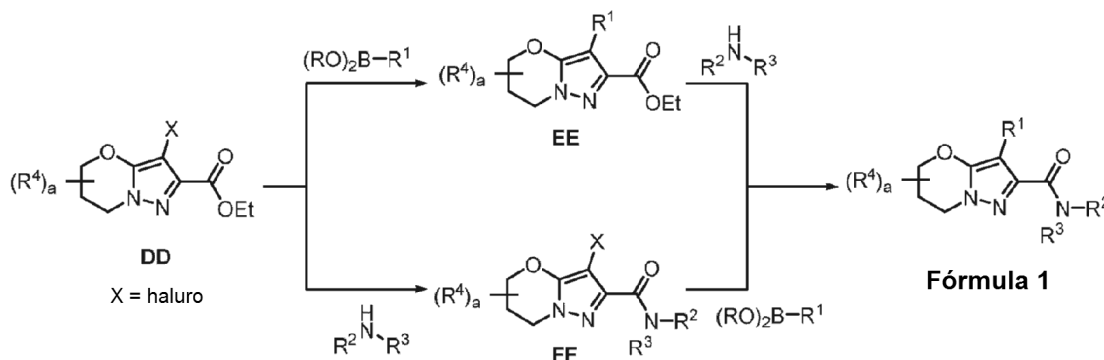
Como se ha mencionado previamente, la transformación de la halo-pirazolo-oxazina **DD** en compuestos de **Fórmula I** sucede a través de una de dos secuencias de reacción diferentes. La segunda secuencia para la conversión de la halo-pirazolooxazina (**DD**) en compuestos de **Fórmula I** es la conversión del éster en la amida deseada por tratamiento con la amina adecuada, como se ha descrito anteriormente, para proporcionar el intermedio **FF**. Como alternativa, la transformación de **DD** en el intermedio **FF** puede realizarse en un proceso de dos etapas en el que el éster se hidroliza para dar un ácido y después el ácido resultante se convierte en la **Fórmula I** por tratamiento con la amina adecuada en presencia de un reactivo de acoplamiento/deshidratación de amida como se ha descrito previamente. Durante cualquiera de estas etapas, los sustituyentes R^2 y R^3 de la amina deben representarse independientemente por el mismo resto que se desee en el producto final, la **Fórmula I** o una variación protegida del mismo.

Finalmente, la amida **FF** se convierte después en la **Fórmula I** deseada a través de un acoplamiento de tipo Suzuki-Miyaura con el boronato adecuado (por ejemplo, alquilo, arilo o heteroarilo, etc...) [(RO)₂B-R¹]. Durante esta etapa, el sustituyente R^1 del boronato de alquilo, arilo o heteroarilo debe representarse por el mismo resto que se desee en el producto final, la **Fórmula I** o una variación protegida del mismo.

Esquema 1

WO 2003035644 o
Chem. & Pharm.
Bulletin 1983, 31(4),
1228-1234

R⁴ = H J. Med. Chem. 2006, 49(15),
4623, WO 2003093279, US
20040132708, WO 2006130588

**Procedimientos generales**

- 5 Lo siguiente ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del ámbito de esta invención usando los métodos ilustrados en estos Ejemplos, tanto solos o junto con técnicas conocidas generalmente en la materia.

10 Los experimentos se realizaron generalmente en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos donde se emplearon intermedios o reactivos sensibles al oxígeno o la humedad. Los disolventes y reactivos comerciales se usaron generalmente si purificación adicional. Cuando fue adecuado, se emplearon disolventes anhidros, generalmente los productos AcroSeal® de Acros Organics o los productos DriSolv® de EMD Chemicals. En otros casos, los disolventes comerciales se pasaron a través de columnas empaquetadas con tamices moleculares 4Å, hasta que se alcanzaron los siguientes estándares de CC para el agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. Para reacciones muy sensibles, los disolventes se trataron adicionalmente con sodio metálico, hidruro cálcico o tamices moleculares, y se destilaron justo antes de su uso. Los productos se secaron generalmente al vacío antes de llevarse a reacciones adicionales o someterse a ensayos biológicos. Los datos de espectrometría de masas se indican a partir de instrumentos de cromatografía líquida - espectrometría de masas (CLEM), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía de gases - espectrometría de masas (CGEM). Los datos de desplazamientos químicos para resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) en referencia a picos residuales de los disolventes deureados empleados. En algunos ejemplos, se realizaron separaciones quirales para separar enantiómeros de ciertos compuestos de la invención (en algunos ejemplos, los enantiómeros separados pueden designarse como ENT-1 y ENT-2, de acuerdo con su orden de elusión). En algunos ejemplos, la rotación óptica de un enantiómero se midió usando un polarímetro. De acuerdo con sus datos de rotación observados (o sus datos de rotación específicos), un enantiómero con una rotación horaria se designó como el enantiómero (+) un enantiómero con una rotación antihoraria se designó como el enantiómero (-). Los compuestos racémicos pueden indicarse por la presencia de (+/-) adyacente a la estructura; en estos casos, la estereoquímica indicada representa la configuración relativa (en lugar de absoluta) de los sustituyentes del compuesto.

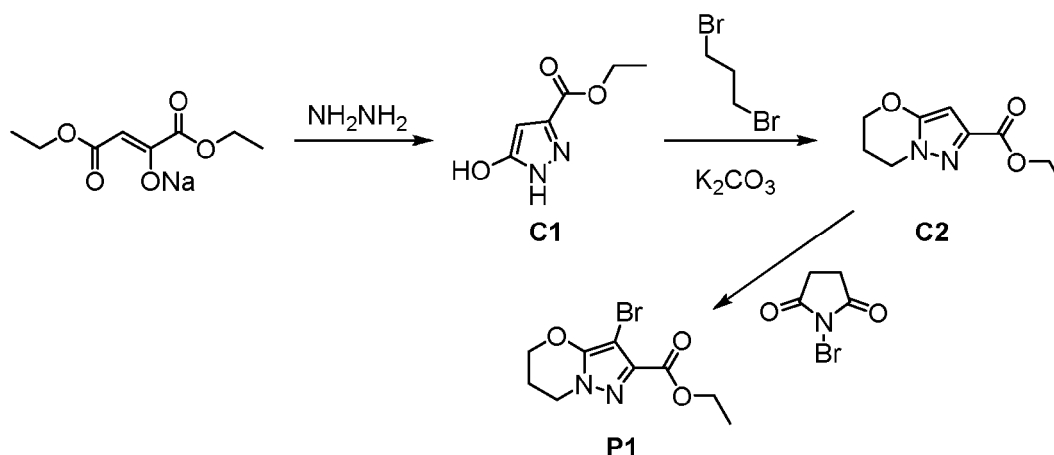
30 Las reacciones que tienen lugar a través de intermedios detectables se siguieron generalmente de CLEM, y se dejaron tener lugar a conversión completa antes de la adición de reactivos posteriores. Para síntesis que hacen referencia a procedimientos en otros Ejemplos o Métodos, pueden variar las condiciones de reacción (tiempo y temperatura de reacción). En general, las reacciones se siguieron de cromatografía de capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a tratamiento cuando fue adecuado. En casos en los que no se especifica un agente de secado, puede emplearse sulfato sódico. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las proporciones de disolventes utilizadas para eluyentes/gradientes se seleccionaron para proporcionar F_r o tiempos de retención adecuados. Todos los materiales de partida en estas Preparaciones y Ejemplos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica o como se

describen en el presente documento.

Lo siguiente son abreviaturas que pueden aparecer en los procedimientos experimentales descritos en el presente documento: Abreviaturas: 9-BBN = 9-borabicyclo[3.3.1]nonano; $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ = dietiléterato trifluoruro de boro; Boc = *tert*-butoxicarbonilo; a = ancho; n-BuLi = n-butililitio; *t*-BuONa = *tert*-butóxido sódico; *t*-ButilXPhos = di-*tert*-butil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano; Bz = benzoilo; CDCl_3 = deuterocloroformo; CD_3OD = deuterometanol; d = doblete; dd = doblete de dobletes; ddd = doblete de doblete de dobletes; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DEPT = mejora sin distorsión de transferencia de polarización; DMB = (2,4-dimetoxifenil)metilo; EDC o EDCI = clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; g = gramo; h = hora; H_2O = agua; HATU = hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; Hz = hercio; K_2CO_3 = carbonato potásico; KF = fluoruro potásico; l = litro; CLEM = cromatografía líquida - espectrometría de masas; m = multiplete; M = molar; MeOH = metanol; mg = miligramo; MHz = Megahercio; min = minutos; ml = mililitro; μl = microlitro; mmol = milimol; μmol = micromol; $\text{Mo}(\text{CO})_6$ = molibdeno hexacarbonilo; mol = mol; N = normal; N_2 = nitrógeno; NaH = hidruro sódico; NaHCO_3 = bicarbonato sódico; NaOCl = hipoclorito sódico; NaOH = hidróxido sódico; Na_2SO_4 = sulfato sódico; NEt_3 = trietilamina; NH_4Cl = cloruro de amonio; RMN = resonancia magnética nuclear; NOE = Efecto Overhauser Nuclear; $\text{Pd}(\text{Amphos})_2\text{Cl}_2$ = bis[di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio (II); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ = [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II); $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ = [1,1'-bis(di-*tert*-butil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II); $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ = diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II); MPa (psi) = megapascales (libras por pulgada cuadrada); c = cuadruplete; ta = temperatura ambiente; s = singlete; T3P = 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano; TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio; TEA = trietilamina; $\text{TEA} \cdot 3\text{HF}$ = trifluorhidrato de trietilamina; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; TLC = cromatografía de capa fina; tr = triplete.

25 Preparación P1

3-Bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P1)



30

Etapa 1. Síntesis de 5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (C1).

Se añadió gota a gota ácido acético (150 ml) a una solución de 1,4-dietoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-olato sódico (30,0 g, 0,143 mol) en tolueno (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual se añadió monohidrógeno de hidrazina (85 %, 17 g, 0,29 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a 100 °C durante una noche. Después, se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo (500 ml); la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 17 g, 0,11 mol, 77 %. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,75 (s a, 1H), 5,91 (s a, 1H), 4,24 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C2).

Se añadió carbonato potásico (48,3 g, 349 mmol) a una solución de C1 (13,65 g, 87,42 mmol) en acetonitrilo (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, tras lo cual se añadió gota a gota 1,3-dibromopropano (10 ml, 98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró; los sólidos filtrados se lavaron con acetonitrilo (2 x 100 ml). El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de 50 % a 95 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color naranja. Rendimiento: 10,48 g, 53,4 mmol, 61 %. CLEM m/z 197,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,03 (s, 1H), 4,39 (c, $J = 7,1$ Hz,

50

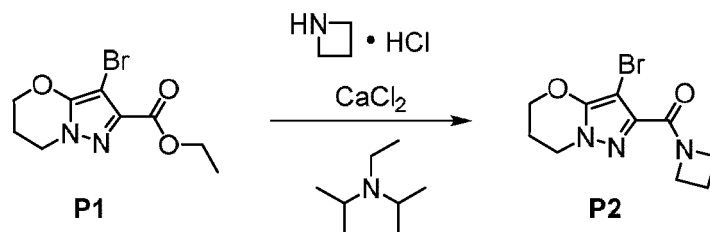
2H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,26 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,33-2,26 (m, 2H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P1).

- 5 Se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (6,00 g, 33,7 mmol) a una solución de **C2** (6,00 g, 30,6 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Después de haber agitado la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 hora, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 20 % al 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó un material que contenía succinimida residual; este se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo resultante se trituró con pentano para proporcionar el producto en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento: 6,00 g, 21,8 mmol, 71 %. CLEM m/z 276,9 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,44-4,40 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,26 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Preparación P2

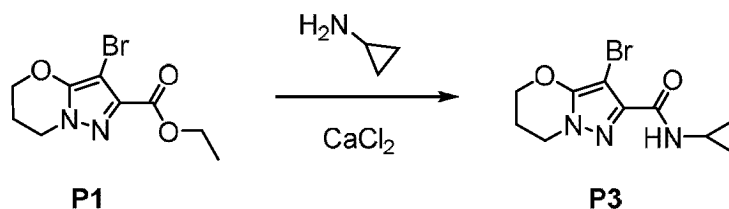
- 20 **Azetidin-1-il(3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il)metanona (P2)**



- 25 Una mezcla de clorhidrato de azetidina (2,46 g, 26,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,72 g, 28,8 mmol) en metanol (15 ml) se agitó a 20 °C durante 20 minutos, tras lo cual se añadieron **P1** (1,1 g, 4,0 mmol) y cloruro cálcico (444 mg, 4,00 mmol). Después de haber agitado la mezcla de reacción a 50 °C durante 18 horas, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 900 mg, 3,14 mmol, 78 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,44 (dd a, $J = 8,0, 7,5$ Hz, 2H), 4,39 (dd, $J = 5,3, 5,3$ Hz, 2H), 4,22-4,13 (m, 4H), 2,37 - 2,26 (m, 4H).

Preparación P3

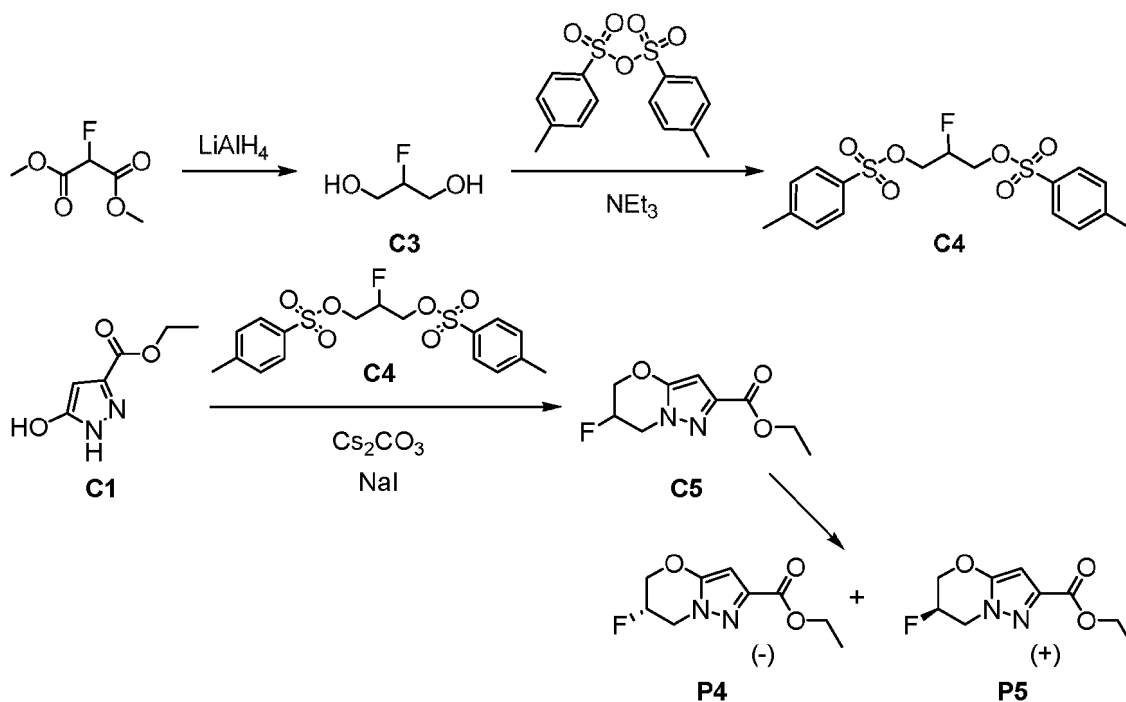
- 35 **3-Bromo-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (P3)**



- 40 Una mezcla de **P1** (1,00 g, 3,64 mmol), ciclopropanamina (98 %, 2,60 ml, 36,8 mmol) y cloruro cálcico (404 mg, 3,64 mmol) en metanol (36 ml) se calentó durante una noche a 50 °C. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (175 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,00 g, 3,49 mmol, 96 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,81 (s a, 1H), 4,39 (dd, $J = 5,3, 5,2$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 0,86-0,79 (m, 2H), 0,64-0,58 (m, 2H).

