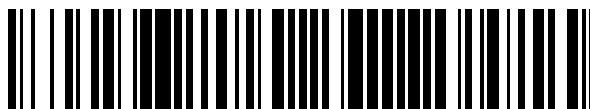


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 307**

51 Int. Cl.:

C07D 263/58 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2014** **PCT/EP2014/078221**
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15091647**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2014** **E 14818951 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017** **EP 3083574**

54 Título: **Derivados del ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico como inhibidores de KMO**

30 Prioridad:

19.12.2013 GB 201322512

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BOUILLOT, ANNE MARIE JEANNE;
MIRGUET, OLIVIER;
LIDDLE, JOHN y
WALKER, ANN LOUISE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 647 307 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

Derivados del ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico como inhibidores de KMO

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 5-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona que tienen actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de varios trastornos.

Antecedentes de la invención

- 10 La quinurenina monooxigenasa (KMO) es una monooxigenasa dependiente de dinucleótido de flavinadenina (FAD) localizada en la membrana mitocondrial externa. Se sabe que la KMO oxida L-quinurenina (KYN) a 3-hidroxiquinurenina (3HK) como parte de la ruta principal del catabolismo de triptófano. La 3HK a continuación se convierte en ácido 3-hidroxi-antranílico y ácido quinolínico por la quinureninasa (KYNU) y 3-hidroxi-antranilato 3,4-dioxigenasa (3-HAAO).

La KMO está altamente expresada en tejidos que incluyen el hígado, la placenta, el riñón [Alberati-Giani, FEBS Lett. 410: 407-412 (1997)] células endoteliales y monocitos y a un nivel inferior en microglia y macrófagos en el cerebro.

- 15 Los niveles incrementados de 3HK y ácido quinolínico y los niveles reducidos de ácido quinurénico (KYNA), que se forma a partir de quinurenina por un camino alternativo, han estado implicados en varias enfermedades, que incluyen la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA). [Amaral, Outeiro et al. Journal of Molecular medicine 2013: 91 (6): 705-713] y pancreatitis aguda [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867]. En el CNS se ha mostrado que la 3-HK y el ácido quinolínico son neurotóxicos y el KYNA tiene efectos neuroprotectores. Por lo tanto, se esperaría que la inhibición de la actividad oxidativa de la KMO diera como resultado niveles reducidos de 3-HK y ácido quinolínico y niveles incrementados de KYNA y que potencialmente mostrara beneficios para estas enfermedades.

- 25 Existe una gran cantidad de evidencia que muestra que el metabolismo del triptófano también se altera en una gama de entornos de lesiones agudas. Por ejemplo, el aumento de los niveles de quinurenina se ha asociado con el desarrollo de sepsis después de trauma [Pellegrin, 2005, Logters, 2009], mientras que los niveles elevados de quinurenina y 3-HK se correlacionan con el desarrollo de fallo orgánico en la pancreatitis aguda [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867]. Esta desregulación del metabolismo del triptófano está representada en parte por la inducción de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO, la enzima que convierte el triptófano en N-formil-quinurenina) como parte de la cascada inflamatoria, pero el desarrollo de la disfunción orgánica parece depender de los metabolitos aguas abajo [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867]

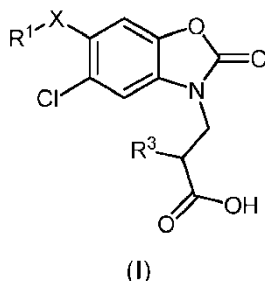
- 30 La pancreatitis aguda (AP) es el resultado de una lesión local al órgano causada por factores tales como el consumo excesivo de alcohol o los cálculos biliares. El dolor abdominal que surge es extremadamente severo, y los pacientes se presentarán invariablemente en un servicio de urgencias rápidamente después del inicio de un ataque, usando la elevación de la amilasa sérica como diagnóstico. En la mayoría de los casos, la enfermedad es autolimitada y el dolor se resuelve en 24-36 horas. Sin embargo, para el 20-30% restante de los pacientes se produce una respuesta inflamatoria sistémica, que da como resultado una progresión rápida a disfunción multiorgánica (MOD). Esto conduce a una estancia prolongada en la UCI (un promedio de 17 días), con una tasa de mortalidad de más del 30%. A pesar de esta gran necesidad no satisfecha y de la gravedad de la enfermedad, no hay tratamientos efectivos disponibles, y el estándar actual de atención es puramente de apoyo.

- 40 El documento SU1143745 describe métodos para la preparación de derivados de ácido 3-(3-benzoxazonil)propanoico. El documento JP54098330 describe la reacción de derivados de ácido benzoxazolpropiónico con cloruro de tionilo en la fabricación de derivado de oxazoloquinolina tricíclica o bactericidas derivados de tiazoloquinolina para uso agrícola y hortícola. Onkol et al., (J. Faculty of Pharmacy of Gazi University (202), 19 (1), 15-24) describen derivados de ácido (2-oxobenzazolin-3-il)alcanoico y el ensayo de estos compuestos para la actividad antinociceptiva. Kalcheva V et al. (Godishnik na Sofiiskiia Universitet Sv. Kliment Okhridski, Khimicheski Fakultet (1972), Volume Date 1969-1970, 64, 33-42) describen la cianoetilación de benzoxazolona, benzoxazolona y algunos derivados de benzoxazolona. Los documentos WO2013151707, WO2013033085, WO2013016488, WO2011091153, WO2010017132, WO2010017179, WO2010011302, WO2008022286 y WO2008022281 describen inhibidores de KMO para tratar trastornos o enfermedades neurodegenerativas; los documentos EP1475385, EP1424333 describen inhibidores de KMO para tratar afecciones degenerativas e inflamatorias. Sigue existiendo una necesidad de inhibidores de KMO efectivos que sean adecuados para administración intravenosa para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda y otras afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

- 55 Se ha encontrado ahora una clase estructuralmente nueva de compuestos que proporciona inhibidores de KMO que pueden ser útiles en el tratamiento de pancreatitis aguda y afecciones agudas asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Sumario de la invención

La presente invención por lo tanto proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



5 en la que:

X es un enlace y R¹ es -H, -halo o -CN; o

X es -CH₂- y R¹ es -H o -alquilo de C₁-₃; o

X es -O- y R¹ es -alquilo de C₁-₄, -(CH₂)ₘCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)ₙ-cicloalquilo de C₃-₄, -(CH₂)ₙ-oxetano, -bencilo o -CHR²heteroarilo; en la que el heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, metilo, etilo u O;

10 m = 1 o 2;

n = 0 o 1;

R²= -H, -metilo o -etilo; y

R³= H o metilo,

15 con tal de que el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales no sea ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico. El término "alquilo" como se usa aquí se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado en todas sus formas isoméricas. El término "alquilo de C₁-₄" se refiere a un grupo alquilo, que contiene por lo menos 1, y como mucho 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos alquilo de C₁-₄ incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y terc-butilo.

20 El término "halógeno" tal como se usa aquí se refiere a, por ejemplo, flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I) y el término "halo" se refiere a, por ejemplo, fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) o yodo (-I).

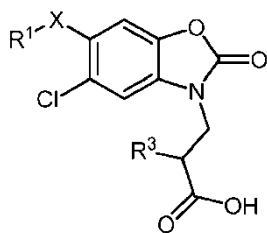
25 El término "heteroarilo" como se usa aquí se refiere a un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos. Cuando el término "heteroarilo" representa un grupo de 5 miembros contiene un heteroátomo seleccionado de O, N o S y puede opcionalmente contener de 1 a 3 átomos de nitrógeno adicionales. Cuando el término "heteroarilo" representa un grupo de 6 miembros, contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Los ejemplos de tales anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros incluyen, pero no están limitados a, pirrolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

30 El término "cicloalquilo" como se usa aquí se refiere a un anillo carbocíclico que comprende átomos de carbono. El término "cicloalquilo de C₃-₄" se refiere a un anillo carbocíclico que contiene 3 o 4 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo.

En aspectos adicionales de la invención, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

35 Como se discutió anteriormente, en un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



(I)

en la que:

X es un enlace y R¹ es -H, -halo o -CN; o

X es -CH₂- y R¹ es -H o -alquilo de C₁-₃; o

- 5 X es -O- y R¹ es -alquilo de C₁-₄, -(CH₂)ₘCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)ₙcicloalquilo de C₃-₄, -(CH₂)ₙoxetano, -bencilo o -CHR²heteroarilo; en la que el heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, metilo, etilo u O;

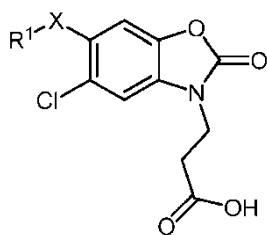
m = 1 o 2;

n = 0 o 1;

R² = -H, -metilo o -etilo; y

- 10 R³ = H o metilo,

con tal de que el compuesto de formula (I) o una de sus sales no sea ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzoxazol-3(2H)-il)propanoico o ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzoxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico. En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I') o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



(I')

- 15 en la que:

X es un enlace y R¹ es -H, -halo o -CN; o

X es -CH₂- y R¹ es -H o -alquilo de C₁-₃; o

X es -O- y R¹ es -alquilo de C₁-₄, -(CH₂)ₘCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)ₙcicloalquilo de C₃-₄, -(CH₂)ₙoxetano, -bencilo o -CHR²heteroarilo; en la que el heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido con metilo u O;

- 20 m = 1 o 2;

n = 0 o 1; y

R² = -H o -metilo,

con tal de que el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales no sea ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzoxazol-3(2H)-il)propanoico.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores de la actividad de KMO y, de este modo, se cree que son de uso potencial en el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por KMO.

Tales afecciones o trastornos incluyen pancreatitis aguda, otras afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, sepsis, choque cardiovascular, trauma severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, colecistitis aguda, quemaduras severas, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal,

- 30

enfermedad hepática aguda severa, encefalopatía hepática aguda severa o fallo renal agudo.

