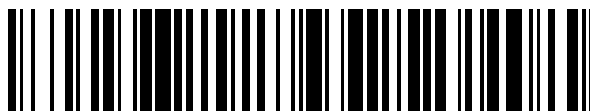


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 954**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011** **E 11700404 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013** **EP 2523962**

54 Título: **Derivados de ácido carboxílico con un anillo de oxazolopirimidina 2,5-sustituido**

30 Prioridad:

14.01.2010 EP 10305042

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2014

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue de la Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

KADEREIT, DIETER;
SCHAEFER, MATTHIAS;
HACHTEL, STEPHANIE;
DIETRICH, AXEL;
HUEBSCHLE, THOMAS y
HISS, KATRIN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 441 954 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 de ácido carboxílico con un anillo de oxazolopirimidina 2,5-sustituido

- 5 La presente invención se refiere a derivados de ácido carboxílico con un anillo de oxazolopirimidina 2,5-sustituido, así como a sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

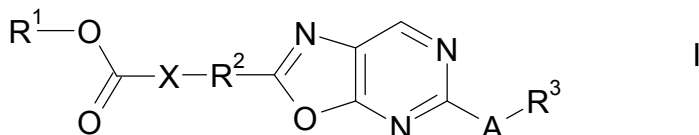
En la técnica anterior (véase el documento WO 2009/154775) ya se describen compuestos estructuralmente similares, los cuales son adecuados para tratar la esclerosis múltiple. El modo de acción de estos compuestos
 10 consiste en provocar una desensibilización de la vía de señalización de EDG-1 al activar el receptor EDG-1 (el denominado superagonismo), el cual es luego equivalente a un antagonismo funcional de la vía de señalización de EDG-1. Sistémicamente significa que, especialmente en linfocitos, la vía de señalización de EDG-1 está permanentemente suprimida, como resultado de lo cual estas células no pueden ya seguir quimiotácticamente el gradiente de S1P entre la sangre y el fluido linfático. Esto significa que los linfocitos afectados ya no pueden
 15 abandonar el tejido linfático secundario (retorno "homing" incrementado) y se reduce grandemente el número de linfocitos que circulan libremente en el plasma. Esta deficiencia de linfocitos en el plasma (linfopenia) provoca una inmunosupresión, la cual se requiere obligatoriamente para el mecanismo de acción de los moduladores del receptor EDG-1 descrito en el documento WO 2009/154775.

20 El documento WO 2010/006704 da a conocer compuestos que modulan la actividad del receptor EDG-1.

El objeto de la presente invención era proporcionar compuestos que fuesen adecuados específicamente para el tratamiento de trastornos en la curación de heridas en pacientes con diabetes. Además, era deseable proporcionar compuestos que fuesen adecuados para el tratamiento del síndrome del pie diabético (DFS - siglas
 25 en alemán).

Además, era deseable lograr una activación reproducible de la vía de señalización del receptor EDG-1, la cual permite con ello, en términos farmacológicos, una activación persistente de la vía de señalización de EDG-1.

30 La presente invención se refiere a compuestos de oxazolopirimidina de la fórmula I,

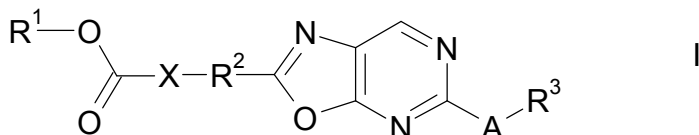


en la que A, R¹, R², R³ y X se definen como se indica a continuación. El mecanismo de acción de los compuestos de la fórmula I no se basa, pues, en la desensibilización de la vía de señalización de EDG-1 y, por lo tanto, es diametralmente opuesto al mecanismo de acción descrito en el documento WO 2009/154775. La
 35 invención se refiere además a procesos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

40 Comparados con gente sana, los pacientes con diabetes tienen una curación retardada de las heridas y una tasa de infección incrementada, especialmente en el caso de hiperglucemia a largo plazo, provocada, por ejemplo, por una deficiente regulación del azúcar en sangre. Las causas incluyen trastornos circulatorios, especialmente en la zona de los vasos pequeños, que conducen a un suministro deteriorado de oxígeno y nutrientes al tejido. Además de ello, se reduce la división celular y la tasa de migración celular de queratinocitos, fibroblastos y
 45 células endoteliales dermales. Adicionalmente, se restringe la actividad de diversas células de defensa (granulocitos) con una fagocitosis reducida (envolviendo y destruyendo bacterias). La función de los anticuerpos (inmunoglobulinas) contra las bacterias también queda restringido en el caso de elevados valores de azúcar en sangre. Por consiguiente, las heridas y las infecciones en pacientes con diabetes han de ser cuidadas de un modo particular.

50 El receptor Edg-1 es un miembro de la familia de receptores de genes de diferenciación endotelial (Edg) de los ocho GPCR (receptores acoplados a proteínas G) de clase A identificados actualmente. Esta familia puede dividirse en subfamilias de receptores activados por esfingosina-1-fosfato (S1P) (cinco miembros) y receptores activados por ácido lisofosfatídico (LPA; tres miembros). El ligando endógeno S1P es un lisofosfolípido pluripotente que actúa sobre diferentes tipos celulares por medio de la activación de GPCR de la familia de
 55 receptores Edg, particularmente Edg-1 (= S1P1), Edg-3 (= S1P3), Edg-5 (= S1P2), Edg-6 (= S1P4) y Edg-8 (S1P5). A pesar de que también se describe a S1P como un mensajero intracelular, numerosas respuestas celulares de S1P están mediadas a través de la activación de receptores Edg. S1P es generado por la familia de enzimas de esfingosina quinasas (SPHK - siglas en inglés) y es degradado por diferentes fosfatases o liasas.

Objeto de la presente invención es un compuesto de oxazolopirimidina de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de los mismos,



en el que

A se elige de NH, O y S;

X se elige de alcano (C₁-C₆)-diilo, alqueno (C₂-C₆)-diilo, alquino (C₂-C₆)-diilo, cicloalcano (C₃-C₇)-diilo y alcano (C₁-C₆)-diil-oxi, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados de flúor e hidroxilo, en donde el átomo de oxígeno del grupo alcanodiil (C₁-C₆)-oxi está unido al grupo R²;

R¹ se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_zH_{2z}, en donde z se elige entre 0, 1 y 2;

R² se elige entre fenileno y un resto divalente de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros a 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²¹, y donde el fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes;

R³ se elige de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se seleccionan de 1 y 2, o R³ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes, seleccionados de N, O y S, en donde uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre en el anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes;

R²¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}- y oxi, en donde w se elige entre 0, 1 y 2;

R²² se elige de halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alquil (C₁-C₄)-oxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo;

R³¹ se elige de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, alquil (C₁-C₄)-carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-sulfonilamino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonilo y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo;

Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí;

en donde todos los grupos cicloalquilo y cicloalcanodiilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_uH_{2u}, C_vH_{2v}, C_wH_{2w}, C_zH_{2z}, alqueno, alquenediilo, alquino y alquindiilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Todos los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes, miembros hetero del anillo, números u otras características, por ejemplo grupos alquilo, grupos tales como R²² o R³¹, números tales como m, u y v, que

pueden aparecer varias veces en los compuestos de la fórmula I, pueden tener independientemente entre sí cualquiera de los significados indicados y en cada caso pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, los grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