- 45 **Preparaciones P4 y P5**

(6S)-6-Fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P4) y (6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P5)



Etapa 1. Síntesis de 2-fluoropropano-1,3-diol (C3).

- 5 Se añadió hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en tetrahydrofurano; 53,3 ml, 53,3 mmol) durante 10 minutos a una solución a 0 °C de fluoropropanodioato de dimetilo (5,00 g, 33,3 mmol) en tetrahydrofurano (210 ml). Después de 2 minutos de agitación a 0 °C, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió cuidadosamente una solución acuosa de ácido L(+)-tartárico, sal sódica de potasio (sal de Rochelle; 2 N, 100 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto. Rendimiento: 2,31 g, 24,6 mmol, 74 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 4,48 (d de quintupletes, J = 48,9, 4,7 Hz, 1H), 3,72-3,59 (m, 4H), 2,95 (s a, 2H).

15 **Etapa 2. Síntesis de bis(4-metilbencenosulfonato) de 2-fluoropropano-1,3-diolo (C4).**

- Se añadió anhídrido 4-metilbencenosulfónico (16,8 g, 51,5 mmol) a una solución a 0 °C de C3 (2,31 g, 24,6 mmol) en diclorometano (120 ml). Después, se añadió trietilamina (7,87 ml, 56,5 mmol) durante 1 minuto y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, tras lo cual se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y ácido clorhídrico 1 M, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trató con etanol (50 ml), se calentó a reflujo y después se enfrió en un baño de hielo. Después de haber agitado la mezcla a 0 °C durante 20 minutos, se filtró; el material recogido se lavó con etanol frío para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 8,42 g, 20,9 mmol, 85 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d a, J = 8,2 Hz, 4H), 7,38 (d a, J = 8,3 Hz, 4H), 4,82 (d de quintupletes, J = 46,5, 4,4 Hz, 1H), 4,18 (dd a, J = 20, 4,4 Hz, 4H), 2,48 (s, 6H).

Etapa 3. Síntesis de 6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C5).

- Una mezcla de C4 (20 g, 50 mmol), C1 (8,2 g, 52 mmol), carbonato de cesio (48,5 g, 149 mmol) y yoduro sódico (7,5 g, 50 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se calentó a 100 °C durante 2 horas. Se añadieron agua (1 l) y acetato de etilo (500 ml) y la capa orgánica se concentró al vacío; la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 1 % al 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 8,0 g, 37 mmol, 74 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,10 (s, 1H), [5,32-5,27 (m) y 5,21-5,16 (m), J_{HF} = 46 Hz, 1H], 4,67-4,54 (m, 2H), 4,48-4,32 (m, 1H), 4,39 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (dd a, J = 36,6, 12,4 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4. Aislamiento de (6S)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P4) y (6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P5).

- 40 Una mezcla racémica de P4 y P5 (833 mg) se separó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-4, 5 µm; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono/metanol). El primer enantiómero en eluirse fue P4; este material mostró una rotación negativa (-). Rendimiento para la separación: 250 mg, 30 %. El

segundo enantiómero en eluirse fue **P5**; este material mostró una rotación positiva (+). Rendimiento para la separación: 241 mg, 29 %. Las configuraciones absolutas indicadas para **P4** y **P5** se asignaron basándose en el análisis estructural de rayos X de **P4** (véase más adelante); el cristal se obtuvo mediante recristalización de **P4** en acetato de etilo y hexanos.

5

Determinación de estructura de rayos X de un solo cristal en P4

La recogida de datos se realizó en un difractorómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recogida de datos consistió en exploraciones de omega y phi.

10

La estructura se resolvió por métodos directos usando el paquete de programas SHELX en el grupo espacial $P2_1$. La estructura se refinó posteriormente mediante el método de mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos los átomos distintos de hidrógeno y se refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópico.

15

Todos átomos de hidrógeno se pusieron en posiciones calculadas y se les permitió montar en sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópicos para todos los átomos de hidrógeno.

20

El análisis de la estructura absoluta usando métodos de probabilidad (Hooft, 2008) se realizó usando PLATON (Spek, 2010). Los resultados indican que la estructura absoluta se ha asignado correctamente. El método calcula que la probabilidad de que la estructura sea correcta es del 100,0. El parámetro de Hooft se indica como 0,05 con un esd de 0,05.

25

El índice R final fue 3,2 %. Una diferencia final de Fourier reveló que hay ninguna densidad electrónica faltante o extraviada.

30

La información sobre el cristal pertinente, la recogida de datos y el refinamiento se resume en la Tabla 1. Los parámetros de coordinados atómicos, longitudes de enlace, ángulos de enlace y desplazamiento se listan en las Tablas 2 - 5.

Software y Referencias

SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997.

35

PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler y J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457.

40

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard y H. Puschmann, J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver y A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103.

45

H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

Tabla 1. Datos de cristal y refinamiento de estructura para **P4**.

Formula empírica	$C_9H_{11}FN_2O_3$
Peso de la fórmula	214,20
Temperatura	273(2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$
Dimensiones de la celdilla unidad	$a = 4,80380(10) \text{ Å } \alpha = 90^\circ$ $b = 7,4633(2) \text{ Å } \beta = 94,3670(10)^\circ$ $c = 13,7774(4) \text{ Å } \gamma = 90^\circ$
Volumen	$492,52(2) \text{ Å}^3$
Z	2
Densidad (calculada)	$1,444 \text{ mg/m}^3$
Coefficiente de absorción	$1,045 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	224
Tamaño del cristal	$0,35 \times 0,11 \times 0,11 \text{ mm}^3$
Intervalo de Theta para recogida de datos	de $3,22$ a $70,13^\circ$
Intervalos de índice	$-5 \leq h \leq 5$, $-8 \leq k \leq 9$, $-16 \leq l \leq 16$
Reflexiones recogidas	16010

	(continuación)
Reflexiones independientes	1802 [R(int) = 0,0503]
Complejidad de Theta = 70,13°	99,9 %
Corrección de absorción	Empírica
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	1802 / 1 / 137
Bondad de ajuste en F ²	1,077
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0323, wR2 = 0,0841
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0332, wR2 = 0,0858
Parámetro de estructura absoluta	-0,05(18)
Mayor diferencia de pico y orificio	0,159 y -0,133 e.Å ⁻³

Tabla 2. Coordinados atómicos ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para **P4**. U(equiv.) se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(equiv.)
C(1)	2869(4)	-1491(3)	7276(1)	52(1)
C(2)	1645(4)	-2066(3)	6286(1)	46(1)
C(3)	147(4)	-566(3)	5743(2)	51(1)
C(4)	3604(3)	1401(2)	6434(1)	39(1)
C(5)	5169(4)	2909(2)	6614(1)	43(1)
C(6)	6662(3)	2537(2)	7502(1)	39(1)
C(7)	8652(3)	3753(2)	8039(1)	42(1)
C(8)	12019(4)	4130(3)	9355(2)	56(1)
C(9)	13657(5)	2987(3)	10063(2)	65(1)
F(1)	3835(2)	-2639(2)	5749(1)	63(1)
N(1)	4179(3)	246(2)	7173(1)	40(1)
N(2)	6092(3)	914(2)	7850(1)	44(1)
O(1)	1883(3)	980(2)	5649(1)	53(1)
O(2)	8933(3)	5300(2)	7807(1)	63(1)
O(3)	10035(3)	2994(2)	8794(1)	54(1)

5

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para **P4**.

C(1)-N(1)	1,453(2)
C(1)-C(2)	1,506(2)
C(2)-F(1)	1,399(2)
C(2)-C(3)	1,500(3)
C(3)-O(1)	1,436(2)
C(4)-O(1)	1,346(2)
C(4)-N(1)	1,347(2)
C(4)-C(5)	1,366(2)
C(5)-C(6)	1,397(2)
C(6)-N(2)	1,339(2)
C(6)-C(7)	1,476(2)
C(7)-O(2)	1,208(2)
C(7)-O(3)	1,318(2)
C(8)-O(3)	1,454(2)
C(8)-C(9)	1,477(3)
N(1)-N(2)	1,3542(19)
N(1)-C(1)-C(2)	107,91(14)
F(1)-C(2)-C(3)	108,37(14)
F(1)-C(2)-C(1)	108,03(15)
C(3)-C(2)-C(1)	112,25(17)
O(1)-C(3)-C(2)	112,63(13)
O(1)-C(4)-N(1)	122,41(15)
O(1)-C(4)-C(5)	129,34(16)
N(1)-C(4)-C(5)	108,13(15)
C(4)-C(5)-C(6)	103,57(15)
N(2)-C(6)-C(5)	112,84(15)
N(2)-C(6)-C(7)	121,23(15)
C(5)-C(6)-C(7)	125,93(15)
O(2)-C(7)-O(3)	124,04(17)
O(2)-C(7)-C(6)	122,39(17)

(continuación)

O(3)-C(7)-C(6)	113,56(15)
O(3)-C(8)-C(9)	108,03(17)
C(4)-N(1)-N(2)	112,03(14)
C(4)-N(1)-C(1)	125,44(15)
N(2)-N(1)-C(1)	122,49(14)
C(6)-N(2)-N(1)	103,44(13)
C(4)-O(1)-C(3)	116,15(14)
C(7)-O(3)-C(8)	116,06(15)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes.

- 5 Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **P4**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

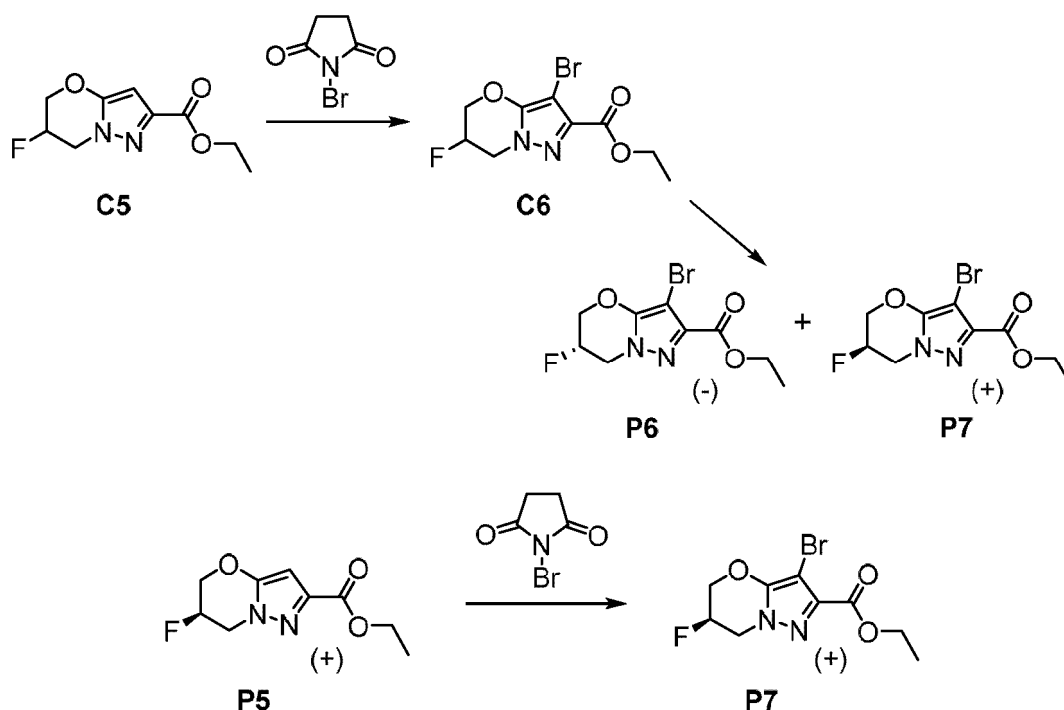
	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	68(1)	43(1)	46(1)	5(1)	4(1)	-23(1)
C(2)	51(1)	41(1)	46(1)	-2(1)	7(1)	-12(1)
C(3)	39(1)	48(1)	64(1)	-5(1)	-1(1)	-7(1)
C(4)	38(1)	36(1)	44(1)	2(1)	1(1)	-2(1)
C(5)	47(1)	32(1)	50(1)	6(1)	1(1)	-2(1)
C(6)	40(1)	35(1)	42(1)	0(1)	6(1)	-4(1)
C(7)	42(1)	36(1)	48(1)	0(1)	6(1)	-5(1)
C(8)	54(1)	47(1)	66(1)	-9(1)	-9(1)	-8(1)
C(9)	75(1)	58(1)	59(1)	-4(1)	-13(1)	-7(1)
F(1)	71(1)	53(1)	65(1)	-7(1)	13(1)	13(1)
N(1)	46(1)	35(1)	40(1)	3(1)	4(1)	-9(1)
N(2)	53(1)	38(1)	39(1)	2(1)	-1(1)	-12(1)
O(1)	54(1)	44(1)	57(1)	8(1)	-16(1)	-10(1)
O(2)	78(1)	40(1)	70(1)	7(1)	-9(1)	-18(1)
O(3)	59(1)	40(1)	60(1)	2(1)	-14(1)	-11(1)

Tabla 5. Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **P4**.

	x	y	z	U(equiv.)
H(1A)	1411	-1407	7724	63
H(1B)	4240	-2359	7531	63
H(2)	348	-3062	6358	55
H(3A)	-508	-984	5099	61
H(3B)	-1473	-228	6080	61
H(5)	5227	3939	6236	52
H(8A)	11036	5045	9693	67
H(8B)	13247	4715	8926	67
H(9A)	14609	2080	9721	97
H(9B)	12428	2430	10490	97
H(9C)	15001	3709	10437	97

10 Preparaciones **P6** y **P7**

(6S)-3-Bromo-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (**P6**) y (6R)-3-bromo-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (**P7**)



Etapla 1. Síntesis de 3-bromo-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C6).