Las afecciones o trastornos adicionales incluyen enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, en las que las células de diversos tejidos y órganos exhiben patrones aberrantes de crecimiento, proliferación, migración, señalización, senescencia y muerte. En general, la enfermedad hiperproliferativa se refiere a enfermedades y trastornos asociados a la proliferación descontrolada de células, que incluyen, pero no están limitadas a, crecimiento incontrolado de células de órganos y tejidos que da como resultado cánceres y tumores benignos. Los trastornos hiperproliferativos asociados a células endoteliales pueden dar como resultado enfermedades de angiogénesis tales como angiomas, endometriosis, obesidad, degeneración macular relacionada con la edad y diversas retinopatías, así como la proliferación de ECs y células musculares lisas que causan restenosis como una consecuencia de la colocación de stents en el tratamiento de la aterosclerosis. Los trastornos hiperproliferativos que implican fibroblastos (es decir, la fibrogénesis) incluyen pero no están limitados a trastornos de cicatrización excesiva (es decir, fibrosis) tales como la degeneración macular relacionada con la edad, remodelación cardíaca y fallo asociado al infarto de miocardio, excesiva curación de heridas tal como ocurre comúnmente como una consecuencia de cirugía o heridas, queloides, y tumores fibroides y la colocación de stents.

Adicionalmente tales afecciones o trastornos incluyen rechazo de trasplante (supresión de las células T) y enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad renal crónica, trastornos inflamatorios sistémicos, trastornos inflamatorios cerebrales incluyendo malaria y tripanosomiasis africana, accidente cerebrovascular, y meningitis neumocócica.

Adicionalmente tales afecciones o trastornos incluyen cirrosis, pancreatitis crónica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, y lesión de reperfusión por isquemia.

Adicionalmente tales afecciones o trastornos además incluyen, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos psiquiátricos o neurológicos, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneración inducida por trauma, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelosa, esclerosis múltiple, epilepsia, consecuencias de accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trastornos isquémicos incluyendo apoplejía (isquemia focal), hipoxia, demencia multiinfarto, consecuencias de trauma o daño cerebral, daño a la médula espinal, demencia tal como demencia senil, encefalopatía inducida por el SIDA, otra encefalopatía relacionada con infección, meningitis viral o bacteriana, enfermedades infecciosas causadas por parásitos virales, bacterianos y otros (por ejemplo, infecciones generales del sistema nervioso central (SNC) tales como infección viral, bacteriana o parasitaria, por ejemplo, poliomyelitis, enfermedad de Lyme (infección por *Borrelia burgdorferi*)) choque séptico, y malaria, cánceres, cánceres con localización cerebral, encefalopatía hepática, lupus sistémico, analgesia y síntomas de abstinencia de opiáceos, hábitos alimenticios, trastornos psiquiátricos, tales como insomnio, depresión, esquizofrenia, déficit severo de la memoria de trabajo, déficit severo de almacenamiento de memoria de largo plazo, disminución de cognición, déficit severo de atención, déficit severo de funcionamiento ejecutivo, lentitud de procesamiento de la información, lentitud de la actividad neuronal, ansiedad, trastornos de ansiedad generalizados, ansiedad de pánico, trastornos obsesivo compulsivos, fobia social, ansiedad de rendimiento, trastorno de estrés post-traumático, reacción de estrés agudo, reacción de ajuste, trastorno de ansiedad por separación, ansiedad por retirada del alcohol, trastornos depresivos, trastornos del cerebro en desarrollo o envejecido, diabetes, y sus complicaciones, síndrome de Tourette, síndrome X frágil, trastornos del espectro autista, trastornos que causan grave y generalizado deterioro del pensamiento, sentimiento, lenguaje y de la capacidad para relacionarse con los demás, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicológicos caracterizados por alteraciones del estado emocional, tales como, sin limitación, trastorno bipolar, depresión unipolar, gran depresión, depresión endógena, depresión involutiva, depresión reactiva, depresión psicótica, depresión causada por afecciones médicas subyacentes, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos del estado de ánimo debidos al estado médico general, trastornos del estado de ánimo no especificados de otro modo y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias.

Además, tales afecciones o trastornos también incluyen, por ejemplo, pancreatitis aguda, pancreatitis necrosante aguda, SIDA (enfermedad), analgesia, meningitis aséptica, enfermedad cerebral, por ejemplo, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedad cerebral relacionada con el envejecimiento, y enfermedad cerebral del desarrollo, síndrome de desgaste profesional, envenenamiento con monóxido de carbono, paro o insuficiencia cardíaca y choque hemorrágico (isquemia cerebral global), formación de cataratas y envejecimiento del ojo, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, síndrome de fatiga crónica, estrés crónico, trastornos cognitivos, trastornos convulsivos, tales como variantes de gran mal y pequeño mal epiléptico y epilepsia compleja, diabetes mellitus, enfermedad del sistema nervioso central (por ejemplo, disquinesia, trastornos del movimiento inducidos por L-DOPA, adicción a drogas, dolor y cataratas), dependencia de fármacos, retirada de fármacos, trastornos de la alimentación, síndrome de Guillain Barré y otras neuropatías, encefalopatía hepática, enfermedad inmune, trastornos inmunitarios y tratamiento terapéutico dirigido a la modificación de respuestas biológicas (por ejemplo, administraciones de interferones o interleuquinas), trastornos inflamatorios del sistema nervioso central y/o sistema periférico nervioso, trastornos de lesiones (traumatismo, politraumatismo), trastornos mentales y de comportamiento, enfermedad metabólica, dolor de enfermedad, o trastorno seleccionado de un grupo de dolor inflamatorio, dolor neuropático o migraña, alodinia, dolor de hiperalgesia, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, fallo multiorgánico, casi ahogamiento, necrosis, neoplasias del cerebro, trastornos neoplásicos incluyendo linfomas y otros trastornos

maligos de la sangre, enfermedad del sistema nervioso (síndrome neurológico de alta presión, infección), adicción a la nicotina y otros trastornos adictivos, que incluyen el alcoholismo, dependencia de cannabis, benzodiazepinas, barbitúricos, morfina y cocaína, cambio del apetito, trastornos del sueño, cambios en el patrón de sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, culpa inapropiada de remordimiento, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos de cometer suicidio, sentimientos de desesperanza e inutilidad, agitación o retraso psicomotor, capacidad disminuida de pensamiento, concentración, o decisión, como un agente neuroprotector, dolor, trastorno de estrés postraumático, sepsis, enfermedad de la médula espinal, ataxia espino cerebelosa, lupus sistémico, lupus eritematoso, daño traumático al cerebro y la médula espinal, y síndromes de temblor y diferentes trastornos del movimiento (disquinesia), equilibrio deficiente, bradiquinesia, rigidez, temblor, cambio en el habla, pérdida de la expresión facial, micrografía, dificultad para tragar, babeo, demencia, confusión, miedo, disfunción sexual, deterioro del lenguaje, deterioro de la toma de decisiones, arrebatos violentos, agresión, alucinación, apatía, deterioro del pensamiento abstracto.

Adicionalmente tales afecciones o trastornos también incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, que se refieren a enfermedades y trastornos del corazón y sistema circulatorio. Estas enfermedades están a menudo asociadas a dislipoproteinemias y/o dislipidemias. Las enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no están limitadas a, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, y fallo cardíaco congestivo, enfermedad coronaria, hipertensión e hipotensión.

En particular, dichas afecciones o trastornos incluyen afecciones o trastornos en los que elevados niveles de metabolitos de triptófano han sido correlacionados con la gravedad de la enfermedad y la pobre prognosis, incluyendo choque, trauma en pacientes con fallo multiorgánico, pancreatitis aguda severa y enfermedad renal crónica (Logters, TT, et al. (2009) Shock 32: 29-34, Dabrowski et al. (2014) Inflammation 37: 223-234, Changsirivathanathamrong et al. (2011) Critical Care Medicine 39: 2678-2683, Mole, D.J., et al. (2008) Br J Surg 95: 855-867, Zhao (2013) Renal Failure 35: 648-653, Pawlak, K. et al. (2009) Blood Coagulation and Fibrinolysis 20: 590-594, Kabayashi, T. et al. (2014) Biochemical and Biophysical Research Communications 445: 412-416).

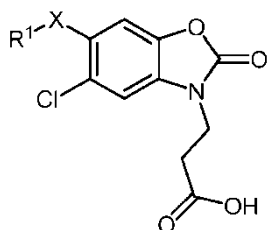
Por consiguiente, en un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la que X y R¹ son como se define anteriormente para la fórmula (I) para uso en el tratamiento de una cualquiera de las anteriores afecciones o trastornos, y en particular pancreatitis aguda.

La invención además proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la que X y R¹ son como se define anteriormente para la fórmula (I) para uso en la profilaxis de una cualquiera de las anteriores afecciones o trastornos, y en particular, pancreatitis aguda.

Aquí se describe un método de tratamiento de las anteriores afecciones o trastornos, particularmente pancreatitis aguda, en mamíferos incluyendo seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la que X y R¹ son como se define anteriormente para la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la que X y R¹ son como se define anteriormente para la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las anteriores afecciones o trastornos y particularmente pancreatitis aguda.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o una de sus sales



(IA)

en la que:

X es un enlace y R¹ es -halo o -CN; o

X es -CH₂- y R¹ es -H o -alquilo de C₁₋₃; o

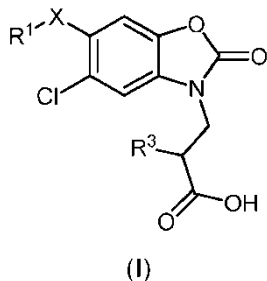
X es -O- y R¹ es -alquilo de C₁₋₄, -(CH₂)_mCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)_ncicloalquilo de C₃₋₄, -(CH₂)_noxetano, -bencilo o -CHR²heteroarilo; en la que el heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido con metilo u O;

m = 1 o 2;

$n = 0$ o 1 ; y

$R^2 = -H$ o $-metilo$.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales



5 en la que:

X es un enlace y R^1 es $-H$, $-halo$ o $-CN$; o

X es $-CH_2-$ y R^1 es $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-3} ; o

X es $-O-$ y R^1 es $-alquilo$ de C_{1-4} , $-(CH_2)_mCF_3$, $-CHR^2CH_2OMe$, $-(CH_2)_n$ cicloalquilo de C_{3-4} , $-(CH_2)_n$ oxetano, $-bencilo$ o $-CHR^2$ heteroarilo; en la que el heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, metilo, etilo u O;

10 $m = 1$ o 2 ;

$n = 0$ o 1 ;

$R^2 = -H$, $-metilo$ o $-etilo$; y

$R^3 = H$ o metilo,

15 con tal de que el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales no sea ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico:

En una realización del compuesto de fórmula (I), X es un enlace y R^1 es $-H$, $-halo$ o $-CN$.