- 5 Los grupos alquilo, alqueno y alquino pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Esto también se aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo, grupos alquilo (= grupos alquilo, grupos alquilo-O-), grupos alquilo-carbonylo o grupos amino sustituidos con alquilo, o cuando están sustituidos. Dependiendo de la respectiva definición, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3. Son ejemplos de alquilo metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo que incluye n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo que incluye n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Pueden estar presentes dobles enlaces y triples enlaces en grupos alqueno y grupos alquino en cualquier posición. En una realización de la invención, los grupos alqueno contienen un doble enlace y los grupos alquino contienen un triple enlace. En una realización de la invención, un grupo alqueno o un grupo alquino contiene al menos tres átomos de carbono y está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que no es parte de un doble enlace ni de un triple enlace. Algunos ejemplos de alqueno y alquino son etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo. Los grupos alquilo, grupos alqueno y grupos alquino sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, con la condición de que el compuesto respectivo sea suficientemente estable y adecuado para el propósito deseado tal como uso en forma de una sustancia farmacológica. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados para el propósito deseado tal como uso como una sustancia farmacéutica, se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I.
- 25 En la medida en que sea aplicable, las explicaciones precedentes relacionadas con grupos alquilo, alqueno y alquino se aplican de forma correspondiente a grupos alquilo divalentes tales como los grupos alcanodiilo, C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , C_wH_{2w} y C_zH_{2z} y grupos alqueno y grupos alquino divalentes tales como los grupos alcanodiilo y alquindiilo, los cuales pueden ser, así, lineales o ramificados. Los dobles enlaces y triples enlaces en grupos alquendiilo y grupos alquindiilo pueden estar presentes en cualquier posición. En una realización de la invención, los grupos alquendiilo contienen un doble enlace y los grupos alquindiilo contienen un triple enlace. Ejemplos de grupos alquilo divalentes son $-CH_2-$ (= metileno), $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, ejemplos de grupos alqueno divalentes son $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, y ejemplos de grupos alquino divalentes son $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$. Si un número en un grupo divalente tal como el número z en el grupo C_zH_{2z} , por ejemplo, es 0 (= cero), los dos grupos que están unidos al grupo contemplado, tal como C_zH_{2z} , están conectados directamente entre sí a través de un enlace sencillo.
- 40 El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. En una realización de la invención, el número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo, independientemente del número de átomos de carbono del anillo en cualquier otro grupo cicloalquilo, es 3, 4, 5 ó 6, en otra realización 3, 4 ó 5, en otra realización 3 ó 4, en otra realización 3, en otra realización 5, 6 ó 7, en otra realización 5 ó 6, en otra realización 6 ó 7, en otra realización 6. Esto se aplica de manera correspondiente a grupos cicloalquilo divalentes, es decir, grupos cicloalcanodiilo, que pueden estar unidos a grupos adyacentes a través de uno o dos átomos de carbono en el anillo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo divalentes son ciclopropano-1,1-diilo, ciclopropano-1,2-diilo, ciclobutano-1,3-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, ciclopentano-1,2-diilo, ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,1-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, ciclohexano-1,3-diilo, ciclohexano-1,4-diilo, cicloheptano-1,4-diilo.
- 50 Independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, los grupos cicloalquilo y los grupos cicloalcanodiilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes que pueden situarse en cualquier posición, es decir, los grupos cicloalquilo pueden estar sin sustituir con sustituyentes alquilo o sustituidos con sustituyentes alquilo, por ejemplo con 1, 2, 3 ó 4, o con 1 ó 2, sustituyentes alquilo (C_1-C_4), por ejemplo con grupos metilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo y grupos cicloalcanodiilo sustituidos con alquilo son 4-metilciclohexilo, 4-terc.-butilciclohexilo ó 2,3-dimetilciclopentilo, 2,2-dimetilciclopropano-1,1-diilo, 2,2-dimetilciclopropano-1,2-diilo, 2,2-dimetilciclopentano-1,3-diilo, 6,6-dimetilcicloheptano-1,4-diilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, que pueden representar grupos tales como cicloalquil (C_3-C_7)- C_zH_{2z} , por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo.

Independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, los grupos alquilo, grupos alquilo divalentes, grupos alqueno, grupos alqueno divalentes, grupos alquino, grupos alquino divalentes,

grupos cicloalquilo y grupos cicloalquilo divalentes están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor que pueden situarse en cualquier posición, es decir, dichos grupos pueden estar sin sustituir con sustituyentes flúor o sustituidos con sustituyentes flúor, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, o con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, o con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, o con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, sustituyentes flúor. Son ejemplos de dichos grupos sustituidos con flúor trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, heptafluoroisopropilo, -CHF-, -CF₂-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CF₂-, -CF₂-CF₂-, -CF(CH₃)-, -C(CF₃)₂-, 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo, 2,2-difluorociclopropano-1,2-diilo. Son ejemplos de grupos alquilo en los que el resto alquilo está sustituido con flúor, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. En una realización de la invención, el número total de sustituyentes flúor y sustituyentes alquilo (C₁-C₄), que independientemente de cualquier otro sustituyente están presentes opcionalmente sobre grupos cicloalquilo y grupo cicloalcanodiilo en los compuestos de la fórmula I, es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, en otra realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, en otra realización 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4.

Grupos tales como fenilo, naftilo (= naftalenilo) y restos de heterociclos aromáticos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes que pueden situarse en cualquier posición. En una realización de la invención, el número total de sustituyentes nitro en un compuesto de la fórmula I no es mayor que dos. Los heterociclos de nitrógeno aromáticos que en el sistema de anillos parental llevan un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros, tales como un anillo pirrol, imidazol, indol o benzoimidazol, por ejemplo, pueden estar sustituidos en átomos de carbono y/o en dichos átomos de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, los sustituyentes en dichos átomos de nitrógeno del anillo se eligen entre grupos alquilo (C₁-C₄), es decir, dichos átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄). Cuando se establece con respecto a átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos y cualquier otro heterociclo que puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, dichos átomos de nitrógeno del anillo llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente o no llevan un átomo de hidrógeno o sustituyente. Los átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno como está presente en pirrol, imidazol, indol o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático incluyendo un anillo saturado. Los átomos de nitrógeno del anillo que no llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente a menos que estén presentes en forma cargada positivamente, incluyendo cualquier átomos de nitrógeno adicional del anillo además de átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo aromático como está presente en tiazol, imidazol, piridina o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático en el que son átomos de cabeza de puente o son parte de un doble enlace, y aparecen como átomos de nitrógeno del anillo a través de los cuales se une un anillo. Átomos de nitrógeno en el anillo adecuados en heterociclos aromáticos en los compuestos de fórmula I tal como el átomo de nitrógeno en el anillo en un anillo de piridina, específicamente un átomo de nitrógeno en el anillo en un heterociclo aromático que representa R², también puede llevar un sustituyente oxi -O⁻ y puede estar presente en forma de un N-óxido, y átomos de nitrógeno en el anillo de este tipo también pueden estar presentes en forma de una sal cuaternaria, por ejemplo en forma de una sal de N-alquilo (C₁-C₄) tal como la sal de N-metilo, en donde en una realización de la de la invención el anión antagonista en una sal cuaternaria de este tipo es un anión fisiológicamente aceptable que se deriva de un ácido que forma una sal fisiológicamente aceptable. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede localizarse en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden ubicarse en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Naftilo puede ser 1-naftilo (= naftalen-1-ilo) o 2-naftilo (= naftalen-2-ilo). En grupos 1-naftilo monosustituidos, el sustituyente puede situarse en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos 2-naftilo monosustituidos, el sustituyente puede situarse en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos naftilo disustituidos, los sustituyentes pueden asimismo situarse en cualquier posición deseada en el anillo a través del cual se une el grupo naftilo y/o en el otro anillo. Esta declaración relacionada con los restos monovalentes se aplica, por consiguiente, a los restos divalentes respectivos tales como grupos fenileno que representa R², por ejemplo, el cual, así, puede estar igualmente no sustituido o sustituido, por ejemplo con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes idénticos o diferentes que pueden estar localizados en cualesquiera posiciones.