- 5 Se añadió *N*-bromosuccinimida (7,3 g, 41 mmol) a una solución de **C5** (8,0 g, 37 mmol) y ácido acético (0,5 ml) en diclorometano (120 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la retirada de los disolventes al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 9 % al 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 8,5 g, 29 mmol, 78 %. CLEM *m/z* 294,8 (patrón de isótopo de bromo observado) [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [5,37-5,31 (m) y 5,25-5,20 (m), *J*_{HF} = 45 Hz, 1H], 4,79-4,70 (m, 1H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,48-4,32 (m, 1H), 4,43 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,29 (dd a, *J* = 36,8, 12,9 Hz, 1H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapla 2. Síntesis de (6S)-3-bromo-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P6) y (6R)-3-bromo-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P7).

- 15 Una mezcla racémica de **P6** y **P7** (1,0 g) se separó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-3, 5 µm; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono/metanol). El primer enantiómero en eluirse fue **P6**; este material mostró una rotación negativa (-). Rendimiento para la separación: -500 mg, -50 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [5,36-5,32 (m) y 5,25-5,21 (m), *J*_{HF} = 45 Hz, 1H], 4,79-4,70 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,43 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,29 (dd a, *J* = 36,9, 12,9 Hz, 1H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). El segundo enantiómero en eluirse fue **P7**; este material mostró una rotación positiva (+). Rendimiento para la separación: -500 mg, -50 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [5,36-5,32 (m) y 5,25-5,20 (m), *J*_{HF} = 45 Hz, 1H], 4,79-4,70 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,49-4,32 (m, 1H), 4,43 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,29 (dd a, *J* = 36,8, 12,8 Hz, 1H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). Las configuraciones absolutas de **P6** y **P7** se asignaron mediante correlación con **P5** (véase *Síntesis alternativa de P7* más adelante).

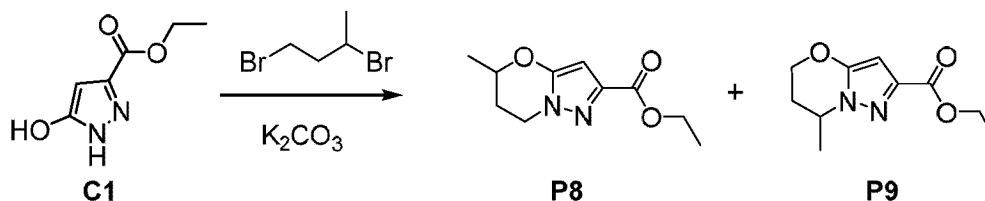
Síntesis alternativa de (6R)-3-bromo-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P7).

- 30 Se añadió *N*-bromosuccinimida (229 mg, 1,29 mmol) a una solución de **P5** (250 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadieron unas pocas gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Este material mostró una rotación positiva (+), confirmándolo como **P7**. Rendimiento: 259 mg, 0,884 mmol, 76 %. CLEM *m/z* 315,1 (patrón de isótopo de bromo observado) [M+Na]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [5,36-5,32 (m) y 5,25-5,20 (m), *J*_{HF} = 45 Hz, 1H], 4,78-4,68 (m, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,48-4,32 (m, 1H), 4,41 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,29 (dd a, *J* = 37,1, 12,8 Hz, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Preparaciones P8 y P9

- 40 **5-Metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P8) y 7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-**

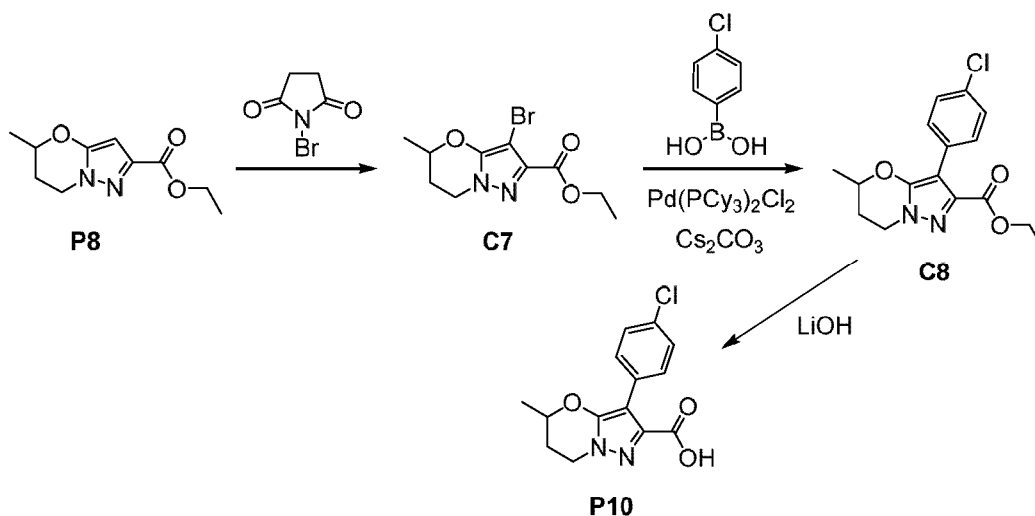
b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (P9)



- 5 Se añadió 1,3-dibromobutano (5,8 g, 27 mmol) a una suspensión de **C1** (4,0 g, 26 mmol) y carbonato potásico (14,1 g, 102 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de haberse enfriado a temperatura ambiente, se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron con acetonitrilo (3 x 30 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla de **P8** y **P9** en forma de un aceite de color amarillo. Según RMN ¹H, esto era una mezcla de aproximadamente 2-3 a 1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃),
- 10 componente menor, se presume que es **P8**: δ 6,00 (s, 1H), 4,42-4,14 (m, 5H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); componente mayor, se presume que es **P9**: δ 6,00 (s, 1H), 4,49-4,22 (m, 5H), 2,37 (dddd, *J* = 14,4, 7,4, 5,6, 3,1 Hz, 1H), 2,01 (dddd, *J* = 14,4, 7,8, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). Esta mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 17 % al 67 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar los productos. La regioquímica indicada se asignó
- 15 basándose en los estudios de RMN realizados en los derivados de bromo **C7** y **C9** (véanse más adelante). Rendimiento de **P8**: 0,9 g, 4 mmol, 15 %. Rendimiento de **P9**: 1,7 g, 8,1 mmol, 31 %.

Preparación P10

- 20 **Ácido 3-(4-clorofenil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxílico (P10)**

**Etapa 1. Síntesis de 3-bromo-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C7).**

- 25 Una solución de **P8** (0,84 g, 4,0 mmol) y *N*-bromosuccinimida (0,86 g, 4,8 mmol) en tetraclorometano (30 ml) se agitó a 60 °C durante 3 horas, tras lo cual se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 9 % al 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,80 g, 2,8 mmol, 70 %. La posición del grupo metilo se estableció mediante el examen del espectro de RMN ¹³C de **C7** en comparación con el espectro de RMN ¹³C y DEPT de **C9**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,52-4,43 (m, 1H), 4,42 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,32 (ddd, mitad de patrón de ABXY, *J* = 12,9, 5,8, 2,9 Hz, 1H), 4,19 (ddd, mitad de patrón de ABXY, *J* = 12,8, 11,0, 5,4 Hz, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
- 30
- 35

Etapa 2. Síntesis de 3-(4-clorofenil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C8).

- A una solución de **C7** (332 mg, 1,15 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) se añadieron ácido (4-clorofenil)borónico (187 mg, 1,20 mmol), carbonato de cesio (560 mg, 1,72 mmol), y diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (39 mg, 53 μmol). La mezcla de reacción se desgasificó rociando con nitrógeno y después se agitó a 110 °C durante una noche, tras lo cual se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (60 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre
- 40

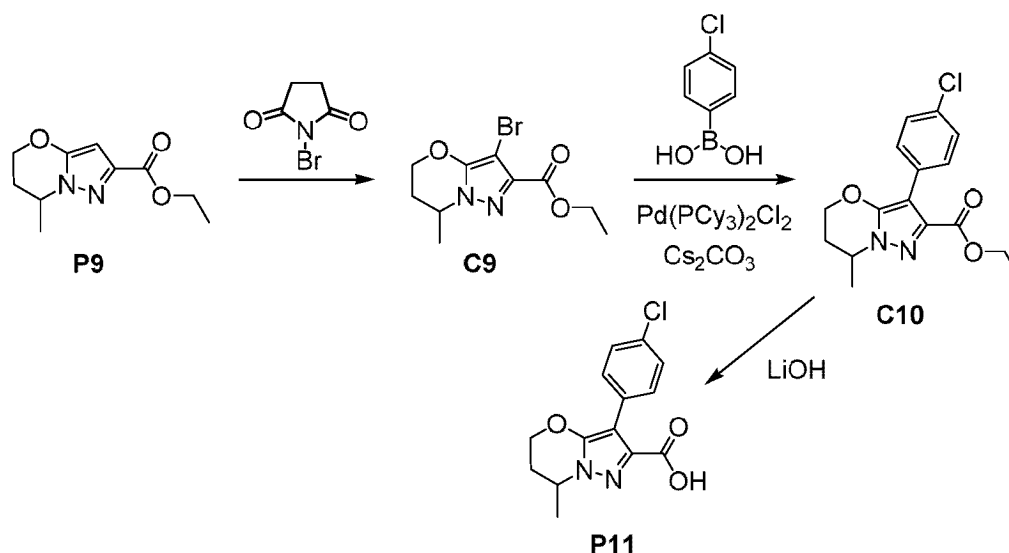
sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío; la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 9 % al 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Este material era impuro, según se evaluó por análisis de RMN ^1H . Rendimiento: 0,38 g, pureza de ~60 %, 0,7 mmol, 60 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), picos característicos: δ 7,38 (cuadruplete AB a, $J_{\text{AB}} = 8,6$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 33,7$ Hz, 4H), 4,35 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,49 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 3-(4-clorofenil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxílico (P10).

A una solución de **C8** (de la etapa previa, con una pureza de aproximadamente el 60 %; 250 mg, 0,47 mmol) en metanol (6 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (79 mg, 1,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Después, se acidificó a un pH de aproximadamente 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. La retirada de los volátiles al vacío proporcionó el producto en bruto (350 mg), que se usó en el Ejemplo 9 sin purificación adicional. CLEM m/z 292,7 (patrón de isótopo de cloro observado) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Preparación P11

Ácido 3-(4-clorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxílico (P11)



20

Etapa 1. Síntesis de 3-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C9).

La conversión de **P9** en **C9** se realizó usando el método descrito para la síntesis de **C7** en la Preparación P10; el producto se aisló en forma de un sólido de color amarillo. La posición del grupo metilo se estableció mediante el examen de los espectros de RMN ^{13}C y DEPT de **C9** en comparación con el espectro de RMN ^{13}C de **C7**. Rendimiento: 1,1 g, 3,8 mmol, 76 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,51-4,40 (m, 2H), 4,42 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,36 (ddd, $J = 11,3, 7,9, 3,1$ Hz, 1H), 2,40 (dddd, $J = 14,6, 7,4, 5,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

30 Etapa 2. Síntesis de 3-(4-clorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C10).

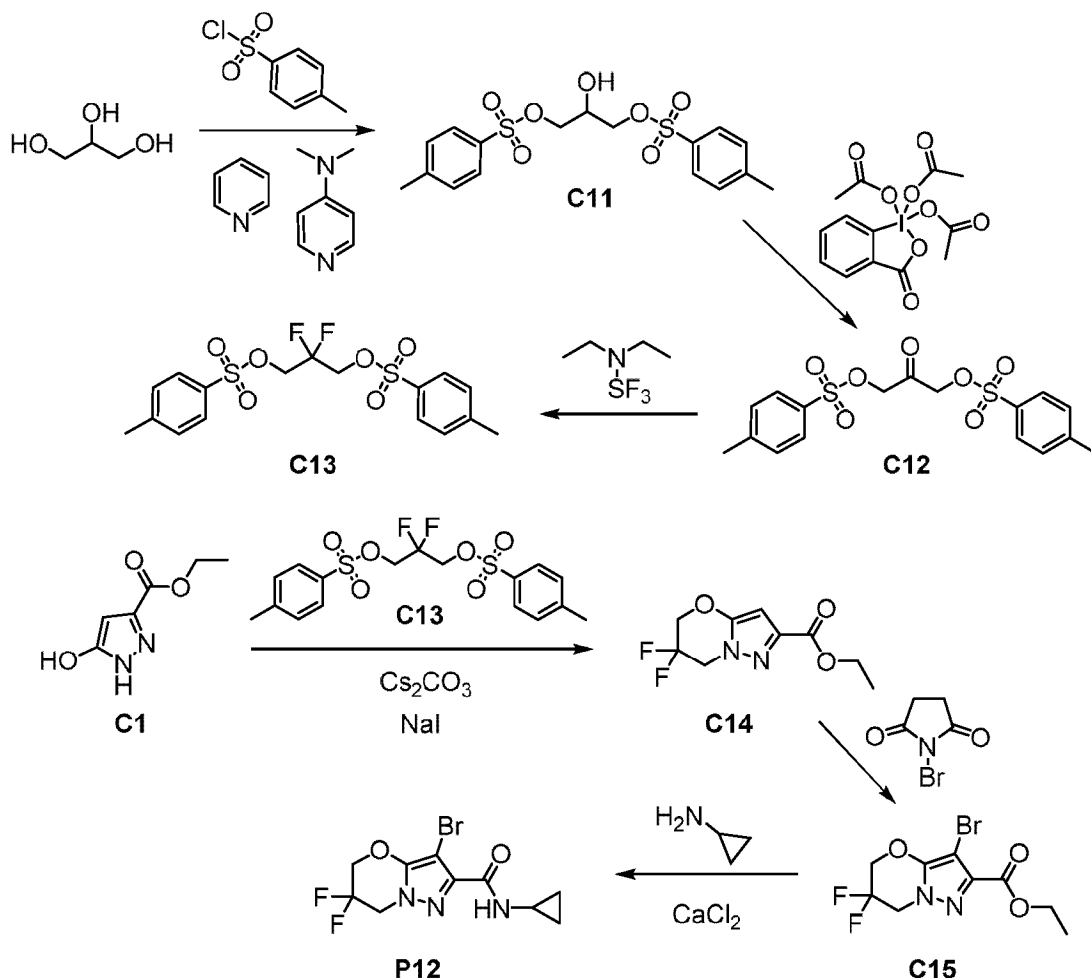
La conversión de **C9** en el producto se realizó usando el método descrito para la síntesis de **C8** en la Preparación P10. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con una pureza de aproximadamente el 60 % según análisis de RMN ^1H . Rendimiento: 1,2 g, pureza de ~60 %, 2 mmol, 50 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), únicamente picos de producto característicos: δ 7,36 (cuadruplete AB a, $J_{\text{AB}} = 8,7$ Hz, $\Delta\nu_{\text{ab}} = 24,2$ Hz, 4H), 4,34 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 3-(4-clorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxílico (P11).