En una realización particular, X es un enlace y R^1 es $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$ o $-CN$.

En una realización alternativa, X es $-CH_2-$ y R^1 es $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-3} .

En una realización particular X es $-CH_2-$, y R^1 es $-H$, $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

20 En una realización más particular, X es $-CH_2-$ y R^1 es $-H$.

En una realización alternativa, X es $-O-$ y R^1 es $-alquilo$ de C_{1-4} , $-(CH_2)_mCF_3$, $-CHR^2CH_2OMe$, $-(CH_2)_n$ cicloalquilo de C_{3-4} , $-(CH_2)_n$ oxetano, $-bencilo$ o $-CHR^2$ heteroarilo; en la que el heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, metilo u O.

25 En una realización alternativa, X es $-O-$ y R^1 es $-alquilo$ de C_{1-4} , $-(CH_2)_mCF_3$, $-CHR^2CH_2OMe$, $-(CH_2)_n$ cicloalquilo de C_{3-4} , $-(CH_2)_n$ oxetano, $-bencilo$ o $-CHR^2$ heteroarilo; en la que el heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido con metilo u O.

En una realización más particular, X es $-O-$ y R^1 es $-CHR^2CH_2OMe$, $-(CH_2)_n$ cicloalquilo de C_{3-4} , o $-(CH_2)_n$ oxetano.

En una realización más particular, X es $-O-$ y R^1 es $-CHR^2$ heteroarilo.

En una realización más particular X es $-O-$ y R^1 es $-CHR^2$ piridilo.

30 En una realización más particular X es $-O-$ y R^1 es $-CHR^2$ pirid-2-ilo.

En una realización, R^2 es H.

En una realización alternativa, R^2 es $-metilo$.

En una realización alternativa, R^2 es etilo.

En una realización R^3 es H. En una realización alternativa R^3 es metilo.

En una realización alternativa, X es -O- y R¹ es 1-pirid-2-iletilo, metilo, etilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, bencilo, 2-metoxietilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, pirid-2-ilmetilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilmetilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpiridina-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetil-N-óxido, 1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilo, 2-metilpiridin-3-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, 2-metiloxazol-5-ilmetilo, 5-metiloxazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, piridazin-3-ilmetilo, 1-(2-metiloxazol)-5-il)etilo, 1-(5-fluoropiridin-2-il)etilo, 1-(5-metilpiridin-2-il)etilo, 5-fluoropropiridin-2-ilmetilo, 5-cloropiridin-2-ilmetilo, 1-(5-cloropiridin-2-il)etilo, 5-metilpiridin-2-ilmetilo, 1-(6-metilpiridin-2-il)etilo, 1-(piridina-2-il)propilo, 1-(4-metilpiridina)-2-il)etilo, 1-(piridazin-3-il)etilo, 6-metilpiridazin-3-ilmetilo, 1-(6-metilpiridazin-3-il)etilo, 1-(5-metilpiridin-2-il)propilo, 1-(5-metilpiridin-2-il)etilo, 1-(4-metilpiridin-2-il)etilo, 1-(piridazin-3-il)etilo, 6-metilpiridazin-3-ilmetilo, 1-(6-metilpiridazin-3-il)etilo, 1-pirimidin-2-iletilo o 1-oxazol-2-iletilo.

En una realización alternativa, X es -O- y R¹ es 1-pirid-2-iletilo, metilo, etilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, bencilo, 2-metoxietilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, pirid-2-ilmetilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilmetilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetil-N-óxido, 1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilo, 2-metilpiridin-3-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, 2-metiloxazol-5-ilmetilo, 5-metiloxazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo o piridazin-3-ilmetilo.

En una realización incluso más particular, X es -O-, R¹ es -CHR²pirid-2-ilo, y R² es -metilo.

En una realización aún más en particular, X es -O-, R¹ es -CHR²pirid-2-ilo, R² es -metilo y R³ es H.

Todas las características y realizaciones de los compuestos de fórmula (I) se aplican a los compuestos de fórmula (IA) mutatis mutandis. De aquí en adelante, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen compuestos de fórmula (IA).

Todas las características y realizaciones de los compuestos de fórmula (I) se aplican a los compuestos de fórmula (IA) y (I') mutatis mutandis. De aquí en adelante, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen compuestos de fórmula (IA) y (I').

Los profármacos de los compuestos de fórmula (I) están incluidos dentro del alcance de la presente descripción.

Tal como se usa aquí, el término "profármaco" quiere decir un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 y en D. Fleishner, S. Ramon and H. Barba "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130. Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de fórmula (I) in vivo cuando tal profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan generalmente por modificación de grupos funcionales de una manera tal que la modificación se escinde in vivo dando el compuesto original. Los profármacos pueden incluir, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que el grupo ácido carboxílico está unido a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar el grupo ácido carboxílico. De este modo, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no están limitados a) fosfonato, carbamato, acetato, formiato y benzoato derivados del grupo funcional ácido carboxílico de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-61 y sus sales.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales se seleccionan del grupo que consiste en:

Ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-metoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-etoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

- Ácido 3-(5-cloro-6-etil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-isobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 5 Ácido 3-(6-(benciloxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 10 Ácido 3-(5-cloro-6-isopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-ciclobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-ciclopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 15 Ácido 3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((1-metoxipropán-2-il)oxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 20 1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-il)oxi)metil)piridina;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 25 Ácido 3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (racémico);
- 30 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 35 Ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 5 Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- 10 Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (enantiómero desconocido individual);
- Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y
- 15 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y sus sales
- En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o sus sales se seleccionan del grupo que consiste en:
- Ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 20 Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-metoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 25 Ácido 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-etoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-etil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-isobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 30 Ácido 3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(6-(benciloxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 35 Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-isopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-ciclobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

- Ácido 3-(5-cloro-6-ciclopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 5 Ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((1-metoxipropán-2-il)oxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-il)oxi)metil)piridina;
- 10 Ácido 3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 15 Ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (racémico);
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 20 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 25 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 30 Ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- 35 Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y
 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 y sus sales

5 En una realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales se seleccionan del grupo que consiste en:

Ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

10 Ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-metoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

15 Ácido 3-(5-cloro-6-etoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-etil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-isobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

20 Ácido 3-(6-(benciloxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

25 Ácido 3-(5-cloro-6-isopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-ciclobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-ciclopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

30 Ácido 3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

35 1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)oxi)metil)piridina;
 Ácido 3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
 Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y

5 Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y sus sales

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o sus sales se seleccionan del grupo que consiste en:

Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (racémico);

Ácido(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

10 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

15 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

20 Ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

25 Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (enantiómero desconocido individual);

30 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y

Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

y sus sales

Los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar sales de adición de base. Tales sales se pueden formar por reacción con la base apropiada, opcionalmente en un disolvente apropiado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que se puede aislar por cristalización y filtración.

Debido a su potencial uso en la medicina, se apreciará que para uso en medicina las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables serán evidentes para los expertos en la técnica e incluirán aquellas descritas en Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de amonio, sales de metal alcalino tales como las de sodio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como las de calcio y magnesio y sales con bases

orgánicas, que incluyen sales de amina primaria, secundaria y terciaria, tales como t-butilamina, ciclohexilamina, dimetilamina, trimetilamina, dietiltriaina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS) y N-metil-D-glucamina.

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o sus sales se seleccionan del grupo que consiste en:

Ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

5 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

(S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

10 Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

Ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

15 Ácido 3-(5-cloro-6-metoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-etoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-etil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

20 3-(5-cloro-6-isobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(6-(benciloxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

25 3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-isopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

30 3-(5-cloro-6-ciclobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-ciclopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

35 3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

3-(5-cloro-6-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

40 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-

- 1,3-diol;
- 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- 1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)oxi)metil)piridina;
- 5 3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- 10 3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- 3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- 3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- 15 Ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y
- 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o sus sales se seleccionan del grupo que consiste en:
- Hidrocloruro de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 20 Compuesto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico con ácido sulfúrico (1:1);
- Compuesto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico con ácido metanosulfónico (1:1);
- (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N-bencil-2-feniletanamina;
- 25 (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N1,N2-dibenciletano-1,2-diamina;
- (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de (2R,3R,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahidroxi-2-(metilamino)hexanal;
- Compuesto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico con ácido (S)-2-amino-5-guanidinopentanoico (1:1);
- 30 Compuesto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico con ácido (S)-2,6-diaminohexanoico (1:1);
- (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de sodio;
- compuesto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico con ácido 4-metilbencenosulfónico (1:1);
- 35 (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N1-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina;
- 3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (racémico);
- (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- 40 (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

- 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- 5 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- 10 (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- (R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
- 15 Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 20 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;
- 25 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero desconocido individual);
- (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol; y
- (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol.
- 30 En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es:
- Ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales.
- En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es:
- Ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 35 En una realización más particular, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es:
- Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico.
- En una realización alternativa, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es: ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico.
- En una realización alternativa, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales.
- 40 En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 5 En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 10 En una realización más particular, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es la sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico.

En una más particular el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico.

En una realización alternativa el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico.

- 15 La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales para los compuestos de fórmula (I).

Ciertos compuestos de fórmula (I) o sus sales pueden existir en forma de solvatos. Como se usa aquí, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales) y un disolvente. Tales disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Si el disolvente usado es agua, el solvato se puede denominar hidrato.

- 20 Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención incluye todos los isómeros geométricos y ópticos de estos compuestos y sus mezclas incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisómeras se pueden separar unas de las otras por los métodos conocidos en la técnica (es decir, separación mediante HPLC quiral) o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautómera y sus mezclas.