En restos de heterociclos aromáticos que representan R² o R³, que pueden designarse como grupos heteroarilo y heteroarileno, así como en todos los demás anillos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I incluyendo el grupo Het y grupos heterocíclicos no aromáticos que representan R³, los heteroátomos del anillo se eligen generalmente entre N, O y S, donde N incluye átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente así como el átomo de nitrógeno del anillo que no lleva un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Los heteroátomos del anillo pueden situarse en cualquier posición, con la condición de que el sistema heterocíclico se conozca en la técnica y sea estable y adecuado como un subgrupo para el propósito deseado

del compuesto de la fórmula I tal como el uso como una sustancia farmacéutica. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno del anillo no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo, en otra realización dos heteroátomos del anillo elegidos entre oxígeno y azufre no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo. Los anillos saturados no contienen un doble enlace dentro del anillo. Los sistemas de anillos insaturados pueden ser aromáticos o estar parcialmente insaturados, incluyendo parcialmente aromáticos, en cuyo último caso un anillo de un sistema de anillos bicíclicos es aromático y el sistema de anillos está unido a través de un átomo del anillo no aromático. Dependiendo del grupo respectivo, los anillos insaturados pueden contener uno, dos, tres, cuatro o cinco dobles enlaces dentro del anillo. Los grupos aromáticos contienen un sistema cíclico de seis o diez electrones pi deslocalizados en el anillo. Dependiendo del grupo respectivo, los anillos heterocíclicos saturados e insaturados no aromáticos, incluyendo Het y grupos no aromáticos que representan R³, pueden ser de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una realización de la invención, los anillos heterocíclicos aromáticos son anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros, en otra realización anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 9 miembros o 10 miembros, en otra realización anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros, donde los anillos bicíclicos de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros están compuestos por dos anillos de 5 miembros condensados, un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que están condensados entre sí, y dos anillos de 6 miembros condensados, respectivamente. En los grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos, uno o los dos anillos pueden contener miembros hetero en el anillo, y uno o los dos anillos pueden ser aromáticos. En general, los sistemas de anillos bicíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático se denominan aromáticos cuando están unidos a través de un átomo de carbono en el anillo aromático, y no aromáticos cuando se unen a través de un átomo de carbono en el anillo no aromático. A menos que se indique otra cosa, los grupos heterocíclicos, incluyendo grupos heterocíclicos aromáticos, pueden unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo y, en el caso de heterociclos de nitrógeno, a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo. En una realización de la invención, un grupo heterocíclico aromático en un compuesto de la fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico aromático, está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Dependiendo de la definición del grupo heterocíclico respectivo, en una realización de la invención el número de heteroátomos del anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico, independientemente del número de heteroátomos del anillo en cualquier otro grupo heterocíclico, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, donde los heteroátomos del anillo pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocíclicos que están opcionalmente sustituidos pueden estar, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico, sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes, que se indican en la definición del grupo respectivo. Los sustituyentes en grupos heterocíclicos pueden situarse en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo piridin-2-ilo, los sustituyentes pueden situarse en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo los sustituyentes pueden situarse en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo los sustituyentes pueden situarse en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6.

Son ejemplos de heterociclos parentales, a partir de los cuales pueden obtenerse grupos heterocíclicos que incluyen grupos heterocíclicos aromáticos, grupos heterocíclicos saturados y grupos heterocíclicos insaturados no aromáticos, azeto, oxeto, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, [1,3]dioxol, oxazol (= [1,3]oxazol), isoxazol (= [1,2]oxazol), tiazol (= [1,3]tiazol), isotiazol (= [1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, tetrazol, piridina, pirano, tiopirano, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,2,3]triazina, [1,3]ditiina, [1,4]ditiina, [1,2,4]triazina, [1,3,5]triazina, [1,2,4,5]tetrazina, azepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, [1,3]oxazepina, [1,4]oxazepina, [1,3]tiazepina, [1,4]tiazepina, azocina, azecina, ciclopenta[b]pirrol, 2-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzofurano, [1,3]benzodioxol (= 1,2-metilendioxi-benceno), [1,3]benzoxazol, [1,3]benzotiazol, benzoimidazol, tieno[3,2-c]piridina, cromano, isocromano, [1,4]benzodioxina, [1,4]benzoxazina, [1,4]benzotiazina, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinoxalina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofeno, [1,8]naftiridina y otras naftiridinas, pteridina, y los heterociclos saturados y parcialmente insaturados respectivos en los que uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o todos los dobles enlaces dentro del sistema de anillos, incluyendo dobles enlaces en un anillo aromático se reemplazan por enlaces sencillos, tales como azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dihidropiridina, piperidina, tetrahydropirano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepano, cromano, isocromano, [1,4]benzodioxano (= 1,2-etilendioxi-benceno), 2,3-dihydrobenzofurano, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, por ejemplo.

Son ejemplos de restos de heterociclos aromáticos, que pueden aparecer en los compuestos de la fórmula I, tiofenilo (= tienilo) incluyendo tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, piridinilo (= piridilo) incluyendo piridin-2-ilo (= 2-piridilo), piridin-3-ilo (= 3-piridilo) y piridin-4-ilo (= 4-piridilo), imidazolilo incluyendo, por ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-

imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo y 1H-imidazol-5-ilo, [1,2,4]triazolilo incluyendo 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo y 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, tetrazolilo incluyendo 1H-tetrazol-1-ilo y 1H-tetrazol-5-ilo, quinolinilo (= quinolilo) incluyendo quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado en la definición del grupo respectivo. Son ejemplos de restos de heterociclos saturados y parcialmente insaturados no aromáticos, que pueden aparecer en los compuestos de la fórmula I, azetidino, pirrolidino incluyendo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidino incluyendo piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, azepanilo, azocanilo, azecanilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, incluyendo 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, octahidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, octahidro-1H-isoindolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 1,2-dihidropirimidinilo, piperazinilo, [1,3]diazepanilo, [1,4]diazepanilo, oxazolidinilo, [1,3]oxazinanilo, [1,3]oxazepanilo, morfolinilo incluyendo morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo, [1,4]oxazepanilo, tiazolidinilo, [1,3]tiazinanilo, tiomorfolinilo incluyendo tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazinilo, [1,3]tiazepanilo, [1,4]tiazepanilo, [1,4]tiazepanilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, [1,2,4]-oxadiazolidinilo, [1,2,4]-tiadiazolidinilo, [1,2,4]triazolidinilo, [1,3,4]oxadiazolidinilo, [1,3,4]tiadiazolidinilo, [1,3,4]triazolidinilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotienilo, 2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidropirrolilo, 2,3-dihidroisoxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, 2,5-dihidroisoxazolilo, 2,3-dihidroisotiazolilo, 4,5-dihidroisotiazolilo, 2,5-dihidroisotiazolilo, 2,3-dihidropirazolilo, 4,5-dihidropirazolilo, 2,5-dihidropirazolilo, 2,3-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 2,5-dihidrooxazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, 2,5-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidroimidazolilo, 4,5-dihidroimidazolilo, 2,5-dihidroimidazolilo, tetrahidropiridazinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropirazinilo, tetrahidro[1,3,5]triazinilo, [1,3]ditanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1,3]dioxolano, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 4H-[1,3]tiazinilo, 1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidrotienilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hexilo incluyendo 2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo incluyendo 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-heptilo incluyendo 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-hept-5-ilo, uniéndose todos a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo o átomo de nitrógeno del anillo y que están opcionalmente sustituidos como se ha indicado en la definición del grupo respectivo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, cualquier halógeno en un compuesto de la fórmula I se elige independientemente de cualquier otro halógeno entre flúor, cloro y bromo, en otra realización entre flúor y cloro.