A una solución de **C10** (de la etapa previa, con una pureza de aproximadamente el 60 %; 320 mg, 0,6 mmol) en metanol (6 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (126 mg, 3,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Después, se acidificó a un pH de aproximadamente 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. La retirada de los volátiles al vacío proporcionó el producto en bruto (500 mg), que se usó en el Ejemplo 10 sin purificación adicional. CLEM m/z 292,8 (patrón de isótopo de cloro observado) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

Preparación P12

3-Bromo-N-ciclopropil-6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (**P12**)5 *Etapa 1. Síntesis de bis(4-metilbencenosulfonato) de 2-hidroxiopropano-1,3-diilo (C11).*

Se añadió en porciones cloruro de *p*-toluenosulfonilo (747 g, 3,92 mol) a una solución a 0 °C de propano-1,2,3-triilo (180 g, 1,95 mol) y 4-(dimetilamino)piridina (24 g, 0,20 mol) en piridina (400 ml) y diclorometano (1,5 l). Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, se trató con agua enfriada con hielo y el pH se ajustó a 3 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 1 l) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 9 % al 33 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro, que era impuro según análisis de RMN ^1H . Rendimiento: 280 g, <699 mmol, <36 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), únicamente picos de producto: δ 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 4,10-4,01 (m, 5H), 2,47 (s, 6H).

20 *Etapa 2. Síntesis de bis(4-metilbencenosulfonato) de 2-oxopropano-1,3-diilo (C12).*

Se añadió peryodinano de Dess-Martin [1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona] (9,50 g, 22,4 mmol) a una solución de **C11** (3,0 g, 7,5 mmol) en diclorometano (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío; la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 9 % al 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,0 g, 5,0 mmol, 67 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J=8,3$ Hz, 4H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H), 4,71 (s, 4H), 2,48 (s 6H).

25 *Etapa 3. Síntesis de bis(4-metilbencenosulfonato) de 2,2-difluoropropano-1,3-diilo (C13).*

30 Una solución de **C12** (1,2 g, 3,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió lentamente a trifluoruro (dietilamino)azufre (2,4 g, 15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 6 horas, tras lo cual se trató lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con

diclorometano y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 9 % al 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 550 mg, 1,3 mmol, 43 %. CLEM m/z 442,9 $[M+Na^+]$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d a, $J = 8,3$ Hz, 4H), 7,39 (d a, $J = 8,0$ Hz, 4H), 4,18 (t, $J_{HF} = 11,4$ Hz, 4H), 2,48 (s, 6H).

Etapa 4. Síntesis de 6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C14).

Una mezcla de **C13** (460 mg, 1,1 mmol), **C1** (600 mg, 3,8 mmol), carbonato de cesio (1,1 g, 3,4 mmol) y yoduro sódico (140 mg, 0,93 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (13 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 0 % al 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo); el producto se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 220 mg, 0,95 mmol, 86 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,15 (s, 1H), 4,59 (t a, $J_{HF} = 12,4$ Hz, 2H), 4,40 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,36 (t a, $J_{HF} = 10,4$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de 3-bromo-6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C15).

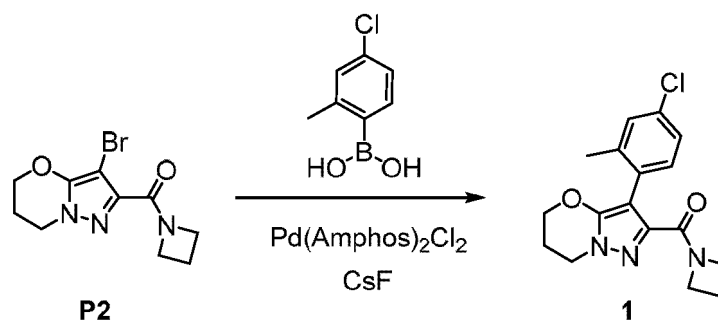
Una mezcla de **C14** (200 mg, 0,86 mmol) y *N*-bromosuccinimida (178 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 230 mg, 0,74 mmol, 86 %.

Etapa 6. Síntesis de 3-bromo-*N*-ciclopropil-6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (P12).

Una mezcla de **C15** (290 mg, 0,93 mmol), ciclopropanamina (2 ml), y cloruro cálcico (100 mg, 0,90 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 50 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida; el residuo se diluyó con diclorometano (80 ml), se lavó secuencialmente con agua (15 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 250 mg, 0,78 mmol, 84 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,50 (t, $J_{HF} = 11,9$ Hz, 2H), 4,43 (t, $J_{HF} = 10,4$ Hz, 2H), 2,90-2,81 (m, 1H), 0,89-0,80 (m, 2H), 0,66-0,58 (m, 2H).

Ejemplo 1

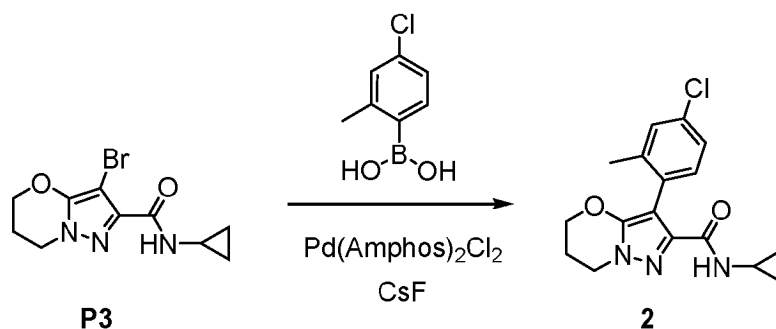
Azetidin-1-il[3-(4-cloro-2-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona (1)



A una solución de **P2** (100 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (71 mg, 0,42 mmol), bis[di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaldio (II) $[Pd(Amphos)_2Cl_2]$ (13 mg, 18 μ mol) y fluoruro de cesio (161 mg, 1,06 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 horas. Después, se filtró y el filtrado se concentró al vacío; el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μ m; Fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: del 38 % al 58 % de B) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 13,3 mg, 40 μ mol, 11 %. CLEM m/z 354,1 (patrón de isótopo de cloro observado) $[M+Na^+]$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (s a, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 4,28-4,17 (m, 4H), 4,11-4,04 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 2

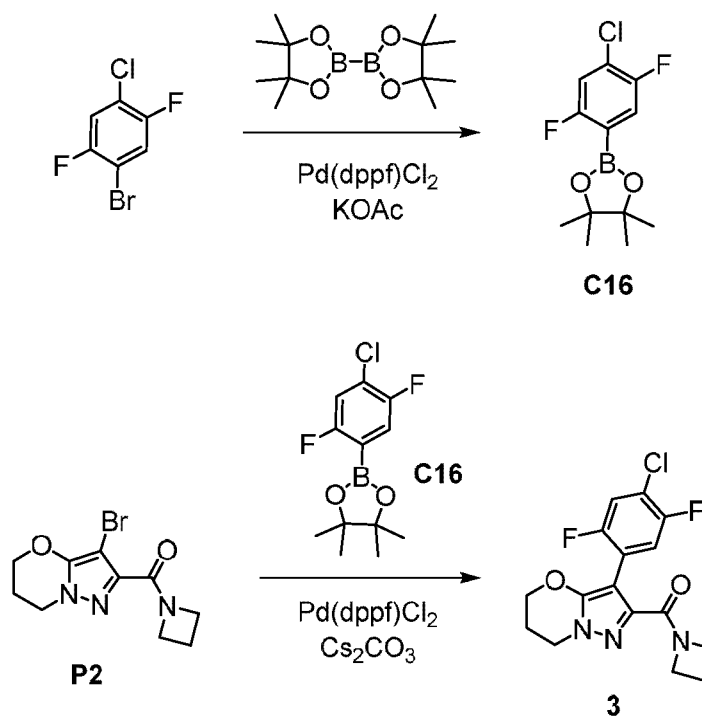
3-(4-Cloro-2-metilfenil)-*N*-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (2)



Un matraz que contenía tolueno (25 ml) se evacuó y se cargó con nitrógeno. Se realizó una adición de **P3** (250 mg, 0,874 mmol) y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (298 mg, 1,75 mmol) usando el mismo procedimiento de desgasificación después de cada adición. Se añadió una solución de fluoruro de cesio (664 mg, 4,37 mmol) en agua (4,4 ml), seguido de una solución de bis[di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaldio (II) (77,2 mg, 0,109 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,2 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo), seguido de HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Luna C18(2), 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en metanol; Gradiente: del 30 % al 80 % de B). El producto se aisló en forma de un sólido. Rendimiento: 67,5 mg, 0,203 mmol, 23 %. CLEM *m/z* 332,1 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (s a, 1H), 7,15 (cuadruplete de AB, se aplica doblete campo arriba, J_{AB} = 8,2 Hz, Δ_{AB} = 10,7 Hz, 2H), 6,79 (s a, 1H), 4,27 (dd, J = 5,1, 5,1 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 0,78-0,71 (m, 2H), 0,56-0,49 (m, 2H).

Ejemplo 3

Azetidin-1-il[3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona (**3**)



Etapa 1. Síntesis de 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (C16).

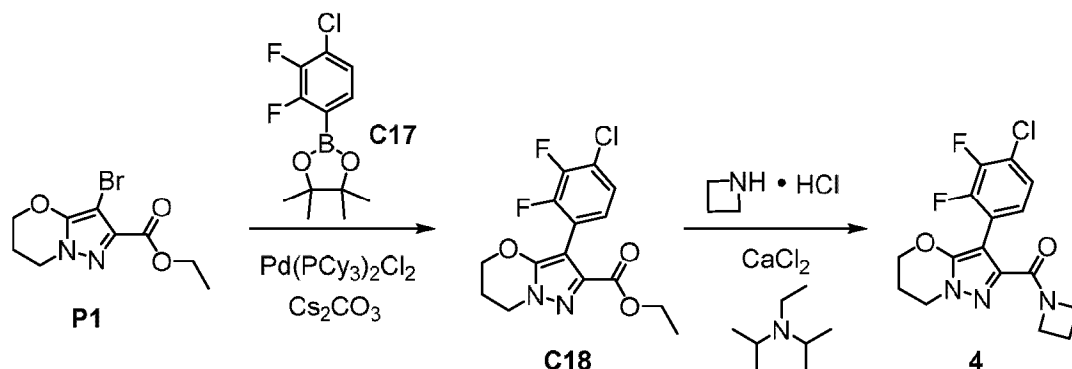
Una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (9,00 g, 39,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (15,1 g, 59,5 mmol) y acetato potásico (7,8 g, 80 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se desgasificó mediante rociado con nitrógeno durante 2 minutos. Después, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (1,5 g, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. Después se filtró; el filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 0 % al 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 6,1 g, 2,2 mmol, 56 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, J = 8,8, 4,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,36 (s, 12H).

Etapa 2. Síntesis de azetidina-1-il[3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona (3).

5 Una mezcla de **P2** (1,8 g, 6,3 mmol), **C16** (4,32 g, 15,7 mmol) y carbonato de cesio (4,10 g, 12,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó mediante rociado con nitrógeno durante 2 minutos. después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (460 mg, 0,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. Después de hacer añadido agua (60 ml) y diclorometano (60 ml), la mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; La HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini, 10 µm; Fase móvil A: ácido clorhídrico acuoso al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: del 30 % al 70 % de B) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 700 mg, 2,0 mmol, 32 %. CLEM *m/z* 354,1 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (dd, *J* = 9,4, 6,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 4,41 (dd a, *J* = 7,8, 7,5 Hz, 2H), 4,36 (dd, *J* = 5,3, 5,3 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,14 (dd a, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 2,38-2,25 (m, 4H).

Ejemplo 4**Azetidina-1-il[3-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona (4)**

20

**Etapa 1. Síntesis de 3-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C18).**

25 A una solución de 2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**C17**; este material se preparó usando el método descrito para la síntesis de **C16** en el Ejemplo 3, excepto porque se usó en bruto y en exceso) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se añadieron **P1** (150 mg, 0,545 mmol), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (20 mg, 27 µmol) y carbonato de cesio (355 mg, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche, tras lo cual se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 24,1 mg, 70,3 µmol, 13 %. CLEM *m/z* 342,9 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺

30

Etapa 2. Síntesis de azetidina-1-il[3-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona (4).

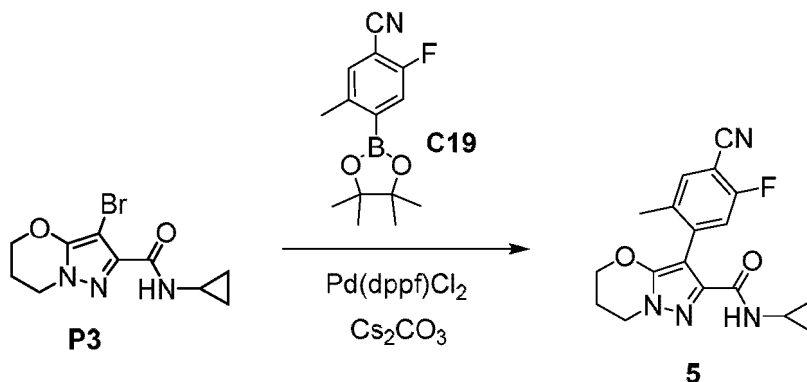
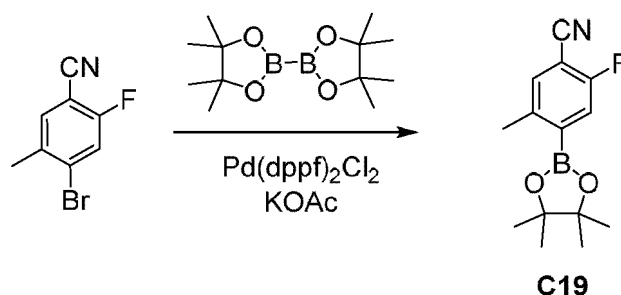
35

Se añadieron clorhidrato de azetidina (37,6 mg, 0,402 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina y cloruro cálcico (22,2 mg, 0,200 mmol) a una solución de **C18** (35 mg, 0,10 mmol) en metanol (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se purificó usando HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Synergi C18, 4 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: metanol; Gradiente: del 40 % al 60 % de B) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 11,2 mg, 31,6 µmol, 32 %. CLEM *m/z* 354,2 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,10 (m, 2H), 4,46-4,37 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 5,4, 4,9 Hz, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,18-4,10 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 4H).