- 25 La invención también incluye compuestos y sales marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) o sus sales, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa más comúnmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de fórmula (I) o sus sales son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F . Tal compuesto de fórmula (I) marcado isotópicamente o sus sales son útiles en ensayos de fármacos y/o de distribución de tejido en sustratos. Por ejemplo, los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones). La PET es útil en obtención de imágenes cerebrales. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) y sus sales se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos a continuación, sustituyendo un reactivo ya marcado isotópicamente en lugar de un reactivo no marcado isotópicamente. En una realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales no están marcados isotópicamente.

Para usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, se formularán normalmente en forma de una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica estándar.

- 40 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende a) un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable es ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 45 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 50 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento mezclar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar mezclando, apropiadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, está generalmente adaptada para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas,

polvos reconstituibles, disoluciones o suspensiones inyectables o infundibles o supositorios.

En una realización, se prefieren disoluciones inyectables o infundibles, o polvos reconstituibles.

En una realización alternativa, se prefiere una composición adaptada para formulación oral.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes para comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidonglicolato de sodio); y agentes humectantes aceptables (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden estar revestidos según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensión acuosa o aceitosa, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en la forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo apropiado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, metil- o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico), y, si se desea, saborizantes o colorantes convencionales, sales tampón y agentes edulcorantes según sea apropiado. Las preparaciones para administración oral se pueden formular apropiadamente para dar liberación controlada del compuesto activo.

Para administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluidas se preparan usando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en multi-dosis, utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración usada, se puede suspender o disolver en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar con filtro antes de introducir en un vial o ampolla apropiada y sellar. Ventajosamente, se disuelven en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tampón. Para mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de introducir en el vial y retirar el agua a vacío. Se preparan suspensiones parenterales de sustancialmente la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de ser disuelto, y la esterilización no se puede llevar a cabo por filtración. El compuesto puede ser esterilizado por exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, un tensioactivo o agente humectante se incluye en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las lociones se pueden formular con una base acuosa o aceitosa y contendrán en general también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Se pueden formular gotas con una base acuosa o no acuosa que comprende también uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, o agentes de suspensión. También pueden contener un conservante.

Los compuestos de la invención se pueden formular también en forma de composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales para supositorio tales como mantequilla de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de la invención se pueden formular también en forma de preparaciones de depósito. Tales formulaciones de prolongada actuación se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con apropiados materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceptable aceite) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de disoluciones para la administración vía un dispositivo dosificador o de dosis unitaria apropiado o alternativamente en forma de una mezcla en polvo con un vehículo apropiado para la administración usando un dispositivo de administración apropiado. De este modo, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en una forma apropiada para administración por inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o de la nariz).

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración tópica en la forma de pomadas, cremas,

geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para ojo, oído o nariz). Las pomadas y cremas se pueden, por ejemplo, formular con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes apropiados. Las pomadas para la administración al ojo se pueden fabricar de una manera estéril usando componentes esterilizados.

- 5 La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferentemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usado en el tratamiento de los trastornos antes mencionados variará del modo usual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y otros factores similares. Sin embargo, como guía general las dosis unitarias apropiadas pueden ser de 0,05 a 5.000 mg, de 1,0 a 500 mg o de 1,0 a 200 mg y tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, dos o
- 10 tres veces al día. Dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas, meses o años.

- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son, por lo tanto, de uso en el tratamiento de afecciones o trastornos que están mediados por KMO. En particular, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, otras afecciones asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, sepsis, choque cardiovascular, trauma severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, enfermedad hepática aguda severa, encefalopatía hepática aguda severa o fallo renal agudo.
- 15

- 20 En una realización, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, otras afecciones asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosa, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, sepsis, choque cardiovascular, trauma severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, colecistitis aguda,
- 25 quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, enfermedad hepática aguda severa, encefalopatía hepática aguda severa o fallo renal agudo.

Se debe entender que "tratamiento" tal como se usa aquí incluye la profilaxis así como el alivio de los establecidos síntomas, signos y características de la enfermedad.

- 30 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en terapia.

Aquí se proporciona adicionalmente un método de tratamiento de afecciones o trastornos en mamíferos, incluyendo los seres humanos, que pueden ser mediados por KMO, método que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 35 Aquí se proporciona adicionalmente un método de tratamiento de pancreatitis aguda, otras afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, sepsis, choque cardiovascular, trauma severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos,
- 40 isquemia intestinal, enfermedad hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda severa o fallo renal agudo, método que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- Aquí se proporciona adicionalmente un método de tratamiento de la pancreatitis aguda, método que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 45

Aquí se proporciona adicionalmente un método de tratamiento de enfermedad renal crónica, método que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 50 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por KMO.

- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, otras afecciones asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, sepsis, choque cardiovascular, trauma severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía,
- 55

procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, enfermedad hepática aguda severa, encefalopatía hepática aguda severa o fallo renal agudo.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por KMO.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente
aceptable para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, otras afecciones asociadas al síndrome de respuesta
inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas,
enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demenia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia,
sepsis, choque cardiovascular, trauma severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo,
15 colecistitis aguda, quemaduras severas, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal,
enfermedad hepática aguda severa, encefalopatía hepática aguda severa o fallo renal agudo.

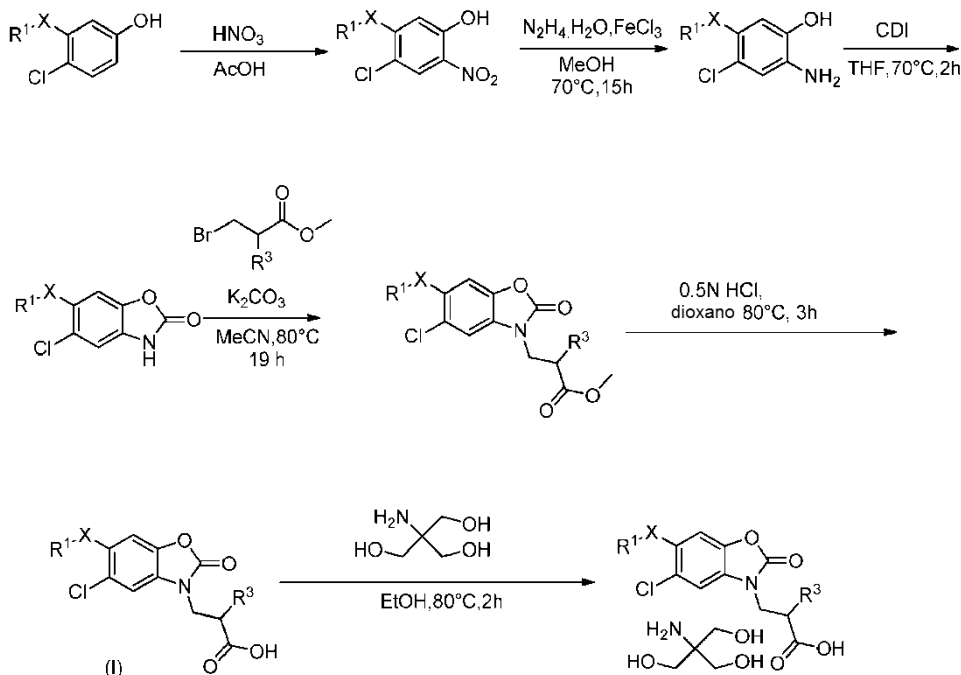
En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, otras afecciones asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, sepsis, choque cardiovascular, trauma severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, enfermedad hepática aguda severa, encefalopatía hepática aguda severa, o fallo renal agudo que comprende una compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable .

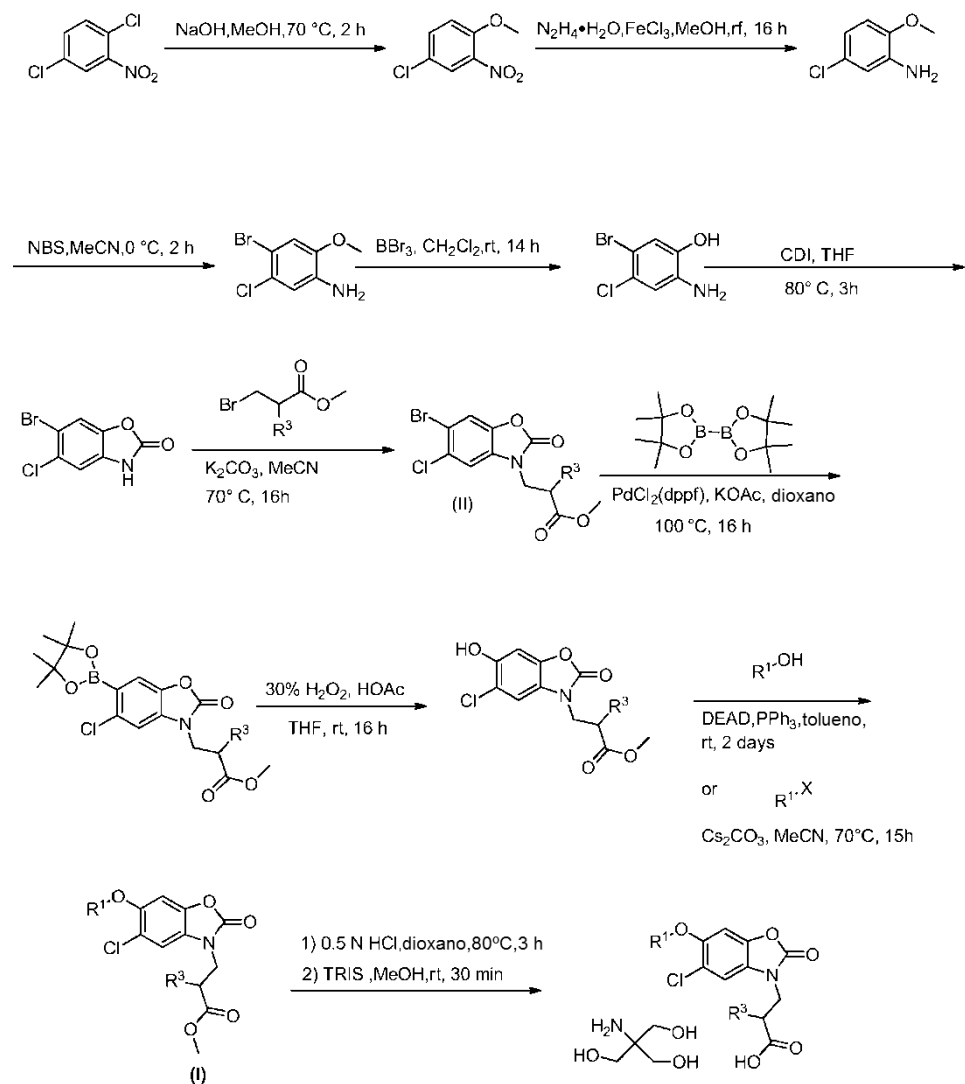
- 30 Los compuestos de fórmula (I) en la que X es un enlace o -CH₂- se pueden sintetizar sustancialmente según el Esquema de Reacción 1.