Cuando un grupo oxo está unido a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del sistema parental. Por lo tanto, si un grupo CH₂ en una cadena o un anillo está sustituido con oxo, es decir, con un átomo de oxígeno doblemente enlazado, se convierte en un grupo C(O) (= C(=O)). Evidentemente, un grupo oxo no puede aparecer como sustituyente en un átomo de carbono en un anillo aromático tal como, por ejemplo, en un grupo fenilo. Cuando un átomo de azufre del anillo en un grupo heterocíclico puede llevar uno o dos grupos oxo, es un átomo de azufre S no oxidado en caso de que no porte ningún grupo oxo, o es un grupo S(O) (= grupo sulfóxido, grupo S-óxido) en caso de que porte un grupo oxo, o es un grupo S(O)₂ (= grupo sulfona, grupo S,S-dióxido) en caso de que porte dos grupos oxo.

La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos. Con respecto a cada centro quiral, independientemente de cualquier otro centro quiral, los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en configuración S o sustancialmente en configuración S, o en configuración R o sustancialmente en configuración R, o en forma de una mezcla del isómero S y del isómero R en cualquier proporción. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereómeros posibles, y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción. De esta manera, los compuestos de acuerdo con la invención que pueden existir en forma de enantiómeros pueden estar presentes en forma enantioméricamente pura, en forma de antipodas levorrotatorias y dextrorrotatorias, y en forma de mezclas de dos enantiómeros en todas las relaciones incluyendo racematos. En el caso de una isomería E/Z, o isomería cis/trans, por ejemplo sobre dobles enlaces o anillos tales como anillos de cicloalquilo, la invención incluye la forma E y la forma Z, o la forma cis y la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. En una realización de la invención, un compuesto que puede aparecer en dos o más formas estereoisoméricas es un estereoisómero individual puro o prácticamente puro. La preparación de estereoisómeros individuales puede realizarse, por ejemplo, por separación de una mezcla de isómeros por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de fórmula I o en la etapa de un material de partida o un intermedio durante la síntesis. La presente invención también incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos.

En caso de que los compuestos de la fórmula I contengan uno o más grupos ácidos y/o básicos, es decir, grupos formadores de sal, la invención también incluye sus sales fisiológica o toxicológicamente aceptables correspondientes, es decir, sales no tóxicas, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo ácido, tal como un grupo hidroxycarbonilo (= grupo carboxi = grupo C(O)-OH), pueden estar presentes en dichos grupos, y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo en forma de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o en forma de sales de amonio. Los ejemplos más específicos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de amonio cuaternario tales como sales de tetraalquilamonio, o sales de adición de ácidos con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo básico, es decir, un grupo que puede protonarse tal como un grupo amino o un heterociclo de nitrógeno, pueden estar presentes en dichos grupos, y pueden usarse de acuerdo con la invención, en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen hidrogenocloruro, hidrogenobromuro, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico y otros ácidos conocidos por la persona especialista en la técnica. Si un compuesto de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas (= betainas, zwitteriones). Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por métodos convencionales que se conocen por el especialista en la técnica, por ejemplo, poniendo en contacto el compuesto de la fórmula I con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o diluyente, o por intercambio aniónico de otra sal. La invención también incluye todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a la baja compatibilidad fisiológica del ácido o base que forma la sal, no son directamente adecuadas para el uso en composiciones farmacéuticas pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

La presente invención también incluye todos los solvatos de compuestos de la fórmula I, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes tales como alcanoles (C₁-C₄), metabolitos activos de los compuestos de la fórmula I, y también profármacos y derivados de los compuestos de la fórmula I que pueden no mostrar necesariamente actividad farmacológica *in vitro* pero que se convierten *in vivo* en compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo ésteres o amidas de grupos ácido carboxílico.

En una realización de la invención, A se selecciona de NH y O, en otra realización, A se selecciona de NH y S, en otra realización, A se selecciona de O y S, en otra realización, A es NH, en otra realización, A es O, en otra realización A es S.

Los grupos alcanodiilo, alquenodiilo y alquindiilo que aparecen en el grupo X pueden ser lineales o ramificados, como ya se ha indicado con respecto a este tipo de grupos en general, y estos grupos, así como los grupos cicloalcanodiilo que representan X pueden estar unidos a los grupos adyacentes, es decir, al grupo R⁴O-C(O) y al grupo R² o, en el caso del grupo alcanodiil-oxi, al átomo de oxígeno del grupo alcanodiilo a través de cualesquiera posiciones. Dichos grupos adyacentes se pueden unir al mismo átomo de carbono o a diferentes átomos de carbono en el grupo X. En una realización, la cadena de átomos de carbono en grupos alcanodiilo, alquenodiilo y alquindiilo que aparecen en el grupo X que conecta directamente el grupo R⁴O-C(O) al grupo R² o, en el caso del grupo alcanodiil-oxi, al átomo de oxígeno del grupo alcanodiil-oxi, consiste en 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, en otra realización, en 1, 2 ó 3 átomos de carbono, en otra realización, en 1 ó 2 átomos de carbono, en otra realización, en 1 átomo de carbono. En el caso de un grupo cicloalcanodiilo que representa X, en una realización los grupos R⁴O-C(O) y R² están unidos a dos átomos de carbono del anillo que están en la posición 1,2, la posición 1,3 o la posición 1,4 uno con respecto a otro, en otra realización, en la posición 1,2 o en la posición 1,3, uno con respecto a otro, en otra realización, en la posición 1,2 uno con respecto a otro, en otra realización, en la posición 1,4 uno con respecto a otro. En una realización, X se selecciona de alcanodiilo (C₁-C₆), alquenodiilo (C₂-C₆), cicloalcanodiilo (C₃-C₇) y alcanodiil (C₁-C₆)-oxi, en otra realización de alcanodiilo (C₁-C₆), alcanodiilo (C₂-C₆) y alcanodiil (C₁-C₆)-oxi, en otra realización de alcanodiilo (C₁-C₆), cicloalcanodiilo (C₃-C₇) y alcanodiil (C₁-C₆)-oxi, en una realización de alcanodiilo (C₁-C₆) y alcanodiil (C₁-C₆)-oxi, en otra realización de alcanodiilo (C₁-C₆), alquenodiilo (C₂-C₆), alquindiilo (C₂-C₆) y cicloalcanodiilo (C₃-C₇), en otra realización de alcanodiilo (C₁-C₆), alquenodiilo (C₂-C₆) y cicloalcanodiilo (C₃-C₇), en otra realización de alcanodiilo (C₁-C₆) y alquenodiilo (C₂-C₆), en otra realización, X es alcanodiilo (C₁-C₆), en otra realización X es alquenodiilo (C₂-C₆), en otra realización X es cicloalcanodiilo (C₃-C₇), y en otra realización X es alcanodiil (C₁-C₆)-oxi, todos los cuales están opcionalmente según se indica. En una realización un grupo alcanodiilo (C₁-C₆) que aparece en X es un grupo alcanodiilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alcanodiilo (C₁-C₃), en otra realización, un grupo alcanodiilo (C₁-C₂). En una realización los grupos alquenodiilo (C₂-C₆) y alquindiilo (C₂-C₆) que representan X son grupos alquenodiilo (C₂-C₄) y alquindiilo (C₂-C₄), en otra realización, grupos alquenodiilo (C₂-C₃) y alquindiilo (C₂-C₃). En una realización, un grupo cicloalcanodiilo (C₃-C₇) que representa X es un grupo cicloalcanodiilo (C₃-C₆), en otra realización un grupo cicloalcanodiilo (C₃-C₄), en otra realización un grupo ciclopropanodiilo, en otra realización un grupo ciclohexanodiilo. Ejemplos de grupos X de uno o más cualesquiera

del grupo respectivo que representa X se puede elegir de las realizaciones antes mencionadas, o de uno o más de los que X se selecciona en otra realización de la invención, son metileno, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ (etano-1,1-diilo), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (etano-1,2-diilo, 1,2-etileno), $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ (1-metil-etano-1,1-diilo), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (propano-1,3-diilo, 1,3-propileno), $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y