40

Ejemplo 5**3-(4-Ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (5)**

45



5 **Etapa 1. Síntesis de 2-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (C19).**

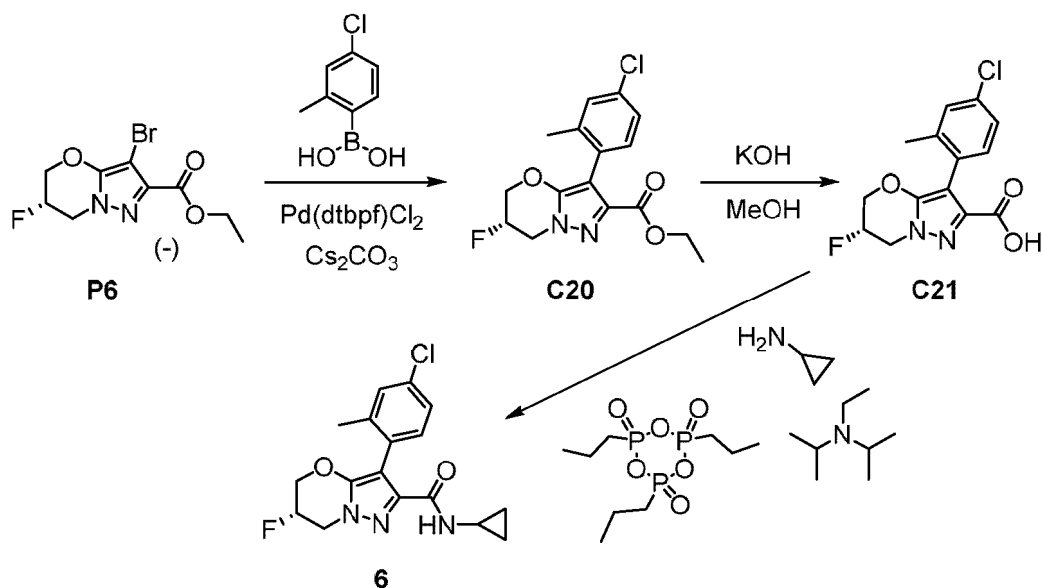
Se convirtió 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (600 mg, 2,8 mmol) en el producto usando el método descrito para la síntesis de **C16** en el Ejemplo 3. En este caso, se realizó cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0 % al 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo; el producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 500 mg, 1,9 mmol, 68 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

15 **Etapa 2. Síntesis de 3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (5).**

Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (96 mg, 0,13 mmol) a una mezcla de **P3** (750 mg, 2,62 mmol), **C19** (1,03 g, 3,94 mmol) y carbonato de cesio (723 mg, 2,22 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml). Después de haber agitado la reacción a 100 °C durante 16 horas, se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida; la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 20 % al 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 381,4 mg, 1,120 mmol, 43 %. CLEM *m/z* 340,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 4,34 (dd, J = 5,3, 5,1 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 6,3, 6,2 Hz, 2H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 0,82-0,75 (m, 2H), 0,61-0,54 (m, 2H).

25 **Ejemplo 6**

(6S)-3-(4-Cloro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (**6**)



Etapa 1. Síntesis de (6S)-3-(4-cloro-2-metilfenil)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C20).

5

A una mezcla desgasificada de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron **P6** (2,50 g, 8,53 mmol), ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (1,60 g, 9,39 mmol), carbonato de cesio (5,56 g, 17,1 mmol) y [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (278 mg, 0,426 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se cargó con nitrógeno. Este ciclo de evacuación se repitió dos veces, y después se dejó tener lugar la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 1:1 de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el producto. Rendimiento: 2,1 g, 6,2 mmol, 73 %. CLEM *m/z* 339,4 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,24 (s a, 1H), 7,17 (dd a, mitad de patrón de ABX, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d a, mitad de cuadruplete de AB, *J* = 8,2 Hz, 1H), [5,34-5,29 (m) y 5,23-5,18 (m), *J*_{HF} = 45 Hz, 1H], 4,30-4,13 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

10

15

Etapa 2. Síntesis de ácido (6S)-3-(4-cloro-2-metilfenil)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxílico (C21).

20

Se añadió hidróxido potásico (13 mmol) a una solución de **C20** (2,2 g, 6,5 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se enfrió en un baño de hielo, se acidificó a pH de 4-5 mediante la adición de una solución de cloruro de hidrógeno y se concentró al vacío. Este material se usó sin purificación en la siguiente etapa. CLEM *m/z* 311,3 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺.

25

Etapa 3. Síntesis de (6S)-3-(4-cloro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (6).

30

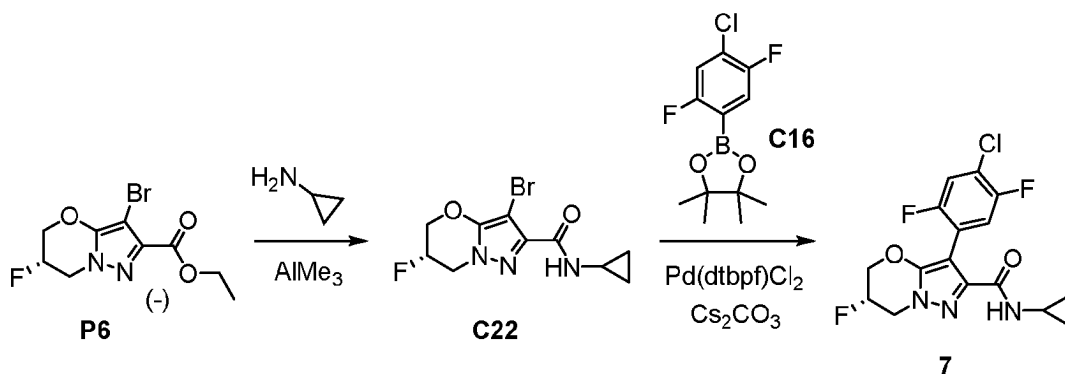
Una solución de **C21** (de la etapa previa, ≤6,5 mmol) y ciclopropanamina (600 mg, 10,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (2,49 ml, 14,3 mmol). Después, se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (4,55 g, 14,3 mmol, en forma de una solución al 50 % en acetato de etilo) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. Una porción del material resultante se sometió a cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Princeton, 4-etil piridina, 5 μm; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono/etanol), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,89 g). Este material era cristalino según difracción de rayos X en polvo. El resto se recrystalizó en metanol para proporcionar más cantidad de producto (0,97 g). Rendimiento combinado en 2 etapas: 1,86 g, 5,32 mmol, 82 %. CLEM *m/z* 350,4 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s a, 1H), 7,21 (d, mitad de cuadruplete de AB, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (dd a, mitad de patrón de ABX, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,75 (s a, 1H), [5,34-5,29 (m) y 5,23-5,18 (m), *J*_{HF} = 45 Hz, 1H], 4,65-4,49 (m, 2H), 4,40 (ddd, mitad de patrón de ABXY, *J* = 36,7, 14,2, 3,3 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 36,9, 12,7 Hz, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,80-0,73 (m, 2H), 0,57-0,50 (m, 2H).

40

Ejemplo 7

(6S)-3-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-N-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (7)

45



Etapa 1. Síntesis de (6S)-3-bromo-N-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (C22).

5

Se añadió trimetilaluminio (solución 2 M en tolueno; 8 ml, 16 mmol) a una solución de **P6** (2,5 g, 8,5 mmol) y ciclopropanamina (8 ml) en tolueno (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron y se filtraron. Después de haber tratado el filtrado con gel de sílice, se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 2,30 g, 7,56 mmol, 89 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,81 (s a, 1H), [5,36-5,30 (m) y 5,25-5,18 (m), J_{HF} = 45,2 Hz, 1H], 4,77-4,67 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,42-4,21 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 0,86-0,79 (m, 2H), 0,64-0,58 (m, 2H).

10

Etapa 2. Síntesis de (6S)-3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (7).

15

Una mezcla de **C22** (600 mg, 1,97 mmol), **C16** (850 mg, 3,10 mmol) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (1,5 ml) se desgasificó rociando con nitrógeno durante 2 minutos, tras lo cual se añadió [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (30 mg, 46 μmol). Después de haber calentado la mezcla de reacción a 100 °C durante 3 horas, se filtró y se concentró al vacío. La purificación usando HPLC de fase inversa (Columna: YMC-Triart C18, 5 μm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: del 42 % al 62 % de B) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 257 mg, 0,691 mmol, 35 %. CLEM *m/z* 371,9 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (dd, *J* = 9,0, 6,5 Hz, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,15 (dd, *J* = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 6,87 (s a, 1H), [5,37-5,29 (m) y 5,25-5,18 (m), J_{HF} = 44,9 Hz, 1H], 4,69-4,59 (m, 1H), 4,51 (dd a, *J* = 16,5, 15 Hz, 1H), 4,37 (ddd, mitad de patrón de ABXY, *J* = 36,5, 14,6, 3,0 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 36,9, 12,8 Hz, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 0,84-0,76 (m, 2H), 0,63-0,56 (m, 2H).

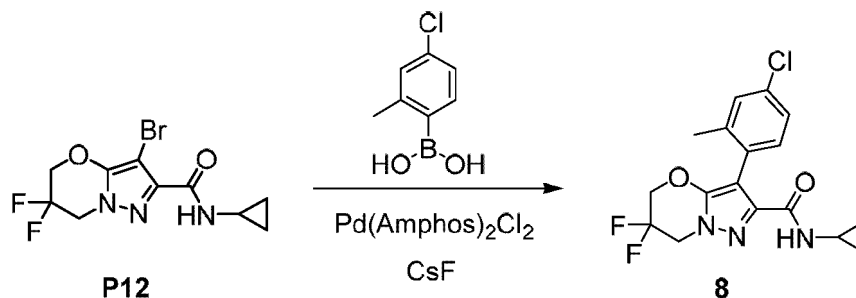
20

25

Ejemplo 8

30

3-(4-Cloro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (8)



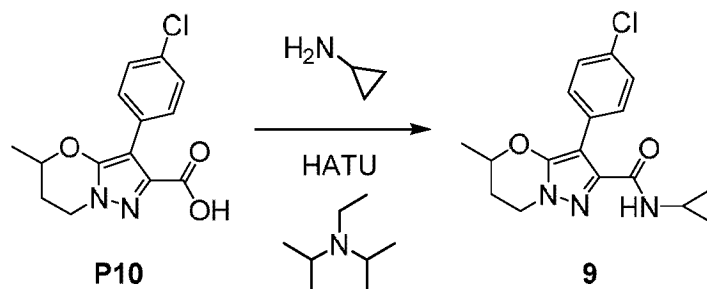
35

Una mezcla de **P12** (50 mg, 0,16 mmol), ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (40 mg, 0,23 mmol) y fluoruro de cesio (73 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se desgasificó mediante rociado con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió bis[di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaldio (II) (10 mg, 14 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después, se filtró y el filtrado se concentró al vacío; La HPLC de fase inversa (Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: del 40 % al 60 % B) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 8 mg, 20 μmol, 12 %. CLEM *m/z* 368,0 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s a, 1H), 7,18 (s a, 2H), 6,74 (s a, 1H), 4,57 (t, J_{HF} = 12,0 Hz, 2H), 4,34 (t, J_{HF} = 10,4 Hz, 2H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 0,81-0,74 (m, 2H), 0,58-0,51 (m, 2H).

40

Ejemplo 9

3-(4-Clorofenil)-N-ciclopropil-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (**9**)

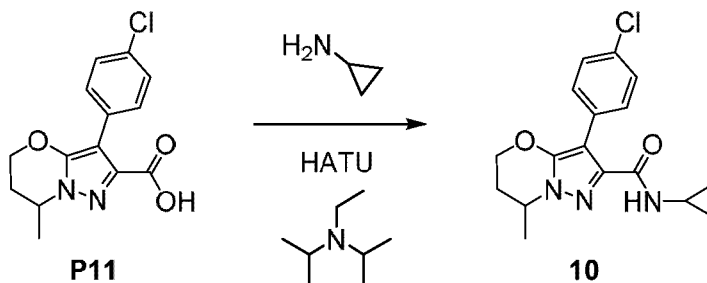


5

A una solución de **P10** (de la Preparación P10, etapa 3; 350 mg, $\leq 0,47$ mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU; 757 mg, 2,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, tras lo cual se trató con ciclopropanamina (126 mg, 2,2 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (60 ml), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa (Columna: Boston Symmetrix C18 ODS-H, 5 μ m; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: del 40 % al 60 % de B), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 52 mg, 0,16 mmol, 34 %. CLEM *m/z* 331,8 (patrón de isótopo de cloro observado) $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d a, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,31 (d a, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,90 (s a, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,29-4,09 (m, 2H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,85-0,76 (m, 2H), 0,63-0,55 (m, 2H).

Ejemplo 10

3-(4-Clorofenil)-N-ciclopropil-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (**10**)



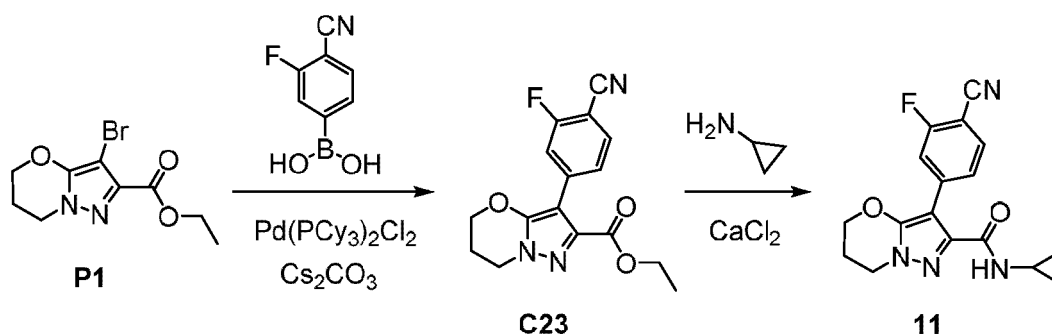
25

La conversión de **P11** en el producto se realizó usando el método descrito para la síntesis de **9** en el Ejemplo 9. En este caso, el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Synergi C18, 4 μ m; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: del 45 % al 65 % de B) y se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 68 mg, 0,20 mmol, 33 %. CLEM *m/z* 331,9 (patrón de isótopo de cloro observado) $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,00 (s a, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,84-0,77 (m, 2H), 0,65-0,58 (m, 2H).