Esquema de Reacción 1



Los compuestos de fórmula (I) en la que X es –O– se pueden sintetizar sustancialmente según el Esquema de Reacción 2.

Esquema de Reacción 2



- 5 El 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzoxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo (II) se puede usar para sintetizar compuestos de fórmula (I) en la que X es un enlace o -CH₂-.

Se apreciará por los expertos en la técnica que puede ser necesario proteger ciertos sustituyentes reactivos durante algunos de los anteriores procedimientos. Se pueden usar técnicas estándar de protección y desprotección, tales como las descritas en T.W. Greene Protective groups in organic synthesis, Nueva York, Wiley (1981). Por ejemplo, las aminas primarias se pueden proteger como derivados de ftalimida, trifluoroacetilo, bencilo, terc-butiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo o tritilo. Los grupos ácido carboxílico se pueden proteger como ésteres. Los grupos aldehído o cetona se pueden proteger como acetales, cetales, tioacetales o tiocetales. La desprotección de tales grupos se consigue usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos protectores tales como terc-butoxicarbonilo se pueden retirar usando un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético en un disolvente apropiado tal como diclorometano, éter dietílico, 1,4-dioxano, isopropanol o sus mezclas.

Ciertos compuestos de fórmula (I) están también comercialmente disponibles, incluyendo ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzoxazol-3(2H)-il)propanoico.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. No se desea que estos ejemplos limiten el alcance de la presente

invención, sino que proporcionen orientación para el profesional experto para preparar y usar los compuestos, composiciones, y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el profesional experto apreciará que se pueden hacer varios cambios y modificaciones sin apartarse de la alcance de las reivindicaciones adjuntas.

- 5 Los siguientes intermedios y ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención.

Abreviaturas

DCM diclorometano

DEAD azodicarboxilato de dietilo

DMSO dimetilsulfóxido

10 h hora (s)

LCMS cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

MeCN acetonitrilo

min minutos

RMN resonancia magnética nuclear

15 RT/Rt: tiempo de retención

THF tetrahidrofurano

TFA ácido trifluoroacético

TRIS 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol

Condiciones de LCMS

20 LCMS Método A / B / C

Agilent 1200-6110,

Tabla de señales : señal A: 214 nm, señal B: 254 nm;

Temperatura de la columna : 40°C

Columna: HALO C18 4,6 * 50 mm, 2,7 µm.

Método	Disolventes	Gradiente	Polaridad
A	Disolvente A: H ₂ O (0,1% ácido fórmico)	0,00 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	Positiva
		1,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 %	
	Disolvente B: MeCN (0,1% ácido fórmico)	2,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 %	
		2,01 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	
		2,50 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	
B	Disolvente A: H ₂ O (0,1% ácido fórmico)	0,00 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	Negativa
		1,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 %	
	Disolvente B: MeCN (0,1% ácido fórmico)	2,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 %	
		2,01 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	

Método	Disolventes	Gradiente	Polaridad
		2,50 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	
C	Disolvente A: H ₂ O (0,025% ácido trifluoroacético)	0,00 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	Positiva
		1,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 %	
		2,00 min: A: 5,0 % B: 95,0%	
	Disolvente B: MeCN (0,025% ácido trifluoroacético)	2,01 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	
		2,50 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	

LCMS Método D / E

5 La HPLC analítica se realizó en una columna X-Terra MS C18 (3,5 µm 30 x 4,6 mm id) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100% (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-4 minutos: de 5% a 100% B, 4-5 minutos 100% B, con un caudal de 1,4 ml/minuto a 40°C.

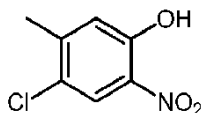
Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando modos de ionización positiva de electrospray [ES+ para dar iones moleculares MH⁺] o ionización negativa de electrospray [ES- para dar iones moleculares (M-H)⁻]. Voltaje del cono: 20 V (método D) o 40 V (método E).

LCMS Método F / G

10

Método	Descripción
F	Columna: Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, 1,7 µm)
	Fase móvil: A: 0,1% ácido fórmico en agua; B: 0,1% ácido fórmico en MeCN
	Tiempo (min)/%B: 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3
	Temperatura de la columna: 35°C
	Caudal: 0,6 ml/min
G	Columna: X Bridge C18 (50mm x 4,6 mm, 2,5 µm)
	Fase móvil: A: 5mM bicarbonato de amonio en agua (pH~10); B: MeCN
	Tiempo (min)/%B: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6/5.
	Temperatura de la columna: 35°C
	Caudal: 1,3 ml/min

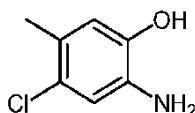
Intermedio 1: 4-cloro-5-metil-2-nitrofenol



Se disolvió 4-cloro-3-metilfenol (500 g, 3,51 mol) en ácido acético (2,5 l) a 10°C, a continuación se añadió ácido nítrico (70%, 410 g, 4,56 mol) gota a gota y manteniendo una temperatura de <30°C. Una vez que la adición era completa la mezcla se agitó a entre 20 y 30°C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó cuidadosamente con ácido acético (200 ml) y agua (500 ml), el sólido se recogió, y se secó al aire para dar 4-cloro-5-metil-2-nitrofenol en forma de un sólido amarillo (308 g, 47%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

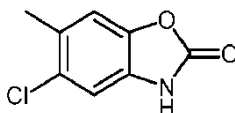
Intermedio 2: 2-amino-4-cloro-5-metilfenol



4-Cloro-5-metil-2-nitrofenol (Intermedio 1, 150 g, 0,802 mol), tricloruro de hierro (15 g, 10% en peso), carbono activo (15 g, 10% en peso) en metanol (600 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C. Se añadió hidracina hidrato (80%, 502 g, 8,02 mol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se recogió, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml). El acetato de etilo se lavó con agua (200 ml), a continuación con salmuera (200 ml x 3) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró para dar 2-amino-4-cloro-5-metilfenol en forma de un sólido púrpura (100 g, 79%).

LCMS (A): Rt 1,32 min, MH+ 158/160.

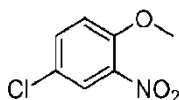
Intermedio 3: 5-cloro-6-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona



Una mezcla de 2-amino-4-cloro-5-metilfenol (Intermedio 2, 100 g, 0,637 mol), N,N'-carbonildiimidazol (155 g, 0,955 mol) en THF (500 ml) se agitó a 66°C durante 1 h, el disolvente se retiró y el residuo se diluyó con agua (1 l). El sólido se aisló por filtración, se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró y el filtrado y el disolvente se evaporaron a presión reducida para dar 5-cloro-6-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona en forma de un sólido amarillo (100 g, 86%).

^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,73 (s ancho, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

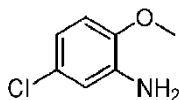
Intermedio 4: 4-cloro-1-metoxi-2-nitrobenceno



Hidróxido de sodio (44,16 g, 1,104 mol) se disolvió en metanol (500 ml) y la disolución de metanol se añadió a 1,4-dicloro-2-nitrobenceno (100 g, 0,521 mol) en metanol a 70°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h, a continuación se enfrió y se vertió en agua (3 l). El sólido se aisló por filtración y se lavó con agua (2 l) para dar 4-cloro-1-metoxi-2-nitrobenceno en forma de un sólido amarillo pálido (93 g, 95%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

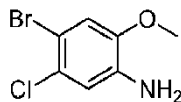
Intermedio 5: 5-cloro-2-metoxianilina



Se añadió hidracina hidrato (80%, 186 g, 2,975 mol) gota a gota a una mezcla a reflujo de 4-cloro-1-metoxi-2-nitrobenceno (Intermedio 4, 93 g, 0,496 mol), tricloruro de hierro (9,3 g, 10% en peso) y carbono activo (9,3 g, 10% en peso) en metanol (1 l). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó del filtrado a vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo (2 l) para dar 5-cloro-2-metoxianilina en forma de un sólido blanco (76,7 g, 98%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,67-6,65 (m, 3H), 3,83 (s ancho, 2H), 3,81 (s, 3H).

Intermedio 6: 4-Bromo-5-cloro-2-metoxianilina

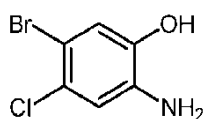


Una mezcla de 5-cloro-2-metoxianilina (Intermedio 5, 76,7 g, 0,487 mol) en acetonitrilo (500 ml) a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (86,7g, 0,487 mol) añadida en porciones durante 2 h. Después de la adición, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 200-300, 200 g) eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo de 20:1 a 4:1) para dar 4-bromo-5-cloro-2-metoxianilina en forma de un sólido amarillo claro (40,2 g, 35%).

LCMS (A): Rt 1,63 min, MH+ 236/238.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H).

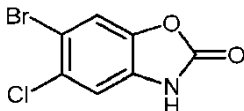
Intermedio 7: 2-Amino-5-bromo-4-clorofenol



4-Bromo-5-cloro-2-metoxianilina (Intermedio 6, 10 g, 42,3 mmol) en DCM (200 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió tribromuro de boro (21,2 g, 84,6 mmol) gota a gota durante 30 min, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y a continuación, a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se vertió en agua de hielo, se añadió hidrogenocarbonato de sodio hasta pH > 7 y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a vacío para dar 2-amino-5-bromo-4-clorofenol en forma de un sólido rojo (8,4 g, 89%, usado sin purificación adicional durante la siguiente etapa).