5 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ (propano-1,2-diilo, 1,2-propileno), que ejemplifican el grupo alcanodiilo (C_1-C_6), $-\text{CH}=\text{CH}-$ (eteno-1,2-diilo), $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (prop-1-eno-1,3-diilo y prop-2-eno-1,3-diilo) y $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ (prop-1-eno-1,2-diilo) que ejemplifican el grupo alquendiilo (C_2-C_6), $-\text{C}\equiv\text{C}-$ (etinodiilo) y $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ (prop-1-ino-1,3-diilo y prop-2-ino-1,3-diilo) que ejemplifican el grupo alquindiilo (C_2-C_6), ciclopropano-1,1-diilo, ciclopropano-1,2-diilo y ciclohexano-1,4-diilo que ejemplifican el grupo cicloalcanodiilo (C_3-C_7), $-\text{CH}_2-\text{O}-$ (metileno-oxi), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ (etano-1,2-diil-oxi), $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ (etano-1,1-diil-oxi), $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ (1-metil-etano-1,1-diil-oxi), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ (propano-1,3-diil-oxi) y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ (butano-1,4-diil-oxi) que ejemplifican el grupo alcanodiil (C_1-C_6)-oxi, todos los cuales están opcionalmente sustituidos según se indica. Así, en una realización, X se selecciona de $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$, en otra realización de $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$, en otra realización de $-\text{CH}_2-\text{O}-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$, y en otra realización X es $-\text{CH}_2-\text{O}-$, todos los cuales están opcionalmente sustituidos según se indica, y en los que el átomo de oxígeno está unido al grupo R^2 . En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en X es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, y en otra realización el grupo X no está sustituido con sustituyentes seleccionados de flúor e hidroxilo. En una realización, el número de sustituyentes hidroxilo en X no es mayor que 2, en otra realización no es mayor que 1. En una realización, no más de un sustituyente hidroxilo está presente en un átomo de carbono individual en X. En una realización, sustituyentes hidroxilo no están presentes en átomos de carbono que son parte de un doble enlace en el grupo alquendiilo (C_2-C_6). En una realización, sustituyentes hidroxilo no están presentes en el átomo de carbono en el grupo alcanodiil (C_1-C_6)-oxi que está unido al átomo de oxígeno, en otra realización no están presentes sustituyentes en el átomo de carbono en el grupo alcanodiil (C_1-C_6)-oxi que está unido al átomo de oxígeno, es decir en esta última realización todos los átomos de carbono que no están enlazados a dicho átomo de oxígeno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados de flúor e hidroxilo. El doble enlace en el grupo alquendiilo (C_2-C_6) pueden tener una configuración E o una configuración Z. En una realización, tiene la configuración E, en otra realización tiene la configuración Z.

30 En una realización de la invención, el número z se elige entre 0 y 1, en otra realización es 0, en otra realización s es 1. En una realización de la invención, el grupo R^1 se selecciona de hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización, R^1 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo e isopropilo, en otra realización se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo, en otra realización, R^1 es hidrógeno, en otra realización, R^1 es alquilo (C_1-C_4), en otra realización, R^1 es metilo, y en otra realización, R^4 es etilo. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que aparece en R^1 es cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización, es ciclopropilo.

40 En una realización de la invención, el número de heteroátomos del anillo en un grupo heterociclo aromático que representa R^2 es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización de la invención, R^2 se selecciona de fenileno y un resto divalente de un heterociclo monocíclico aromático, de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno en el anillo, en otra realización 1 ó 2 átomos de nitrógeno del anillo, en otra realización, 1 átomo de nitrógeno del anillo, en donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un sustituyente R^{21} que es oxi, es decir, en donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse en el N-óxido, y en donde el fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes. En otra realización, R^2 es fenileno, en donde el fenileno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos del anillo con sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes, y en otra realización, R^2 es piridinodiilo, en donde el átomo de nitrógeno del anillo puede portar un sustituyente R^{21} que es oxi, es decir, en donde el átomo de nitrógeno puede oxidarse en el N-óxido, y en donde el piridinodiilo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes. En otra realización, R^2 es un resto divalente de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el resto divalente de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes. En una realización, un resto divalente de un grupo heterocíclico aromático que representa R^2 se selecciona de furandiilo, tiofenodiilo, oxazolodiilo, tiazolodiilo, piridinodiilo, piridazinodiilo, pirimidinodiilo y pirazinodiilo, en otra realización, de furandiilo, tiofenodiilo, tiazolodiilo, piridinodiilo, piridazinodiilo, pirimidinodiilo y pirazinodiilo, en otra realización, de furandiilo, tiofenodiilo, piridinodiilo, piridazinodiilo, pirimidinodiilo y pirazinodiilo, en otra realización, de furandiilo, tiofenodiilo, piridinodiilo y pirimidinodiilo, en otra realización, de furandiilo, tiofenodiilo y piridinodiilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a R^2 .

Los átomos de carbono en el anillo, a través de los cuales el grupo fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático que representa R^2 están unidos al anillo de oxazolopirimidina y al grupo X, pueden estar en

cualesquiera posiciones. Un grupo fenileno que representa R^2 puede ser 1,2-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos en la posición 1,2, o posición orto, uno con respecto a otro, puede ser 1,3-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos en posición 1,3, o posición meta, uno con respecto a otro, y puede ser 1,4-fenileno, es decir el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos en posición 1,4, o posición para, uno con respecto a otro. En una realización, un grupo fenileno que representa R^2 se selecciona de 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, en otra realización, es 1,3-fenileno, y en otra realización, es 1,4-fenileno, todos los cuales están opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a R^2 . En una realización, R^2 se selecciona de uno o más de los grupos fenileno, furan-2,5-diilo, tiofeno-2,4-diilo, tiofeno-2,5-diilo, piridina-2,4-diilo, piridina-2,5-diilo, piridina-3,5-diilo, piridina-2,6-diilo y pirimidina-2,5-diilo, en otra realización, de los grupos furan-2,5-diilo, tiofeno-2,4-diilo, tiofeno-2,5-diilo, piridina-2,4-diilo, piridina-2,5-diilo, piridina-3,5-diilo, piridina-2,6-diilo y pirimidina-2,5-diilo, en otra realización, de piridina-2,4-diilo, piridina-2,5-diilo, piridina-3,5-diilo y piridina-2,6-diilo, en otra realización, de fenileno, piridina-2,4-diilo, piridina-2,5-diilo, piridina-3,5-diilo y piridina-2,6-diilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos según se indica con respecto a R^2 . En una realización, el número de sustituyentes R^{22} que están presentes opcionalmente en átomos de carbono del anillo en R^2 , es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. Los átomos de carbono del anillo en R^2 que no llevan un sustituyente R^{22} , llevan un átomo de hidrógeno.