Ejemplo 11

3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (**11**)

35



Etapa 1. Síntesis de 3-(4-ciano-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxilato de etilo (C23).

5 Una mezcla de **P1** (200 mg, 0,73 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (160 mg, 0,97 mmol) y carbonato de cesio (400 mg, 1,23 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se desgasificó mediante rociado con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (10 mg, 14 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después, se diluyó con agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro

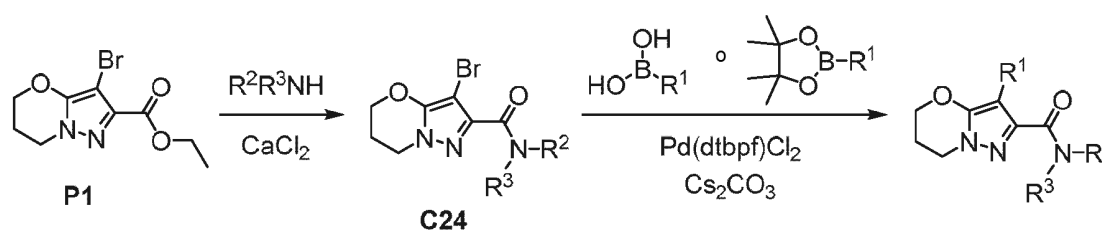
10 sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía preparativa de capa fina proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 200 mg, 0,63 mmol, 86 %.

Etapa 2. Síntesis de 3-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida (11).

15 Una mezcla de **C23** (150 mg, 0,476 mmol), cloruro cálcico (50 mg, 0,45 mmol) y ciclopropanamina (0,5 ml) en metanol (2 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μ m; Fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: del 36 % al 56 % de B), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 47,4 mg, 0,145 mmol, 30 %. CLEM m/z 327,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68-7,60 (m, 2H), 7,55 (dd, $J = 7,8, 7,0$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,41 (dd, $J = 5,3, 5,0$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 2H), 0,65-0,59 (m, 2H).

Método A

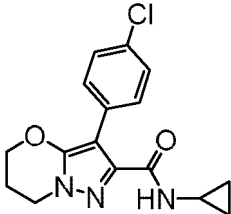
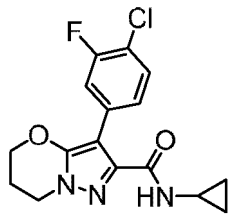
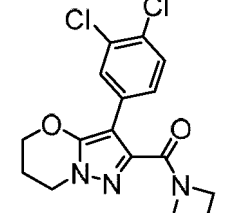
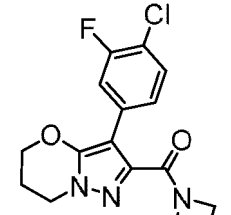
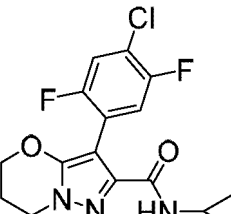
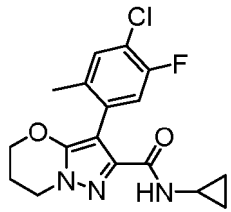
25 *Síntesis de dos etapas de 3-sustituída-N-sustituída-6,7-dihidro-5H-pirazo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamidas a partir de P1*



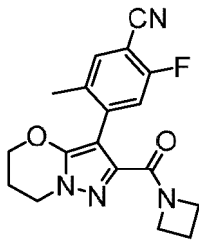
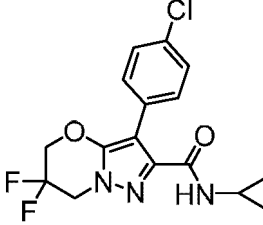
30 Una mezcla de **P1** (55 mg, 200 μ mol), cloruro cálcico (22 mg, 200 μ mol) y la amina necesaria R^2R^3NH (800 μ mol) en metanol (2 ml) se agitó en un vial tapado a 65 °C durante 16 horas, tras lo cual el disolvente se retiró usando un concentrador Speedvac®. El residuo se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron usando un concentrador Speedvac® para proporcionar el intermedio 3-bromo-N-sustituída-6,7-dihidro-5H-pirazo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida **C24** en bruto. Una solución de este **C24** en 1,4-dioxano (solución 0,1 M, 1,0 ml, 100 μ mol) se mezcló con el ácido borónico o éster borónico necesario (150 μ mol), seguido de la adición de una solución acuosa de carbonato de cesio (1 M, 200 μ l, 200 μ mol) y [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,3 mg, 2 μ mol), y el vial de reacción se tapó y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de haber concentrado la mezcla de reacción a sequedad usando un concentrador Speedvac®, se sometió a HPLC de fase inversa usando uno de los siguientes sistemas para proporcionar el producto: 1) Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μ m; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: del 25 % al 60 % de B. 2) Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μ m; Fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: del 30 % al 70 % de B.

45

Tabla 6. Método de preparación, estructura y propiedades físicas para los Ejemplos 12 - 19.

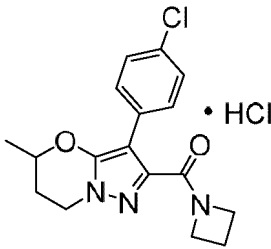
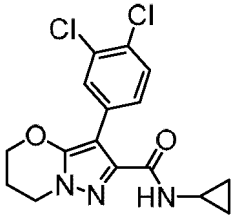
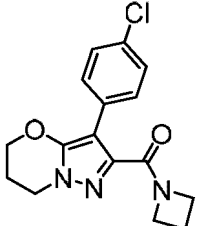
Número de ejemplo	Método de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, <i>m/z</i> del ion observado [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; <i>m/z</i> de espectro de masas [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
12	Ejemplo 9 ¹ ; P1		7,56 (d a, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,31 (d a, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (s a, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 5,3, 5,2 Hz, 2H), 4,21 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 2H), 0,63-0,56 (m, 2H); 318,0 (patrón de isótopo de cloro observado)
13	Ejemplo 9 ¹ ; P1		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,23 (d a, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 5, 5 Hz, 2H), 4,15 (dd, <i>J</i> = 6, 6 Hz, 2H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 2H), 0,66-0,61 (m, 2H), 0,58-0,53 (m, 2H); 336,2 (patrón de isótopo de cloro observado)
14	Ejemplo 4; P1		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,65 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, mitad de cuadruplete de AB, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, mitad de patrón de ABX, <i>J</i> = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 5,3, 5,0 Hz, 2H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 8,0, 7,5 Hz, 2H), 4,21 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 4,14 (dd, <i>J</i> = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 2,38-2,26 (m, 4H); 351,9 (patrón de isótopo de dicloro observado)
15	Ejemplo 1; P2		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,42-7,34 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 5,4, 5,0 Hz, 2H), 4,30 (dd, <i>J</i> = 7,9, 7,5 Hz, 2H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 6,2, 6,2 Hz, 2H), 4,15 (dd, <i>J</i> = 8,0, 7,6 Hz, 2H), 2,38-2,27 (m, 4H); <i>m/z</i> 358,0 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+Na ⁺]
16	Ejemplo 1; P3, C16		7,26 (dd, <i>J</i> = 9,4, 6,2 Hz, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,14 (dd, <i>J</i> = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 6,86 (s a, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 5,4, 5,3 Hz, 2H), 4,20 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H), 0,63-0,57 (m, 2H); 353,9 (patrón de isótopo de cloro observado)
17	Ejemplo 1 ² ; P3		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,28 (d a, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 5,1, 5,1 Hz, 2H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 6,3, 6,2 Hz, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,12 (s a, 3H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,58-0,52 (m, 2H); 349,9 (patrón de isótopo de cloro observado)

(continuación)

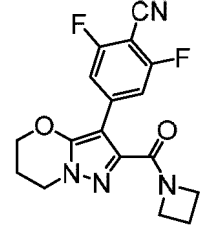
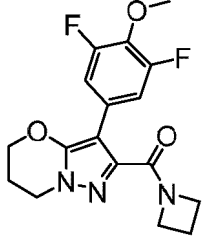
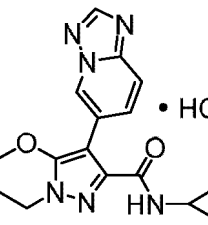
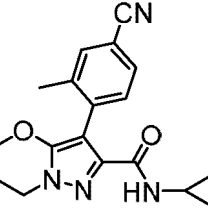
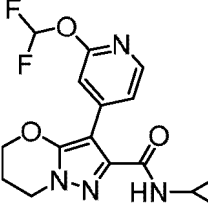
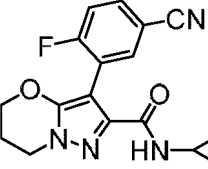
Número de ejemplo	Método de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ; Espectro de masas, <i>m/z</i> del ion observado [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; <i>m/z</i> de espectro de masas [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
18	Ejemplo 1 ² ; P2		7,42 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, <i>J</i> = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 5,3, 5,3 Hz, 2H), 4,24 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,10 (dd, <i>J</i> = 7,9, 7,5 Hz, 2H), 2,39-2,24 (m, 4H), 2,19 (s, 3H); 341,1
19	Ejemplo 1; P12		7,54 (d a, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (s a, 1H), 4,54 (t, <i>J</i> _{HF} = 12,2 Hz, 2H), 4,38 (t, <i>J</i> _{HF} = 10,4 Hz, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 0,85-0,79 (m, 2H), 0,63-0,57 (m, 2H); 353,9 (patrón de isótopo de cloro observado)

1. El ácido 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxílico necesario se sintetizó a partir de P1 usando la química descrita en la Preparación P10.
2. El reactivo de boronato se sintetizó a partir del bromuro de arilo correspondiente, usando el método descrito en el Ejemplo 3.

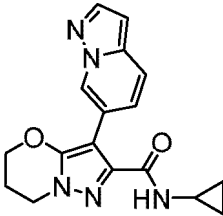
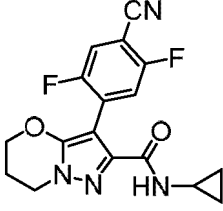
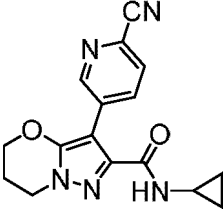
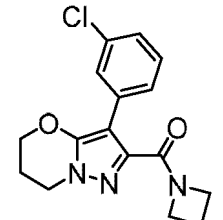
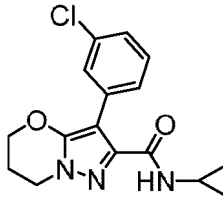
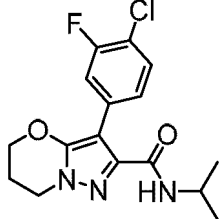
Tabla 7. Método de preparación, datos de estructura y espectrometría de masas para los Ejemplos 20 - 58.

Número de ejemplo	Método de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	<i>m/z</i> de espectro de masas [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
20	Ejemplo 9; P10		331,8 (patrón de isótopo de cloro observado)
21	Ejemplo 11; P1		351,9 (patrón de isótopo de dicloro observado)
22	Ejemplo 11; P1		318,1 (patrón de isótopo de cloro observado)

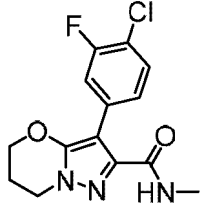
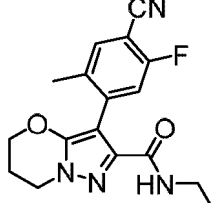
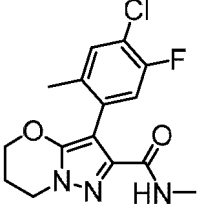
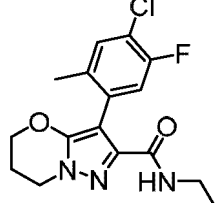
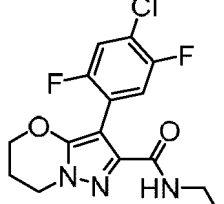
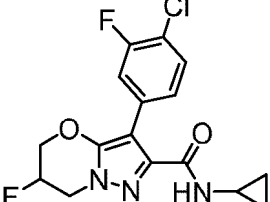
(continuación)

Número de ejemplo	Método de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	<i>m/z</i> de espectro de masas [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
23	Ejemplo 9 ^{1,2} ; P1		367,1 [M+Na ⁺]
24	Ejemplo 9 ^{1,2} ; P1		350,2
25	Ejemplo 1 ² ; P3		325,3
26	Ejemplo 1 ² ; P3		323,1
27	Ejemplo 1 ³ ; P3		351,2
28	Ejemplo 1; P3		327,1

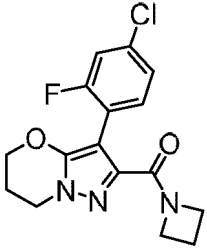
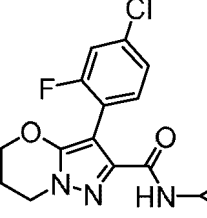
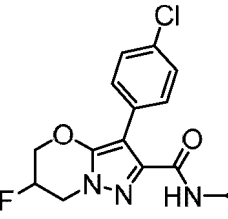
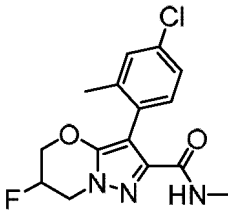
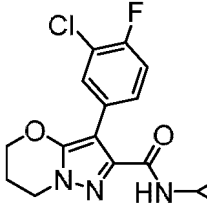
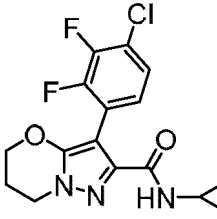
(continuación)

Número de ejemplo	Método de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	<i>m/z</i> de espectro de masas [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
29	Ejemplo 1 ³ ; P3		324,1
30	Ejemplo 1 ³ ; P3		345,0
31	Ejemplo 1 ² ; P3		310,2
32	Ejemplo 1; P2		317,9 (patrón de isótopo de cloro observado)
33	Ejemplo 1; P3		317,9 (patrón de isótopo de cloro observado)
34	Método A; P1		338