LCMS (A): Rt 1,46 min, MH+ 222/224.

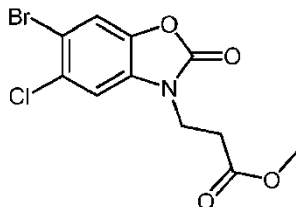
Intermedio 8: 6-Bromo-5-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona



Una mezcla de 2-amino-5-bromo-4-clorofenol (Intermedio 7, 8,4 g, 37,8 mmol), N, N-carbonildiimidazol (12,2 g, 75,6 mmol) en THF (250 ml), se calentó a 80°C durante 3 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 200-400, 100 g) eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo de 9:1 a 5:1 para dar 6-bromo-5-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona en forma de un sólido naranja (7,7 g, 82%).

LCMS (A): Rt 1,49 min, MH+ 248/250.

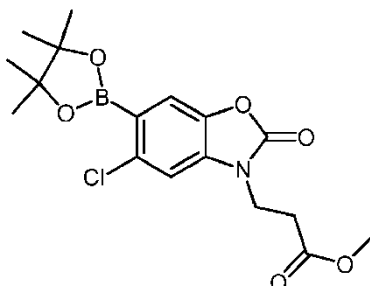
Intermedio 9: 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo



Una mezcla de 6-bromo-5-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Intermedio 8, 7,7 g, 31 mmol), 3-bromopropanoato de metilo (6,2 g, 37 mmol), carbonato de potasio (8,5 g, 62 mmol) en acetonitrilo (200 ml), se agitó a 70°C durante 16 h, el disolvente se evaporó a vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 200-400, 50 g) eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 4:1 para dar 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo en forma de un sólido naranja (6,2 g, 62%).

LCMS (A): Rt 1,66 min, MH+ =334/336.

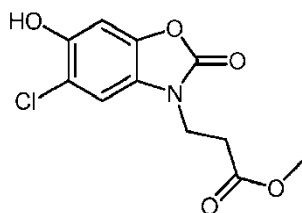
Intermedio 10: 3-(5-cloro-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo



Una mezcla de 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo (Intermedio 9, 5,2 g, 15,56 mmol), bis(pinacolato)diboro (11,8 g, 46,7 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (568 mg, 0,778 mmol), acetato de potasio (3 g, 31,12 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) se agitó a 100°C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 200-300, 80 g) eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1 a continuación 8:1) para dar 3-(5-cloro-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo en forma de aceite amarillo (5,2 g, 87%).

LCMS (A): Rt 1,73 min, MH⁺ 382/384.

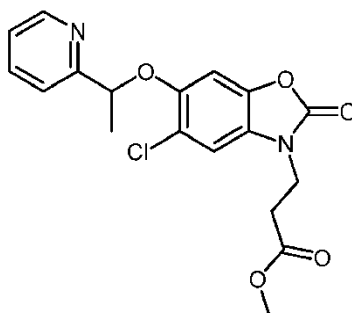
Intermedio 11: 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo



Una mezcla de 3-(5-cloro-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo (Intermedio 10, 5,2 g, 13,6 mmol) en peróxido de hidrógeno (30%, 12 ml), ácido acético (10 ml) y THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 200-300, 50 g) eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1, 8:1, 6:1, 4:1) para dar 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo en forma de un sólido amarillo (2,5 g, 68%).

LCMS (A): Rt 1,32 min, MH⁺ 272.

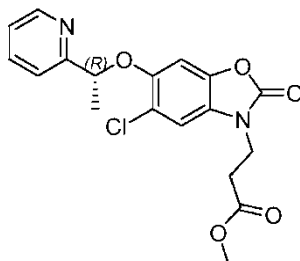
Intermedio 12: 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo



1-(Piridin-2-il)etanol (71 mg, 0,57 mmol), azodicarboxilato de dietilo (84 mg, 0,48 mmol) y trifenilfosfina (126 mg, 0,48 mmol) se añadieron a 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo (Intermedio 11, 0,13 g, 0,48 mmol) en tolueno (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), se combinó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio y se purificó parcialmente por cromatografía en columna [sílice: malla 200-300, 10 g] eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) para dar 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco (270 mg, en bruto).

LCMS (A): Rt 1,57 min, MH⁺ 377.

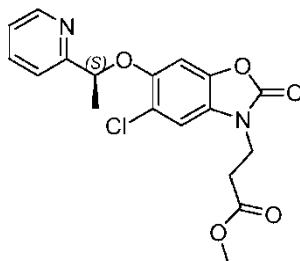
Intermedio 13: (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo



A 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo (Intermedio 11, 133 mg, 0,49 mmol) en tolueno (10 ml), se añadió (S)-1-(piridin-2-il)etanol (60 mg, 0,49 mmol), trifenilfosfina (93 mg, 0,74 mmol), azodicarboxilato de dietilo (129 mg, 0,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 200-300, 5 g) eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para dar (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (170 mg, 90%).

LCMS (A): Rt 1,40 min, MH⁺ = 377/379.

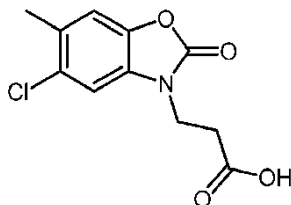
Intermedio 14: (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo



A 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo (Intermedio 11, 133 mg, 0,49 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió (R)-1-(piridin-2-il)etanol (60 mg, 0,49 mmol), trifenilfosfina (193 mg, 0,74 mmol), azodicarboxilato de dietilo (129 mg, 0,74 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 200-300, 5 g) eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para dar (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (160 mg, 86%).

LCMS (A): Rt 1,60 min, MH⁺ = 377/379.

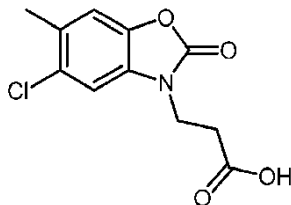
Ejemplo 1: ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico



5-Cloro-6-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Intermedio 3, 150 g, 0,82 mol), ácido 3-bromopropoico (251 g, 1,64 mol), carbonato de potasio (226 g, 1,64 mol) se mezclaron en acetonitrilo (2 l) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se recogió y se acidificó a pH 4-5 con ácido clorhídrico (3 N) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, el filtrado se recogió y el disolvente se evaporó para dar ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico en forma de un sólido amarillo (220 g). Usado sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,43 (s ancho, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,00 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

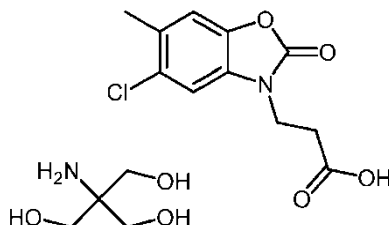
Ejemplo 1 (preparación alternativa): ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico



Una mezcla de 5-cloro-6-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (250 mg, 1,362 mmol, comercial), carbonato de potasio (565 mg, 4,09 mmol) y ácido 3-bromopropanoico (417 mg, 2,72 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió y se filtró; el polvo blanco aislado se lavó con acetonitrilo, se suspendió en agua y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (1 N). El sólido resultante se trituró a continuación con acetonitrilo caliente, se filtró y se secó para dar el ácido (5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3)-il(2H)3-propanoico en forma de un polvo blanco (225 mg, 64,6%).

LCMS (E): Rt 2,29 min, [MH]⁻ 254/256

10 Ejemplo 1a. Formación de la sal de Tris: sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico,

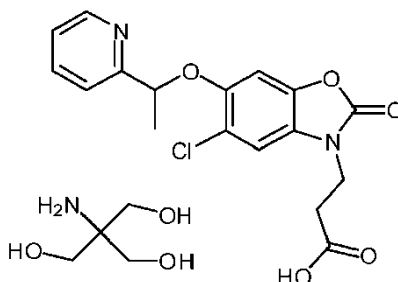


Una mezcla de ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (Ejemplo 1, 220 g, 0,863 mol), 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (104,5 g, 0,863 mol) en etanol (4 l), se agitó a 80°C durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se recogió y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con etanol (200 ml) y se secó en aire para dar sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico en forma de un sólido blancuzco (150 g, 46%).

LCMS (A): Rt 1,41 min, MH⁺ 256/258.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,05 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,64 (s, 6H), 2,59 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 2: sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico



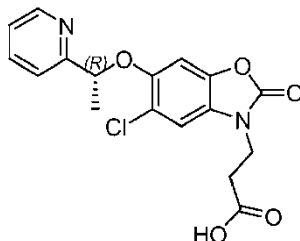
3-(5-Cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo (Intermedio 12, 270 mg) en ácido clorhídrico (0,5 N, 5 ml) se añadió a 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. El disolvente se retiró, el residuo se purificó por HPLC preparativa [eluyente: MeCN-agua (TFA al 0,1%), gradiente: 60-90% MeCN] para dar ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico en forma de un aceite amarillo (30 mg, 0,08 mmol). Se añadió metanol (2 ml) y 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (10 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró para dar sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico en forma de un aceite amarillo (40 mg, 17%).

LCMS (A): Rt 1,36 min, MH⁺ 363.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35-

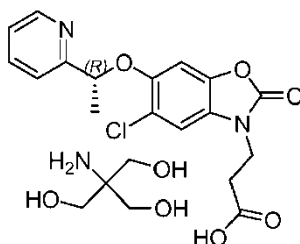
7,31 (m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 5,44 (dd, J = 12, 6 Hz, 2 H), 4,02 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,62 (t, J = 6 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 6 Hz, 3H).

Ejemplo 3: ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico



- 5 Se añadió ácido clorhídrico (0,5 N, 4 ml) a una disolución de (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo (Intermedio 13, 170 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua (TFA al 0,1%) de 20:80 a 70:30). El disolvente se retiró y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de fluidos supercríticos (hexano/etanol 1:1, TFA al 0,2%) para dar ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico en forma de un aceite amarillo (30 mg, 18%). LCMS (A): Rt 1,37 min, MH⁺ = 363/365.