En una realización de la invención, R^3 se selecciona de alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6) y alquino (C_2-C_6), en otra realización, R^3 es alquilo (C_1-C_6), en otra realización, R^3 es alquilo (C_2-C_5), y en otra realización, R^3 es alquilo (C_1-C_4). En otra realización, R^3 se selecciona de alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , en otra realización de cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , en otra realización, R^3 es cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} , y en otra realización R^3 es Het- C_vH_{2v-} , en donde en esta realización u y v, independientemente uno de otro, se seleccionan de 1 y 2. En una realización, u es 1, en otra realización, u es 2. En una realización, v es 1, en otra realización, v es 2. En una realización, el grupo cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} que representa R^3 se selecciona de ciclopropil- C_uH_{2u-} , ciclobutil- C_uH_{2u-} y ciclopentil- C_uH_{2u-} , y el grupo Het- C_vH_{2v-} que representa R^3 es tetrahidrofuranil- C_vH_{2v-} . En una realización, R^3 se selecciona de ciclopropil- C_uH_{2u-} , ciclobutil- C_uH_{2u-} y ciclopentil- C_uH_{2u-} .

En una realización, R^3 se selecciona de cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , o R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes, seleccionados de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno o dos de los átomos de azufre pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R^{31} idénticos o diferentes, y en otra realización, R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes, seleccionados de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno o dos de los átomos de azufre en el anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R^{31} idénticos o diferentes. En una realización, el número de heteroátomos del anillo en el anillo que representa R^3 es 0, 1, 2 ó 3, en otra realización es 0, 1 ó 2, en otra realización es 0 ó 1, en otra realización es 0, en otra realización es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1. El resto del anillo que representa R^3 puede ser, así, carbocíclico o heterocíclico. En una realización, los heteroátomos del anillo en R^3 se seleccionan de N y O, en otra realización de N y S, en otra realización de O y S, en otra realización, son N, en donde átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) según aparece en heterociclos saturados o parcialmente insaturados o en anillos aromáticos de 5 miembros tal como pirrolo o benzoimidazol, por ejemplo, o no portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) según aparece en heterociclos aromáticos tal como imidazol o piridina, por ejemplo. En un resto de un heterociclo que representa R^3 que comprende uno o más átomos de azufre del anillo, en una realización uno de los átomos de azufre del anillo no está oxidado o lleva uno o dos grupos oxo, y cualquier otro átomo de azufre del anillo no está oxidado. El resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R^3 puede estar unida al grupo A a través de cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo adecuado. En una realización, está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización, está unido a través de un átomo de carbono del anillo o, en el caso de que A sea NH, a través de un átomo de nitrógeno del anillo, y en otra realización, y en otra realización, está unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo. El resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R^3 puede estar insaturado y en este caso contiene 1, 2, 3, 4 ó 5, ó 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, ó 1, dobles enlaces dentro del anillo y puede ser, en cualquiera de dichos uno o dos anillos, aromático o no aromático, o saturado, y en este último caso no contiene dobles enlaces dentro del anillo. En una realización, el resto del anillo que representa R^3 está saturado o es aromático, en otra realización está saturado, y en otra realización es aromático. En una realización, el resto del anillo de 3 miembros o 4 miembros que representa R^3 está saturado. Si R^3 comprende átomos de nitrógeno del anillo que puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), puede estar presente uno de

estos átomos de nitrógeno del anillo o dos de estos átomos de nitrógeno del anillo. En una realización, el número de sustituyentes opcionales R^{31} sobre átomos de carbono del anillo en el anillo que representa R^3 es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en otra realización 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1,

El anillo que puede representar R^3 puede ser de 3 miembros, de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros. En una realización, R^3 es de 4 miembros a 10 miembros, en otra realización de 4 miembros a 9 miembros, en otra realización de 4 miembros a 8 miembros, en otra realización de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización de 6 miembros, en otra realización de 8 miembros a 10 miembros, en otra realización de 9 miembros a 10 miembros. En una realización, un anillo de 3 miembros que representa R^3 no comprende heteroátomos del anillo alguno. En una realización, R^3 es monocíclico, en otra realización bicíclico. En una realización, un grupo bicíclico que representa R^3 es al menos de 7 miembros. Entre otros, el resto de un anillo que representa R^3 puede ser un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un resto de un grupo heterocíclico insaturado, aromático o no aromático o un resto de un grupo heterocíclico saturado, que están todos opcionalmente sustituidos sobre átomos de carbono del anillo y átomos de nitrógeno del anillo como se ha especificado con respecto a R^3 . Siempre que puedan aplicarse, todas las explicaciones dadas anteriormente con respecto a dichos grupos se aplican de forma correspondiente a R^3 . Otro ejemplo de grupos que pueden representar R^3 son grupos cicloalqueno tales como grupos cicloalqueno (C_5-C_7) que pueden unirse a través de cualquier átomo de carbono del anillo y están opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a R^3 . En una realización, los sustituyentes opcionales R^{31} sobre un grupo cicloalqueno que representa R^3 se eligen entre flúor y alquilo (C_1-C_4). En una realización, los grupos cicloalqueno contienen un doble enlace dentro del anillo que puede estar presente en cualquier posición. Son ejemplos de cicloalqueno ciclopentenilo incluyendo ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo y ciclopent-3-enilo, ciclohexenilo incluyendo ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo y ciclohex-3-enilo y cicloheptenilo incluyendo ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclopent-3-enilo y ciclohept-4-enilo. Ejemplos de restos de anillos, de los que se seleccionan uno o más de R^3 en una realización de la invención, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, oxetanilo, incluyendo oxetan-3-ilo, tetrahidrofurano, incluyendo tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotiofenilo, incluyendo tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidropirano, incluyendo tetrahidropirano-4-ilo, azetidino, incluyendo azetidino-1-ilo, pirrolidino, piperidino, imidazolidino, piperazino, morfolino, incluyendo morfolino-1-ilo, tiomorfolino, furano, incluyendo furano-3-ilo, tiofenilo, incluyendo tiofen-3-ilo, pirazolilo, incluyendo pirazol-3-ilo, imidazolilo, tiazolilo, incluyendo tiazol-2-ilo, piridinilo, incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, piridazinilo, incluyendo piridazino-3-ilo, en donde en todos ellos, si es aplicable, uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y en donde todos ellos están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} idénticos o diferentes, y en donde en todos ellos, si es aplicable, un átomo de azufre del anillo puede estar no oxidado, es decir, puede estar presente en forma de un átomo de azufre, o puede portar uno o dos grupos oxo, es decir, puede estar presente en forma de un sulfoxido o sulfona.

En una realización, R^3 se elige entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo, piridinilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado, de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo, piridinilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado, de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado, de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado, de 5 miembros a 7 miembros, donde en todas estas realizaciones, el anillo monocíclico comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el fenilo, piridinilo y el resto de un anillo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes, y en donde piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo. En otra realización, R^3 es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{31} iguales o diferentes.

En una realización de la invención, el número w se elige entre 0 y 1, en otra realización es 0, en otra realización es 1. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) presente en R^{21} es cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización cicloalquilo (C_3-C_5), en otra realización ciclopropilo. En una realización, R^{21} se selecciona de alquilo (C_1-C_4) y oxi, en otra realización, R^{21} es alquilo (C_1-C_4), en otra realización es alquilo (C_1-C_3), en otra realización es metilo, y en otra realización es oxi.