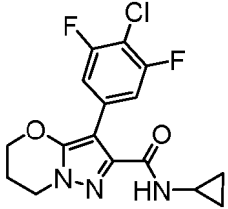
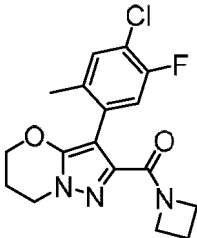
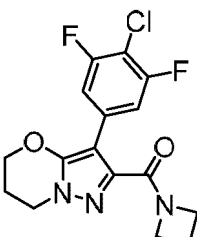
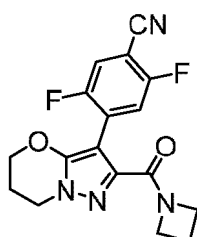
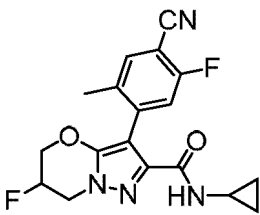
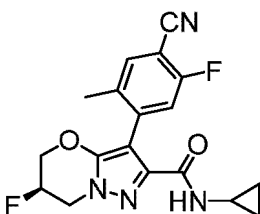
(continuación)

Número de ejemplo	Método de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	<i>m/z</i> de espectro de masas [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
35	Método A; P1		310
36	Método A ³ ; P1		329
37	Método A ³ ; P1		324
38	Método A ³ ; P1		338
39	Método A; C16		342
40	Ejemplo 1 ⁴ ; C6		354,3 (patrón de isótopo de cloro observado)

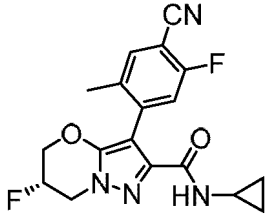
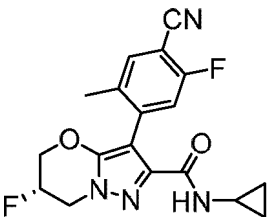
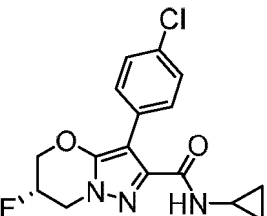
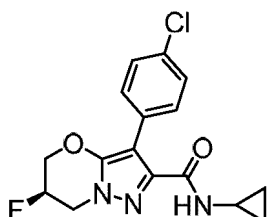
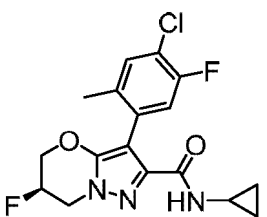
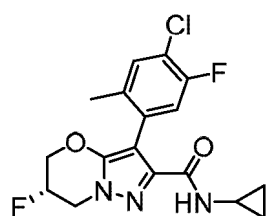
(continuación)

Número de ejemplo	Método de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	m/z de espectro de masas $[M+H]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
41	Ejemplo 1; P2		335,8 (patrón de isótopo de cloro observado)
42	Ejemplo 1; P3		335,8 (patrón de isótopo de cloro observado)
43	Ejemplo 1 ⁴ ; C6		335,9 (patrón de isótopo de cloro observado)
44	Ejemplo 1 ⁴ ; C6		350,2 (patrón de isótopo de cloro observado)
45	Ejemplo 1; P3		335,9 (patrón de isótopo de cloro observado)
46	Ejemplo 1; C17, P3		353,9 (patrón de isótopo de cloro observado)

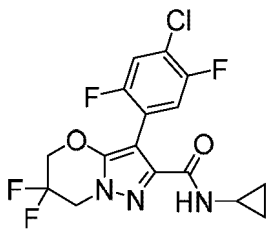
(continuación)

Número de ejemplo	Método de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	<i>m/z</i> de espectro de masas [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
47	Ejemplo 1 ² ; P3		353,9 (patrón de isótopo de cloro observado)
48	Ejemplo 1 ³ ; P2		349,9 (patrón de isótopo de cloro observado)
49	Ejemplo 1 ² ; P2		353,9 (patrón de isótopo de cloro observado)
50	Ejemplo 1 ³ ; P2		344,9
51	Ejemplo 1 ^{3,4} ; C6		359,2
52	Ejemplo 51 ^{5,6}		359,0

(continuación)

Número de ejemplo	Método de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	<i>m/z</i> de espectro de masas [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
53A	Ejemplo 51 ^{5,6,7}		359,1
53B	Ejemplo 7 ³ ; C22		359,0
54	Ejemplo 7; C22		335,9 (patrón de isótopo de cloro observado)
55	Ejemplo 7 ⁸ ; P7		336,1 (patrón de isótopo de cloro observado)
56	Ejemplo 1 ^{3,4,9,10} ; C6		368,0 (patrón de isótopo de cloro observado)
57	Ejemplo 1 ^{3,4,9,10} ; C6		368,0 (patrón de isótopo de cloro observado)

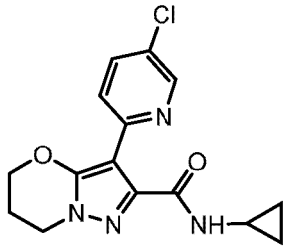
(continuación)

Número de ejemplo	Método de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	m/z de espectro de masas $[M+H]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
58	Ejemplo 1; P12, C16		389,9 (patrón de isótopo de cloro observado)
<p>1. El ácido 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxílico necesario se sintetizó a partir de P1 usando la química descrita en la Preparación P10.</p> <p>2. En este caso, se usó el 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, en lugar del ácido borónico.</p> <p>3. El reactivo de boronato se sintetizó a partir del bromuro de arilo correspondiente, usando el método descrito en el Ejemplo 3.</p> <p>4. El Intermedio C6 se convirtió en la 3-bromo-N-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida necesaria usando la química descrita para la síntesis de 6 a partir de C20 en el Ejemplo 6.</p> <p>5. El Ejemplo 51 se separó en sus enantiómeros de componente mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-2, 5 µm; Fase móvil 7:3 de dióxido de carbono/metanol). El primer enantiómero en eluirse se asignó como Ejemplo 53A, y el último enantiómero en eluirse como Ejemplo 52.</p> <p>6. La estereoquímica absoluta indicada se asignó inicialmente basándose en la bioactividad relativa de los Ejemplos 52 y 53A (véase Tabla 8), en analogía a los Ejemplos 54 y 55, que se sintetizaron a partir de intermedio de quiralidad conocida (C22 y P7, respectivamente).</p> <p>7. La estereoquímica absoluta indicada del Ejemplo 53A también se apoyó en la síntesis del enantiómero individual C22 (véase el Ejemplo 53B). Las bioactividades de los Ejemplos 53A y 53B fueron esencialmente equivalentes, y drásticamente diferentes de las del Ejemplo 52 (véase la Tabla 8).</p> <p>8. El Intermedio P7 se convirtió en la (6R)-3-bromo-N-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida necesaria usando la química descrita para la síntesis de 6 a partir de C20 en el Ejemplo 6.</p> <p>9. Se separó 3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida racémica en sus enantiómeros de componente mediante cromatografía de fluidos supercríticos [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Fase móvil: 7:3 de dióxido de carbono/(hidróxido de amonio al 0,1 % en etanol)]. El primer enantiómero en eluirse fue el Ejemplo 56 y el último enantiómero en eluirse fue el Ejemplo 57. El Ejemplo 57 se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,225 % en acetonitrilo; Gradiente: del 32 % al 52 % de B).</p> <p>10. Las estereoquímicas absolutas indicadas para los Ejemplos 56 y 57 se asignaron provisionalmente basándose en sus actividades relativas (véase la Tabla 8); la estereoquímica absoluta del flúor se estableció de manera análoga a los Ejemplos 54 y 55, que se prepararon a partir de los intermedios homocirales C22 y P7, respectivamente.</p>			

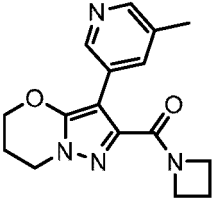
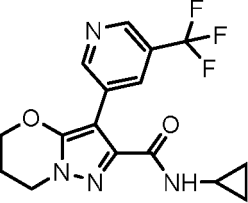
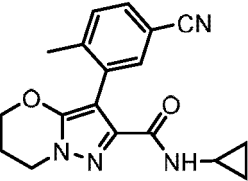
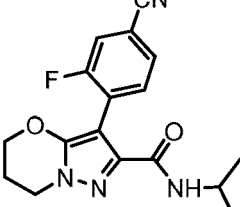
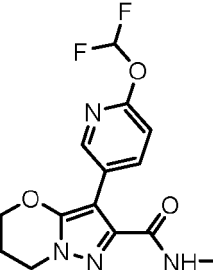
Usando la metodología descrita anteriormente para los Ejemplos 1-58, también se prepararon los compuestos en la Tabla 8.

5

Tabla 8. Ejemplos 59 - 64.

Ejemplo	Estructura
59	

(continuación)

Ejemplo	Estructura
60	
61	
62	
63	
64	

La afinidad de unión de PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D para los compuestos de la presente invención se determinó utilizando el siguiente o siguientes ensayos biológicos:

5

Ensayos biológicos

La secuencia de codificación PDE4A3 humana (aminoácidos 2 a 825 de la secuencia con número de acceso NP_001104779) se clonó en el vector de expresión pFastBac de baculovirus (Invitrogen) diseñado para incluir una etiqueta de afinidad His6 N-terminal y una etiqueta de afinidad FLAG C-terminal para ayudar en la purificación. El báculo recombinante se aisló y se usó para transfectar células de insecto para generar un stock vírico. Para generar pasta celular para la purificación, las células de insectos se infectaron con el stock vírico y las células se cosecharon 72 horas después de la infección. La pasta de células de insecto se lisó y después de la centrifugación, el sobrenadante se unió por lotes a Ni-NTA agarosa (GE Healthcare) y se eluyó con imidazol 250 mM. Este eluato se diluyó con tampón FLAG (Tris HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, glicerol al 5 %, TCEP 1 mM con inhibidores de la proteasa) y unido por lotes a la agarosa M2 ant-FLAG (Sigma) durante la noche a 4 ° C. La agarosa se empaquetó en una columna, se lavó con tampón y se eluyó con tampón que contenía eluyente usando 250 µg/ml de péptido Flag. Las fracciones se analizaron usando tinción de SDS-PAGE azul de Coomassie y se agruparon basándose en la pureza. Las fracciones agrupadas se cromatografiaron en una columna S200 de 120 ml (GE Healthcare) en Tris HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, TCEP 2 mM con inhibidores de la proteasa. Las fracciones de PDE4A3 se analizaron mediante tinción con SDS-PAGE azul de Coomassie, agrupadas basándose en la pureza,

20

dializadas contra Tris HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, glicerol al 20 %, TCEP 2 mM, congeladas y almacenadas a -80 °C.

5 La secuencia de codificación de PDE4B1 humana (aminoácidos 122 a 736 de la secuencia con número de acceso Q07343) con las mutaciones que dan como resultado las sustituciones de aminoácidos S134E, S654A, S659A y S661A se clonó en el vector de expresión pFastBac de baculovirus (Invitrogen) diseñado para incluir una etiqueta de afinidad His6 N-terminal para ayudar en la purificación seguido de un sitio de escisión de trombina. El bÁcmido recombinante se aisló y se usó para transfectar células de insecto para generar un stock vírico. Para generar pasta celular para la purificación, se infectaron células de insecto con el stock vírico y las células se recogieron 72 horas
10 después de la infección como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. La pasta de células de insecto se lisó y después de la centrifugación, el sobrenadante se cromatografió en agarosa Ni-NTA (Qiagen) como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Las fracciones de elución de agarosa Ni-NTA que contenían PDE4 se combinaron, se diluyeron con tampón Q A (Tris HCl 20 mM, pH 8, glicerol al 5 %, TCEP 1 mM) para reducir el NaCl a -100 mM y se cargaron en una columna Source 15Q (GE Healthcare).
15 Después de lavar con tampón Q A/tampón B al 10 % hasta la línea de base, PDE4D se eluyó con un gradiente de 10 % a 60 % de Tampón B (Tris HCl 20 mM pH 8, NaCl 1 M, glicerol al 5 %, TCEP 1 mM). Las fracciones de PDE4D se analizaron mediante tinción con SDS-PAGE azul de Coomassie, agrupadas basándose en la pureza, congeladas y almacenadas a -80 °C.

20 La secuencia de codificación PDE4C1 humana (aminoácidos 2 a 712 de la secuencia con número de acceso NP_000914.2) se clonó en el vector de expresión pFastBac de baculovirus (Invitrogen) diseñado para incluir una etiqueta de afinidad His6 N-terminal y una etiqueta de afinidad FLAG C-terminal para ayudar en la purificación. El bÁcmido recombinante se aisló y se usó para transfectar células de insecto para generar un stock vírico. Para generar pasta celular para la purificación, Las células de insectos se infectaron con el stock vírico y las células se cosecharon 72 horas después de la infección. La pasta de células de insecto se lisó y después de la centrifugación, el sobrenadante se unió por lotes a Ni-NTA agarosa (GE Healthcare) y se eluyó con imidazol 250 mM. Este eluato se diluyó con tampón FLAG (Tris HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, glicerol al 5 %, TCEP 1 mM con inhibidores de la proteasa) y se unió por lotes a agarosa M2 anti-FLAG (Sigma) durante la noche a 4 ° C. La agarosa se empaquetó en una columna, se lavó con tampón y se eluyó con tampón que contenía eluyente usando 250 µg/ml de péptido
25 Flag. Las fracciones se analizaron usando tinción de SDS-PAGE azul de Coomassie y se agruparon basándose en la pureza. Las fracciones agrupadas se cromatografiaron en una columna S200 de 120 ml (GE Healthcare) en Tris HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, TCEP 2 mM con inhibidores de la proteasa. Las fracciones de PDE4C1 se analizaron mediante tinción con SDS-PAGE azul de Coomassie, agrupadas basándose en la pureza, dializadas contra Tris HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, glicerol al 20 %, TCEP 2 mM, congeladas y almacenadas a
30 -80 °C.
35

Una parte de la secuencia de codificación PDE4D3 humana (aminoácidos 50 a 672 de la secuencia con número de acceso Q08499-2) se clonó en el vector de expresión pFastBac de baculovirus (Invitrogen) diseñado para incluir una etiqueta de afinidad His6 C-terminal para ayudar en la purificación como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain
40 Research 985 (2003) 113-126. El bÁcmido recombinante se aisló y se usó para transfectar células de insecto para generar un stock vírico. Para generar pasta celular para la purificación, Se infectaron células de insecto y las células se recogieron 72 horas después de la infección. La pasta de células de insecto se lisó y después de la centrifugación, el sobrenadante se cromatografió en agarosa Ni-NTA (Qiagen) como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Las fracciones de elución de agarosa Ni-NTA que contenían PDE4 se
45 agruparon, se diluyeron con tampón Q A (Tris HCl 50 mM, pH 8, glicerol al 4 %, NaCl 100 mM, TCEP 1 mM, Inhibidores de la proteasa sin EDTA (Roche)) para reducir el NaCl a -200 mM, y se cargaron en una columna Q Sepharose (GE Healthcare). Después de lavar con tampón Q A hasta valor inicial, PDE4D se eluyó con un gradiente de 10 % a 60 % de Tampón B (Tris HCl 50 mM pH 8, NaCl 1 M, glicerol al 4 %, TCEP 1 mM). Las fracciones de PDE4D se analizaron mediante tinción con SDS-PAGE azul de Coomassie, agrupadas basándose en la pureza,
50 congeladas y almacenadas a -80 °C.