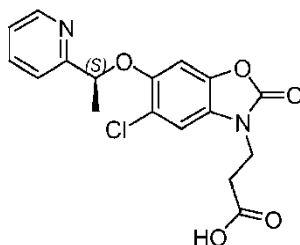
Ejemplo 3a (formación de sal de Tris): sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico



- 15 Se añadió 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (10 mg, 0,08 mol) a ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridina-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (Ejemplo 3 (ácido libre), 30 mg, 0,08 mmol) en metanol (2 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el disolvente se retiró a vacío para dar sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico en forma de un aceite amarillo (40 mg, 100%).
- 20 LCMS (A): Rt 1,38 min, MH⁺ = 363/365.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,82 (td, J = 9,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1 H), 7,34-7,33 (m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 5,43 (q, J = 6 Hz, 1 H), 4,02 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,66 (s, 6 H), 2,59 (t, J = 6 Hz, 2 H), 1,69 (d, J = 6 Hz, 3 H). HPLC quiral: 214 nm (100,0%), 254 nm (100,0%).

Ejemplo 4: ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico



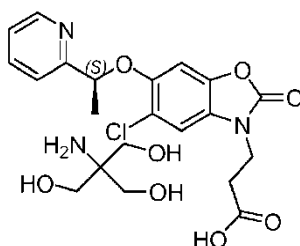
- 25 Se añadió ácido clorhídrico (0,5 N, 4 ml) a (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo (Intermedio 14, 160 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. El disolvente se retiró, el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua (TFA al 0,1%) de 20:80 a 70:30). El disolvente se retiró, y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de fluidos supercríticos (hexano/etanol 1:1, TFA al 0,2%) para dar ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (23 mg, 5%).

LCMS (A): Rt 1,37 min, MH⁺ = 363/365.

HPLC quiral: 214 nm (100,0%), 254 nm (100,0%).

Hidróxido de sodio (44,16 g, 1,104 mol) se disolvió en metanol (500 ml) y la disolución de metanol se añadió a 1,4-dicloro-2-nitrobenceno (100 g, 0,521 mol) en metanol a 70°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h, a continuación se enfrió y vertió en agua (3 l). El sólido se aisló por filtración y se lavó con agua (2 l) para dar 4-cloro-1-metoxi-2-nitrobenceno en forma de un sólido amarillo pálido (93 g, 95%).

Ejemplo 4a (formación de sal de Tris): sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico



Se añadió 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (8 mg, 0,063 mol) a ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridina-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (Ejemplo 4 (ácido libre), 23 mg, 0,063 mmol), en metanol (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua (TFA al 0,1%) de 20:80 a 70:30). Después de la retirada de disolvente, se añadió metanol (2 ml) y 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (3 mg, 0,024 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La retirada del disolvente dio sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico en forma de un sólido marrón (10 mg, 13%).

LCMS (A): Rt 1,37 min, MH⁺ = 363/365.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,82 (td, J = 9,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1 H), 7,34-7,33(m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 5,43 (q, J = 6 Hz, 1 H), 4,02 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,66 (s, 6 H), 2,59 (t, J = 6 Hz, 2 H), 1,69 (d, J = 6 Hz, 3 H). HPLC quiral: 214 nm (100,0%), 254 nm (100,0%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Los ejemplos 5, 6, 8, 9, 11 y 25 se prepararon de una manera sustancialmente según el Esquema 1 o usando 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de metilo (II). Los ejemplos 7, 10, 12-24 y 26-37 se prepararon de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 2 según el Esquema 2.

Tabla 1

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
5		Ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH ⁺ 276	2,02	D
6		Ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH ⁺ 260	1,85	D
7		Ácido 3-(5-cloro-6-metoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH ⁺ 272	1,37	C

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
8		Ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	[M-H]-265	1,38	B
9		3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]-318	1,46	B
10		3-(5-cloro-6-etoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]-284	1,43	B
11		3-(5-cloro-6-etil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]-268	1,55	B
12		3-(5-cloro-6-isobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 314	2,48	E
13		3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 312	1,51	A
14		3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 326	1,57	A

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
15		3-(6-(benciloxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 348	1,55	A
16		3-(5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 316	1,40	A
17		3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 300	2,29	E
18		3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 354	1,47	A
19		3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 349	1,34	A
20		3-(5-cloro-6-isopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 300	2,23	E
21		3-(5-cloro-6-ciclobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]- 310	1,56	B

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
22		3-(5-cloro-6-ciclopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]-296	1,51	B
23		3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 340	1,48	A
24		3-(5-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]-312	1,28	B
25		3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]-296	1,64	B
26		3-(5-chloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H]-326	1,36	B
27		3-(5-cloro-6-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 330	1,42	A
28		3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 363	1,21	A

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
29		3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 363	1,18	A
30		1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)oxi)metil)piridina	MH+ 365	1,30	A
31		3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 352	1,01	A
32		3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 363	1,23	A
33		3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 350	1,34	A
34		3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 353	1,35	A
35		3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 353	1,46	A

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
36		Ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-yl)metoxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 338	1,13	A
37		3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 350	1,50	A

Los ejemplos 3b-3l y 38-61 se prepararon de una manera sustancialmente según el Esquema 1 o usando 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)prapanoato de metilo (II).

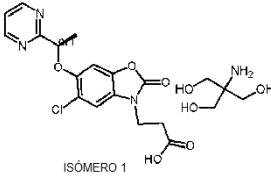
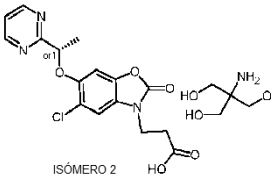
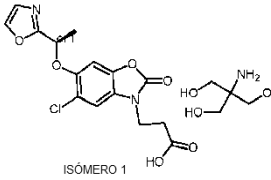
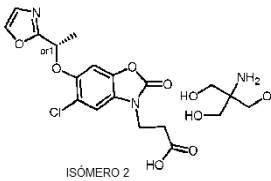
Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
3b		Hidrocloreuro de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 363	1,37	A
3c		Compuesto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico con ácido sulfúrico (1:1)	MH+ 363	1,38	A
3d		Compuesto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico con ácido metanosulfónico (1:1)	MH+ 363	1,38	A
3e		(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N-bencil-2-feniletanamina	MH+ 363	1,38	A

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
3f		(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N1,N2-dibenciletano-1,2-diamina	MH+ 363	1,37	A
3g		(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato (2R,3R,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahydroxi-2-(metilamino)hexanal	MH+ 363	1,45	A
3h		Compuesto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico con ácido (S)-2-amino-5-guanidinopentanoico (1:1)	MH+ 363	1,38	A
3i		Compuesto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico con ácido (S)-2,6-diaminohexanoico (1:1)	MH+ 363	1,38	A
3j		(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de sodio	MH+ 363	1,37	A
3k		Compuesto de ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico con ácido 4-metilbencenosulfónico (1:1)	MH+ 363	1,36	A
3l		(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de N1-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina	MH+ 363	1,38	A

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
38		3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (racémico)	MH+ 367	1,44	A
39		(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 381	1,45	A
40		(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 377	1,49	A
40a		ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 377	1,40	A
41		3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 367	1,50	A
42		3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 383	1,49	A
43		(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 397	1,54	A
43a		Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 397	1,58	A

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
44		3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	2- MH+ 363	1,35	A
45		(R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	2- MH+ 377	1,35	A
46		(R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	MH+ 377	1,44	A
46a		Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 377	1,44	A
47		(R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	2- MH+ 377	1,33	A
48		Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 364	1,37	A
49		Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 364	1,36	A

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
50		Ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 364	1,50	A
51		Ácido 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (enantiómero desconocido individual)	MH+ 378	1,30	A
52		Ácido 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (enantiómero desconocido individual)	MH+ 378	1,30	A
53		Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico	MH+ 391	1,47	A
54		Ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico (enantiómero desconocido individual)	MH+ 391	1,48	A
55		Ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico (enantiómero desconocido individual)	MH+ 391	1,48	A
56		Ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico (enantiómero desconocido individual)	MH+ 391	1,48	A
57		Ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico (enantiómero desconocido individual)	MH+ 391	1,48	A

Ejemplo no.	Estructura	Nombre	Ion molecular	Rt (min)	Método LCMS
58	 ISÓMERO 1	3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero desconocido individual)	MH+ 364	2,55	G
59	 ISÓMERO 2	3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero desconocido individual)	[M-H] ⁻ 362	1,71	F
60	 ISÓMERO 1	3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H] ⁻ 351	1,83	F
61	 ISÓMERO 2	3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	[M-H] ⁻ 351	1,83	F

Las potencias y eficacias de los compuestos de la invención para la inhibición de KMO se pueden determinar por medio del ensayo MS Rapidfire realizado en la enzima clonada humana como se describe aquí. Los compuestos de fórmula (I) han demostrado actividad inhibidora en la enzima KMO, usando el ensayo funcional MS Rapidfire descrito aquí.

Protocolo de ensayo MS Rapidfire de KMO

Materiales y Métodos

Materiales

L-quinurenina (Kyn), 3-hidroxi-DL-quinurenina (3-HK), sal de tetrasodio de la forma reducida de β-nicotinamida adenina dinucleótido 2'-fosfato (NADPH), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (Hepes), DL-ditiotreitol (DTT), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), CHAPS y ácido trifluoroacético (TFA) se compraron de Sigma-Aldrich Ltd. (Gillingham, Dorset, Reino Unido). El acetonitrilo y el ácido fórmico de grado HPLC fueron suministrados por Fisher Scientific (Loughborough, Reino Unido).

Clonación y expresión de KMO humana

La KMO humana de longitud completa se amplificó por medio de PCR a partir de pcDNA5/FRTN5-His-TOPO/hKMO (vector suministrado por la Universidad de Edimburgo) y se clonó en pGEX6P-1 (GE Healthcare) usando sitios de restricción BamH1 y Sal1. El ADN que codifica la etiqueta de Glutación-S-transferasa N-terminal (GST), seguido de un sitio de escisión de la proteasa previa a la escisión, y la KMO de longitud completa se amplificó por medio de PCR a partir de pGEX6P-1-KMO y se clonó en pFastbac1 (Invitrogen) usando los sitios de restricción XbaI y EcoR1.