En una realización de la invención, los sustituyentes R^{22} que están opcionalmente presentes en el grupo R^2 se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-oxi-, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, nitro y ciano, en otra realización, de halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-oxi-, amino y ciano-, en otra realización, de halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- y alquil (C_1-C_4)-oxi-, en otra realización, de flúor, cloro, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- y

alquil (C₁-C₄)-oxi-, en otra realización, de flúor, cloro y alquil (C₁-C₄)-, y en otra realización, son sustituyentes alquilo (C₁-C₄).

En una realización, 1, 2 ó 3 de los sustituyentes R²², en otra realización, 1 ó 2 de los sustituyentes R²², y en otra realización, 1 de los sustituyentes R²², que están opcionalmente presentes en el grupo R², se definen como en la definición general de R²² y, así, se seleccionan de halógeno, hidroxil, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquil (C₁-C₄)-oxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, y cualesquiera sustituyentes R²² adicionales que están opcionalmente presentes en el grupo R², por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes R²² adicionales, ó 1 ó 2 sustituyentes R²² adicionales, ó 1 sustituyente R²² adicional se seleccionan de halógeno, hidroxil, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro y ciano, en donde todos los grupos alquilo, independientemente uno de otro, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, según se aplica generalmente a grupos alquilo. En una realización, dichos sustituyentes R²² que están opcionalmente presentes en el grupo R² y que en la realización antes mencionada se definen como en la definición general de R²², por ejemplo 1 ó 2 sustituyentes R²² de este tipo, ó 1 sustituyente R²² de este tipo, se seleccionan de halógeno, hidroxil, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino y ciano. En una realización, dichos 1 ó 2 dichos sustituyentes R²², que están presentes opcionalmente en el grupo R², por ejemplo 1 ó 2 sustituyentes R²² de este tipo, ó 1 sustituyente R²² de este tipo, no están situados en átomos de carbono del anillo dentro del grupo R² que son adyacentes al átomo a través del cual el grupo R² está unido al anillo de oxazolopirimidina representado en la fórmula I. En una realización, dichos sustituyentes R²² adicionales que están opcionalmente presentes en el grupo R², por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes R²² adicionales, ó 1 ó 2 sustituyentes R²² adicionales, ó 1 sustituyente R²² adicional se seleccionan de halógeno, hidroxil, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, amino, ciano, en otra realización, de halógeno, hidroxil, alquil (C₁-C₄)- y alquil (C₁-C₄)-oxi-, en otra realización, de halógeno, hidroxil, alquil (C₁-C₄)- y alquil (C₁-C₄)-oxi-, en otra realización, de halógeno, alquil (C₁-C₄)- y alquil (C₁-C₄)-oxi-, en donde en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo, independientemente uno de otro, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

En una realización de la invención, R³¹ se selecciona de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxi, oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, alquil (C₁-C₄)-carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-sulfonilamino, ciano, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonilo y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxi, oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonilo y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxi, oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxi, oxo, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxi, oxo, amino, alquil (C₁-C₄)-amino y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₄)-oxi y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra realización de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil y alquil (C₁-C₄)-oxi, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-oxi, en otra realización de flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil y alquil (C₁-C₄)-oxi, en donde en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo, independientemente uno de otro, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

En una realización, los sustituyentes R³¹ opcionales en el resto de un anillo aromático que representa R³, por ejemplo en un grupo fenilo o grupo piridinilo que representa R³, se seleccionan de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxi, oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, alquil (C₁-C₄)-carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-sulfonilamino, ciano, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonilo y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxi, oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonilo y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxi, oxo, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxi, oxo, amino, alquil (C₁-C₄)-amino y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₄)-oxi y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra realización de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil y alquil (C₁-C₄)-oxi, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-oxi, en otra realización de flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil y alquil (C₁-C₄)-oxi, en donde en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo, independientemente uno de otro, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

En una realización, los sustituyentes R³¹ opcionales en el resto de un anillo saturado o insaturado no aromático que representa R³ se seleccionan de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquiloxi (C₁-C₄), oxo,

alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, alquil (C₁-C₄)-carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-sulfonilamino y ciano, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxil, oxo, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino y ciano, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxil y oxo, en otra realización, de halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxil y oxo, en otra realización, de flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxil y oxo, en otra realización, de alquilo (C₁-C₄), hidroxil y oxo, en otra realización, de alquilo e hidroxil, y en otra realización, son alquilo (C₁-C₄), en donde en todas estas realizaciones, todos los grupos alquilo, independientemente uno de otro, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En caso de que el resto de un anillo monocíclico que representa R³ contenga cualquier grupo oxo como sustituyentes R³¹, en una realización no están presentes más de dos de dichos sustituyentes oxo, y en otra realización no está presente más de uno de dichos sustituyente oxo.

En una realización de la invención, los heteroátomos del anillo en Het se eligen entre N y O, en otra realización entre O y S, en otra realización son átomos de O. En otra realización, el número de heteroátomos del anillo en Het es 1. En una realización, dos átomos de oxígeno del anillo en Het no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos heteroátomos del anillo elegidos entre O y S no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos heteroátomos del anillo no están presentes en posiciones adyacentes del anillo. Los átomos de nitrógeno del anillo en Het portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente como se ha especificado. En una realización, sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno del anillo en Het son sustituyentes alquilo (C₁-C₄). En una realización, sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno del anillo y átomos de carbono del anillo en Het son sustituyentes alquilo (C₁-C₄). En una realización, el número de sustituyentes opcionales en Het es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. Het puede unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo. En una realización, Het se une a través de un átomo de carbono del anillo que no es adyacente a un heteroátomo del anillo. Het puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización, Het es de 4 miembros o 5 miembros, en otra realización de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización de 4 miembros. Ejemplos de Het, a partir de los cuales pueden elegirse uno o más de Het en una realización, son oxetanilo incluyendo oxetan-2-il y oxetan-3-il, tetrahidrofuranilo incluyendo tetrahidrofuran-2-il y tetrahidrofuran-3-il, tetrahidropiranilo incluyendo tetrahidropiran-2-il, tetrahidropiran-3-il y tetrahidropiran-4-il, oxepanilo incluyendo oxepan-2-il, oxepan-3-il y oxepan-4-il, [1,3]dioxolanilo incluyendo [1,3]dioxolan-2-il y [1,3]dioxolan-4-il, [1,4]dioxanilo incluyendo [1,4]dioxan-2-il, tietanilo incluyendo tietan-2-il y tietan-3-il, tetrahidrotiofenilo incluyendo tetrahidrotiofen-2-il y tetrahidrotiofen-3-il, tetrahidrotiopiranilo incluyendo tetrahidrotiopiran-2-il, tetrahidrotiopiran-3-il y tetrahidrotiopiran-4-il, [1,4]ditianilo incluyendo [1,4]ditian-2-il, azetidino incluyendo azetidín-2-il y azetidín-3-il, pirrolidinilo incluyendo pirrolidinil-2-il y pirrolidinil-3-il, piperidinilo incluyendo piperidinil-2-il, piperidinil-3-il y piperidinil-4-il, azepanilo incluyendo azepan-2-il, azepan-3-il y azepan-4-il, oxazolidinilo incluyendo oxazolidín-2-il, oxazolidín-4-il y oxazolidín-5-il, tiazolidinilo incluyendo tiazolidín-2-il, tiazolidín-4-il y tiazolidín-5-il, morfolinilo incluyendo morfolín-2-il y morfolín-3-il, tiomorfolinilo incluyendo tiomorfolín-2-il y tiomorfolín-3-il, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a Het.