Los ensayos PDE4A3, PDE4B1, PDE4C1 y PDE4D3 utilizan la tecnología del Ensayo de proximidad por centelleo (SPA) para medir la inhibición de la actividad enzimática de PDE4A3, PDE4B1, PDE4C1 y PDE4D3 recombinante humana por compuestos *in vitro*. Los ensayos PDE4A3, PDE4B1, PDE4C1 y PDE4D3 se ejecutan en paralelo
55 utilizando parámetros idénticos, excepto por la concentración de enzima (80 pM de PDE4A3, 40 pM de PDE4B1, 40 pM de PDE4C1 y 10 pM de PDE4D3). Los ensayos se realizan en un formato de 384 pocillos con 50 µl de tampón de ensayo (50 mM TRIS pH 7,5; MgCl₂ 1,3 mM; 0,01 % Brij) que contiene suficiente PDE4A3, PDE4B1, PDE4C1 y PDE4D3 para convertir -20 % de sustrato (AMPC 1 µM que consiste en 20 nM ³H-CAMP + 980 µM de AMPC frío) y una gama de inhibidores. Las reacciones se incubaron durante 30 minutos a 25 °C. La adición de 20 µl de perlas SPA de silicato de itrio de 8 mg/ml (PerkinElmer) detiene la reacción. Las placas se precintan (TopSeal, PerkinElmer) y las perlas se dejaron asentar durante 8 horas, después de lo cual se leyeron en TriLux MicroBeta durante la noche.

Tabla 9. Actividad biológica de los Ejemplos 1 - 58.

ES 2 775 674 T3

Número de ejemplo	Cl ₅₀ de PDE4B1FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4A3FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4C1FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4D3FL humano (nM) ^a	Nombre IUPAC
1	211 ^b	241 ^b	653 ^b	>29800 ^b	azetidín-1-il[3-(4-cloro-2-metilfenil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazin-2-il] metanona
2	219 ^b	120 ^b	368 ^b	>29500 ^b	3-(4-cloro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ortociclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
3	27,6 ^b	31,9 ^b	104 ^b	>15100 ^b	azetidín-1-il[3-(4-cloro-2,5-difluorofenil) -6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazin-2-il] metanona
4	115 ^b	248	186	>17800 ^b	azetidín-1-il[3-(4-cloro-2,3-difluorofenil) -6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazin-2-il] metanona
5	97,4 ^b	34,1 ^b	232 ^b	>11900 ^b	3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
6	44,3	14,4	121	4700	(6 <i>S</i>)-3-(4-cloro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
7	6,51	2,00	31,4	306	(6 <i>S</i>)-3-(4-cloro-2,5-difluorofenil) - <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
8	28,2	5,29	67,0	974	3-(4-cloro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,6-difluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
9	1990	1460	4520	5090	3-(4-clorofenil) - <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
10	4130 ^b	5570	2810	>30000 ^b	3-(4-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-7-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
11	972 ^b	164	284	>30000 ^b	3-(4-ciano-3-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
12	329 ^b	563	511	>29400 ^b	3-(4-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
13	57,0 ^b	50,4	71,6	>16400 ^b	3-(4-cloro-3-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
14	37,1	N.D. ^c	N.D.	12700 ^b	azetidín-1-il [3-(3,4-diclorofenil) -6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazin-2-il] metanona
15	57,8 ^b	92,0 ^d	97,0 ^d	>18300 ^b	azetidín-1-il[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazin-2-il] metanona
16	46,0 ^b	36,7 ^b	133 ^b	>6810 ^b	3-(4-cloro-2,5-difluorofenilo)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
17	21,3 ^b	11,0 ^d	89,0 ^d	4830 ^b	3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenilo)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
18	40,9 ^b	23,8 ^b	136 ^b	6300 ^b	4-[2-(azetidín-1-ilcarbonil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazin-3-il]-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo
19	67,8	32,9	69,5	3080	3-(4-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,6-difluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
20	2970	11800	>17000	>30000	sal de clorhidrato de la azetidín-1-il[3-(4-clorofenil)-5-metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazin-2-il]metanona

(continuación)

Número de ejemplo	Cl ₅₀ de PDE4B1FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4A3FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4C1FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4D3FL humano (nM) ^a	Nombre IUPAC
21	90,9 ^b	103	126	>9700 ^b	<i>N</i> -ciclopropil-3- (3,4-diclorofenil) -6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
22	483 ^b	877	977	>30000 ^b	azetidin-1-il[3-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazin-2-il]metanona
23	173 ^b	305	770	>21400 ^b	4-[2-(azetidin-1-ilcarbonil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5, 1- <i>b</i>] [1,3] oxazin-3-il]-2,6-difluorobenzonitrilo
24	393 ^b	681	421	>30000 ^b	azetidin-1-il [3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazin-2-il]metanona
25	2080	4370 ^d	2620 ^d	>30000	sal de clorhidrato de la <i>N</i> -ciclopropil-3- ([1,2,4] triazolo[1,5- <i>a</i>] piridin-6-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
26	1650	4290	7310	>30000	3-(4-ciano-2-metilfenilo)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
27	178 ^b	115	389	>12800 ^b	<i>N</i> -ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi) piridin-4-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
28	1320	N.D.	N.D.	>30000	3-(5-ciano-2-fluorofenilo)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
29	3090 ^b	2190	4340	>30000 ^b	<i>N</i> -ciclopropil-3-(pirazolo [1,5- <i>a</i>] piridin-6-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
30	166 ^b	593	257	>17900 ^b	3-(4-ciano-2,5-difluorofenilo)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
31	1150	N.D.	N.D.	>30000	3-(6-cianopiridin-3-il)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
32	207	188	48,2	>12200	azetidin-1-il[3-(3-clorofenil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazin-2-il]metanona
33	1080	276	450	>29000	3-(3-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
34	979	220	1210	18700	3-(4-cloro-3-fluorofenil)- <i>N</i> -(propan-2-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
35	2300	933	1470	>23200	3-(4-cloro-3-fluorofenil)- <i>N</i> -metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
36	838 ^b	56,0	450	>20700 ^b	3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -etil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
37	918	363	854	11800	3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
38	168	26,2	152	3570	3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -etil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
39	1260	44,0	232	>29300	3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)- <i>N</i> -etil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
40	53,2 ^b	19,7 ^b	97,3 ^b	2140 ^b	3-(4-cloro-3-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida

(continuación)

Número de ejemplo	Cl ₅₀ de PDE4B1FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4A3FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4C1FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4D3FL humano (nM) ^a	Nombre IUPAC
41	1650	358	918	>30000	azetidín-1-il [3-(4-cloro-2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazin-2-il]metanona
42	2050	465	649	>30000	3-(4-cloro-2-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
43	86,2 ^b	38,0 ^b	174 ^b	>12600 ^b	3-(4-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
44	55,6	20,6	160	6420	3-(4-cloro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
45	363	64,0	244	2210	3-(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
46	471	175	169	11100	3-(4-cloro-2,3-difluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
47	90,0	15,7	45,8	1670	3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
48	65,0	12,1	63,8	706	azetidín-1-il[3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazin-2-il]metanona
49	111	13,3	91,9	1200	azetidín-1-il[3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazin-2-il]metanona
50	172 ^b	40,8 ^b	343	12500 ^b	4-[2-(azetidín-1-ilcarbonil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazin-3-il]-2,5-difluorobenzonitrilo
51	26,7 ^b	12,0 ^b	108	558 ^b	3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
52	3090 ^b	763 ^b	3020	>25000 ^b	(6 <i>R</i>)-3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
53A	10,6 ^b	5,35 ^b	74,7	312 ^b	(6 <i>S</i>)-3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
53B	29,2	6,45	75,9	337	(6 <i>S</i>)-3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
54	82,9	25,3	184	8250	(6 <i>S</i>)-3-(4-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
55	3610	1850	3840	>23600	(6 <i>R</i>)-3-(4-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
56	796	268	658	14600	(6 <i>R</i>)-3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
57	5,66	1,86	28,5	136	(6 <i>S</i>)-3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
58	8,52	1,00	16,4	156	3-(4-cloro-2,5-difluorofenil) - <i>N</i> -ciclopropil-6,6-difluoro-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3] oxazina-2-carboxamida
59	>30000	N/A	N/A	>30000	3-(5-cloropiridin-2-il)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida

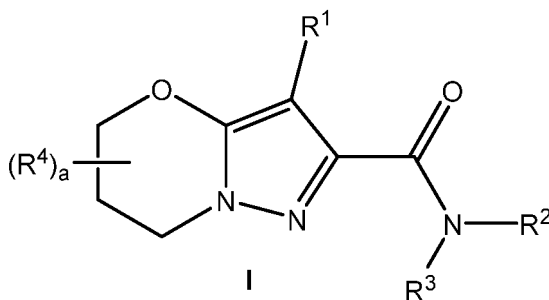
(continuación)

Número de ejemplo	Cl ₅₀ de PDE4B1FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4A3FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4C1FL humano (nM) ^a	Cl ₅₀ de PDE4D3FL humano (nM) ^a	Nombre IUPAC
60	>28928	N/A	N/A	>30000	3-(5-cloropiridin-2-il)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
61	>30000	N/A	N/A	30000	<i>N</i> -ciclopropil-3-(5-(trifluorometil) piridin-3-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
62	16556	N/A	N/A	>30000	3-(5-ciano-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
63	>22462	>30000	>30000	>30000	3-(4-ciano-2-fluorofenil)- <i>N</i> -isopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida
64	>21604	>27309	>30000	>30000	3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-ilo)- <i>N</i> -metil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo [5,1- <i>b</i>] [1,3]oxazina-2-carboxamida

a. Los valores representan la media geométrica de 2 - 6 determinaciones, salvo que se indique otra cosa.
b. El valor representa la media geométrica de ≥7 determinaciones.
c. No determinado.
d. El valor representa una determinación individual.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

10 R^1 es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros), arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en donde el cicloalquilo (C_3-C_8), el heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros), el arilo (C_6-C_{10}) y el heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno a cinco R^5 ;

15 cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros), arilo (C_6-C_{10}), y heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en donde el cicloalquilo (C_3-C_8), el heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros), el arilo (C_6-C_{10}) y el heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco R^6 ; o R^2 y R^3 , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros) o un heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en donde el heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros) y el heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco R^6 ;

20 cuando está presente, R^4 , en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, $-SF_5$, nitro, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquiltio (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, $-N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-O-C(=O)-N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-R^7$ y $-C(=O)-OR^7$;

25 cuando están presentes, R^5 y R^6 , en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, $-SF_5$, nitro, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquiltio (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, $-N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-O-C(=O)-N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-R^7$ y $-C(=O)-OR^7$;

30 R^7 y R^8 en cada caso se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6); y se representa mediante un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 o 3.

35 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 se selecciona entre:

- a) un fenilo opcionalmente sustituido; o
- b) un heteroarilo (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido.

40 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es un piridinilo, triazolopiridinilo, pirazolopiridinilo o benzooxazolilo opcionalmente sustituidos.

45 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es un piridinilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 está sustituido con de uno a tres R^5 , en donde cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

50 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_8) y heteroarilo (de 5 a 6 miembros), y cuando sea químicamente permisible, el cicloalquilo (C_3-C_8) y el heteroarilo (de 5 a 6 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^6 .

55

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de R² y R³ es hidrógeno y el otro se selecciona entre:

- a) un alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido; o
 b) un cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido con de uno a tres R⁶.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el cicloalquilo(C₃-C₈) opcionalmente sustituido es ciclopropilo.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² y R³, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con de uno a tres R⁶.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) es azetidino.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R⁴, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que a es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

azetidin-1-il[3-(4-cloro-2-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona;
 3-(4-cloro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 azetidin-1-il[3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona;
 azetidin-1-il[3-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona;
 3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 (6S)-3-(4-cloro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 (6S)-3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-cloro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-clorofenil)-N-ciclopropil-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-clorofenil)-N-ciclopropil-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-clorofenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 azetidin-1-il[3-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona;
 azetidin-1-il[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona;
 3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 4-[2-(azetidin-1-ilcarbonil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]-2-fluoro-5-metilbenzotrilo;
 3-(4-clorofenil)-N-ciclopropil-6,6-difluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 azetidin-1-il[3-(4-clorofenil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona, sal clorhidrato;
 N-ciclopropil-3-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 azetidin-1-il[3-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona;
 4-[2-(azetidin-1-ilcarbonil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]-2,6-difluorobenzotrilo;
 azetidin-1-il[3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona;
 N-ciclopropil-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida, sal
 clorhidrato;
 3-(4-ciano-2-metilfenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 N-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(5-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 N-ciclopropil-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-ciano-2,5-difluorofenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(6-cianopiridin-3-il)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 azetidin-1-il[3-(3-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]metanona;
 3-(3-clorofenil)-N-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxamida;

- 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 5 3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-*N*-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 azetidin-1-il[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-il]metanona;
 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-ciclopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-clorofenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 10 3-(4-cloro-2-metilfenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*-ciclopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-*N*-ciclopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-*N*-ciclopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 15 azetidin-1-il[3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-il]metanona;
 4-[2-(azetidin-1-ilcarbonil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il]-2,5-difluorobenzonitrilo;
 3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 (6*R*)-3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-
 carboxamida;
 20 (6*S*)-3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-
 carboxamida;
 (6*S*)-3-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-
 carboxamida;
 (6*S*)-3-(4-clorofenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 25 (6*R*)-3-(4-clorofenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;
 (6*R*)-3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-
 carboxamida;
 (6*S*)-3-(4-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-ciclopropil-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-
 carboxamida; y
 30 3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-*N*-ciclopropil-6,6-difluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

45 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 o un compuesto, una sal o una composición en combinación de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o dolencia mediada por las isoformas PDE4A, PDE4B y PDE4C, en donde dichas enfermedad o dolencia se selecciona entre el grupo que consiste en esquizofrenia, depresión, ansiedad, drogodependencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación, ictus, asma, enfermedad vascular cerebral y conjuntivitis alérgica.