El pFastbac1 GST-KMO se transpuso en el genoma del baculovirus usando la tecnología BAC-to-BAC (Invitrogen) y se preparó ADN de bácmido y se transfectó en células de Spodoptera frugiperda (Sf9) usando Cellfectin II (Invitrogen). La expresión de una proteína del peso molecular esperado (Mr 82.634) se vio por análisis de Western blot usando anti-GST-peroxidasa conjugada.

Preparación de membranas de células Sf9 que expresan GST-KMO humana

Se generó un stock de virus P1 a partir de un único clon y se usó para infectar cultivos de 3 x 1,5 l de células Sf9 en matraces Corning Fernbach de 3 l. Las células Sf9 se cultivaron en medio Hyclone SFX (Thermo Scientific) hasta alrededor de 3 x 10⁶ células/ml y se infectaron hasta una multiplicidad nominal de infección de 3. Las células se cosecharon después de 48 horas y se rompieron mezclando en Hepes 50 mM, pH 7,4, tampón EDTA 1mM que contiene inhibidores de proteasa. Se usó una baja velocidad de centrifugación (400 g) para retirar restos celulares, seguido de una alta velocidad de centrifugación (75.000 g) para obtener pelets de membrana. Las membranas se purificaron en un gradiente discontinuo de densidad de sacarosa mediante resuspensión en sacarosa al 10% (p/v) y estratificación sobre sacarosa al 40% (p/v), ambas en el tampón anterior. Esto se centrifugó a 150.000 g y las membranas purificadas se recogieron de la interfase, se recogieron por centrifugación a 100.000 g, se resuspendieron en tampón y se tomaron partes alícuotas para el almacenamiento a -80°C. Se encontró que la actividad de la KMO estaba asociada a la fracción de membrana solamente y no se detectó actividad de la KMO en membranas preparadas a partir de células Sf9 no infectadas. Un lote de 104 mg de membranas-KMO de Sf9 purificadas (según lo determinado por el ensayo de proteína BCA de Pierce usando seroalbúmina bovina como estándar) se preparó y validó en el ensayo de MS RF.

15 Ensayo de espectrometría de masas de alto rendimiento rapidfire

se prepararon diluciones en serie 3 veces de 11 puntos de los compuestos de ensayo en DMSO y se dispensaron 100 nl de estas disoluciones en placas de polipropileno de base en V de 384 pocillos (Greiner Bio-one, Stonehouse, RU) usando un dispensador acústico Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA). Esto dio un intervalo de concentración de ensayo final entre 100 µM y 1,7 nM en 10 µl de volumen de ensayo final (véase a continuación). Se dispensaron 100 nl de DMSO en las columnas 6 y 18 para controles alto y bajo, respectivamente, con inactivación previa de la enzima en la columna 18 por pre-dispensación de 30 µl de TFA al 0,5% (v/v).

Las condiciones para el ensayo de KMO humana usando KMO-membranas aisladas fueron Hepes 50 mM, pH 7,5, DTT 2mM, EDTA 1mM, CHAPS 100 mM, NADPH 200 mM, quinurenina 10 mM y 8 g/ml de KMO-membranas en un volumen de reacción total de 10 µl.

Los ensayos se realizaron dispensando inicialmente 5 µl de una disolución de 2x de Enzima (16 µg/ml de KMO-membranas en Hepes 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM, EDTA 2mM, CHAPS 200 mM) en placas que contienen 100 nl de compuestos e incubando durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se iniciaron por adición de 5 µl de disolución 2x de Sustrato (NADPH 400 µM, quinurenina 20 mM en Hepes 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM) y se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente antes de apagar la reacción con 30 µl de TFA al 0,5% (v/v). Las placas se centrifugaron a 2.500 rpm durante 10 minutos antes del análisis. Todas las adiciones se realizaron usando un dispensador Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific).

Las placas de ensayo apagadas se transfirieron a un sistema de automuestreador integrado RapidFire200 de alto rendimiento/extracción en fase sólida (SPE) (Agilent Technologies, Wakefield, MA). Las muestras se aspiraron de cada pocillo durante 500 ms y se cargaron directamente 10 µl en cartucho RapidFire micro-escala SPE C18 (tipo C), que se lavó durante 3 s con agua de grado HPLC que contenía ácido fórmico al 0,1% (v/v) para retirar los componentes no orgánicos. Los analitos se eluyeron a continuación dentro del espectrómetro de masas, en un ciclo de elución de 3 s, usando 80% (v/v) de acetonitrilo/agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v), y el cartucho se equilibró a continuación lavando con agua que contiene ácido fórmico al 0,1% (v/v) durante 500 ms. Esto dio un tiempo de ciclo total de 7 s, permitiendo el análisis de una placa de 384 pocillos en aproximadamente 45 min.

Tanto Kyn como 3-HK se detectaron usando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API4000 (Applied Biosystems, Concord, Ontario, Canadá), equipado con una interfase de electrospray y operado en modo de ion positivo. Se usó múltiple monitoreo de reacción (MRM) para detectar tanto Kyn como 3-HK usando transiciones Q1/Q3 a m/z de 209,4 to 192,0 and m/z de 225,3 to 208,2, respectivamente. El espectrómetro usó un voltaje ESI de 5.500 V y una temperatura de la fuente de 600°C, con un tiempo de espera de 50 ms para cada transición.

45 **Análisis de datos**

Las transiciones de MRM individuales se guardaron como archivos de texto y los cromatogramas de iones extraídos se integraron y procesaron usando el software de integración de picos RapidFire® (versión 3.6).

El uso del área de pico integrada para datos de 3-HK se analizó dentro del ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, UK). Las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron a la ecuación (1):

$$In \quad Inhibición (\%) : \frac{(a-d)}{1 + \left(\frac{[I]}{IC_{50}} \right)^S} + d \quad (1)$$

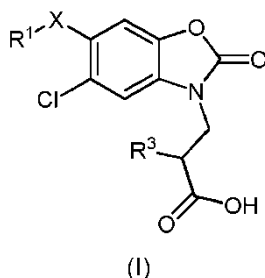
En la que a es la respuesta desinhibida, d es la respuesta totalmente inhibida, [I] es la concentración de inhibidor, IC₅₀ es la [I] que da 0,5x(a-d) y S es la pendiente de Hill.

Los compuestos ejemplificados de la invención tienen valores de la mediana de pIC₅₀ > 6,1 en el anterior ensayo de

MS Rapidfire. El ejemplo 1 tiene una mediana de $pIC_{50} = 7,9$ en el anterior ensayo MS Rapidfire. El ejemplo 2 tiene una mediana de $pIC_{50} = 8,4$ en el anterior ensayo MS Rapidfire.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales



- 5 en la que:

X es un enlace y R¹ es -H, -halo o -CN; o

X es -CH₂- y R¹ es -H o -alquilo de C₁-₃; o

X es -O- y R¹ es -alquilo de C₁-₄, -(CH₂)ₘCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)ₙcicloalquilo de C₃-₄, -(CH₂)ₙoxetano, -bencilo o -CHR²heteroarilo; en la que el heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, metilo, etilo u O;

- 10 m = 1 o 2;

n = 0 o 1;

R² = -H, -metilo o -etilo; y

R³ = H o -metilo,

- 15 con tal de que el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales no sea ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico o ácido 3-(5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico

2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en el que X es -CH₂- y R¹ es -H o -alquilo de C₁-₃

3. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que X es -CH₂- y R¹ es -H.

- 20 4. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en el que X es -O- y R¹ es -alquilo de C₁-₄, -(CH₂)ₘCF₃, -CHR²CH₂OMe, -(CH₂)ₙcicloalquilo de C₃-₄, -(CH₂)ₙoxetano, -bencilo o -CHR²heteroarilo; en la que el heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido por metilo u O.

5. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 o 4, en el que X es -O- y R¹ es -CHR²heteroarilo.

- 25 6. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales según la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

Ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

- 30 Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5,6-dicloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-fluoro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-metoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-ciano-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

- 35 Ácido 3-(6-bromo-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-etoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

- Ácido 3-(5-cloro-6-etil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-isobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(ciclobutilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 5 Ácido 3-(6-(benciloxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-propoxibenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 10 Ácido 3-(5-cloro-6-isopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-ciclobutoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-ciclopropoxi-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 15 Ácido 3-(5-cloro-6-isobutil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((1-metoxipropán-2-il)oxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-4-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 20 1-óxido de 2-(((3-(2-carboxietil)-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-il)oxi)metil)piridina;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 25 Ácido 3-(5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(6-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-5-cloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y
- Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-(1-(2-metiloxazol-5-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (racémico);
- 30 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- 35 Ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(4-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (S)-3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

5 Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico;

Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

10 Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)-2-metilpropanoico;

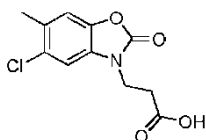
Ácido 3-(5-cloro-2-oxo-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico (enantiómero desconocido individual);

Ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico; y

15 Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico

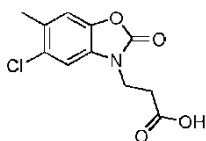
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico de fórmula



20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 7, que es la sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)propanoico de fórmula



25 9. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en terapia.

10. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, otras afecciones asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, sepsis, choque cardiovascular, trauma severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, enfermedad hepática aguda severa, encefalopatía hepática aguda severa o fallo renal agudo.

11. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pancreatitis aguda, otras afecciones asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, sepsis, choque cardiovascular, trauma severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, enfermedad hepática aguda severa,

encefalopatía hepática aguda severa o fallo renal agudo.

12. Una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable.

5 13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende ácido 3-(5-cloro-6-metil-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

10 14. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, otras afecciones asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, sepsis, choque cardiovascular, trauma severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, enfermedad hepática aguda severa, encefalopatía hepática aguda severa o fallo renal agudo que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable.

15