Objeto de la invención son todos los compuestos de la fórmula I, donde uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos o tienen uno cualquiera o más de los significados específicos que se mencionan en esta memoria como ejemplos de los elementos, en los que todas las combinaciones de una o más realizaciones y/o definiciones especificadas y/o significados específicos de los elementos son un aspecto de la presente invención. Además, con respecto a todos esos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son objeto de la presente invención.

Un ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualquier elemento estructural se definen como en las realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, y que son un aspecto de la invención, son compuestos de la fórmula I, en la que

R³ se selecciona de alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se seleccionan de 1 y 2, o R³ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes, seleccionados de N, O y S, en donde uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre en el anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes;

Het es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo elegido entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el

resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualesquiera realizaciones especificadas de la invención o definiciones de elementos estructurales.

5

Otro de dichos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, en donde

A se elige de O y S;

10 X se elige de alcano (C_1-C_6)-diilo, alcano (C_2-C_6)-diilo y alcano (C_1-C_6)-diil-oxi;

R^2 se elige de fenileno y piridinadiilo, en donde el fenileno y el piridinadiilo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes;

R^3 se elige de alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_{uH_{2u}}$ y Het- C_vH_{2v} , en donde u y v se seleccionan de 1 y 2, o

15 R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes, seleccionados de N, O y S, en donde uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno o dos de los átomos de azufre en el anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R^{31} idénticos o diferentes;

20 Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo elegido entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

25 y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualesquiera realizaciones especificadas de la invención o definiciones de elementos estructurales.

Otro de dichos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, en donde

30 A representa O;

X se elige de alcano (C_1-C_6)-diilo y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi;

R^1 se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^2 representa fenileno que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes;

35 R^3 se elige de alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_{uH_{2u}}$ y Het- C_vH_{2v} , en donde u y v se seleccionan de 1 y 2, o R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 7 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes, seleccionados de N, O y S, en donde uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno

40 o dos de los átomos de azufre en el anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R^{31} idénticos o diferentes;

R^{22} se elige de halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-oxi;

R^{31} se elige de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo y alquil (C_1-C_4)-oxi;

45 Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo elegido entre O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, $C_{uH_{2u}}$ y C_vH_{2v} , independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

50

Otro de dichos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, en donde

A representa O;

55 X se elige de alcano (C_1-C_6)-diilo y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi;

R^1 se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^2 representa fenileno que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes;

60 R^3 representa un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, que comprende 0 ó 1 heteroátomos en el anillo, seleccionados entre N, O y S, en donde un átomo de nitrógeno puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y un átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R²² se elige de halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-oxi;

R³¹ se elige de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alquil (C₁-C₄)-oxi;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

donde todos los grupos alquilo y alcanodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

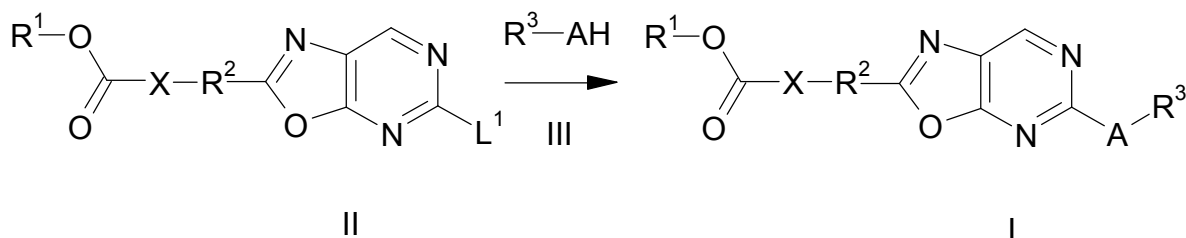
Asimismo, también con respecto a todos los compuestos específicos descritos en la presente memoria, como los compuestos ilustrativos que representan realizaciones de la invención en donde diversos grupos y números en la definición general de los compuestos de la fórmula I tienen los significados específicos presentes en el compuesto específico respectivo, se aplica que son un aspecto de la presente invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y en forma de sus sales fisiológicamente aceptables y en forma de los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Indistintamente de si un compuesto específico se describe en la presente memoria como un compuesto libre y/o como una sal específica, es un aspecto de la invención tanto en la forma del compuesto libre como en la forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos. Por lo tanto, un aspecto de la invención también es un compuesto de la fórmula I que se elige entre uno cualquiera o más de los compuestos específicos de la fórmula I descritos en la presente memoria, incluyendo los compuestos ejemplares que se especifican a continuación, y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, donde el compuesto de la fórmula I es un aspecto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en forma de una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, si es aplicable. Como un ejemplo, se menciona un compuesto de la fórmula I, o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, que se selecciona entre

ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-fenoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético,
 ácido (E)-3-[4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenil]-acrílico,
 ácido 4-[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido 4-[5-(2,5-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido 4-[5-(2-fluoro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido 4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido 2-[4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-propiónico,
 ácido 4-[5-(3-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido 4-[5-(3-fluoro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido 4-[5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido 4-[5-(4-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido 4-[5-(5-ciclopentiloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido 4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-fenoxi]-acético,
 ácido 4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido 2-[4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-propiónico,
 ácido 4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-trifluorometil-fenoxi]-acético,
 ácido 3-[4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenil]-propiónico,
 ácido 3-[4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenil]-2-metil-propiónico,
 ácido 4-[4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-butírico,
 ácido 4-[4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-butírico,
 ácido 4-[5-(2-ciclopropil-etoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-[5-(3-metil-butoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[2,4-difluoro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[2,3-difluoro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[2,5-difluoro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[2-fluoro-5-metil-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[2-fluoro-4-metil-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[3-fluoro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[3,5-difluoro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[3,4-difluoro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[2-cloro-5-fluoro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[4-cloro-3-fluoro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[3-fluoro-4-metil-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[3-fluoro-6-metil-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[3-cloro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[3-cloro-4-fluoro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-[4-cloro-fenoxi]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,

- ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-{4-metil-fenoxi}-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-{3-metil-fenoxi}-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-{2-metil-fenoxi}-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico,
 ácido 2-{2,6-dimetil-4-[5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico,
 5 ácido 2-{2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico,
 ácido {4-[5-(3-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-(5-{3-metilfenoxi}-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3-cictil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 10 ácido {4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(5-cloro-2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 15 ácido {4-[5-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(5-cloro-2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3,4-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2,3-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 20 ácido {4-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3-fluoro-5-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(4-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 25 ácido {4-[5-(2-fluoro-5-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2-cloro-5-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-(5-{4-metilfenoxi}-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-(5-{2-metilfenoxi}-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi}-acético,
 30 ácido {4-[5-(2-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 35 ácido {4-[5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(2-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(4-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 40 ácido {4-[5-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3-metoxi-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(3-trifluorometilsulfanil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(indan-5-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 45 ácido {4-[5-(indan-4-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(naftalen-2-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(benzotiazol-6-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 50 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(2-metil-piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(5-metil-piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(5-fluoro-piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-([1,2,5]tiadiazol-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 55 ácido {4-[5-(isotiazol-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(5-trifluorometil-tiofen-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(tiazol-2-ilsulfanil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {2,6-dimetil-4-[5-(4-metil-tiazol-2-ilsulfanil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-ilsulfanil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético, y
 60 ácido {4-[5-(2,5-dimetil-furan-3-ilsulfanil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 en donde un compuesto tal como, por ejemplo, ácido 2-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico o ácido 2-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico, por ejemplo, que puede estar presente en la configuración S o la configuración R, es un objeto de la invención en la configuración S y en la configuración R y como una mezcla de las formas enantioméricas en cualquier relación.

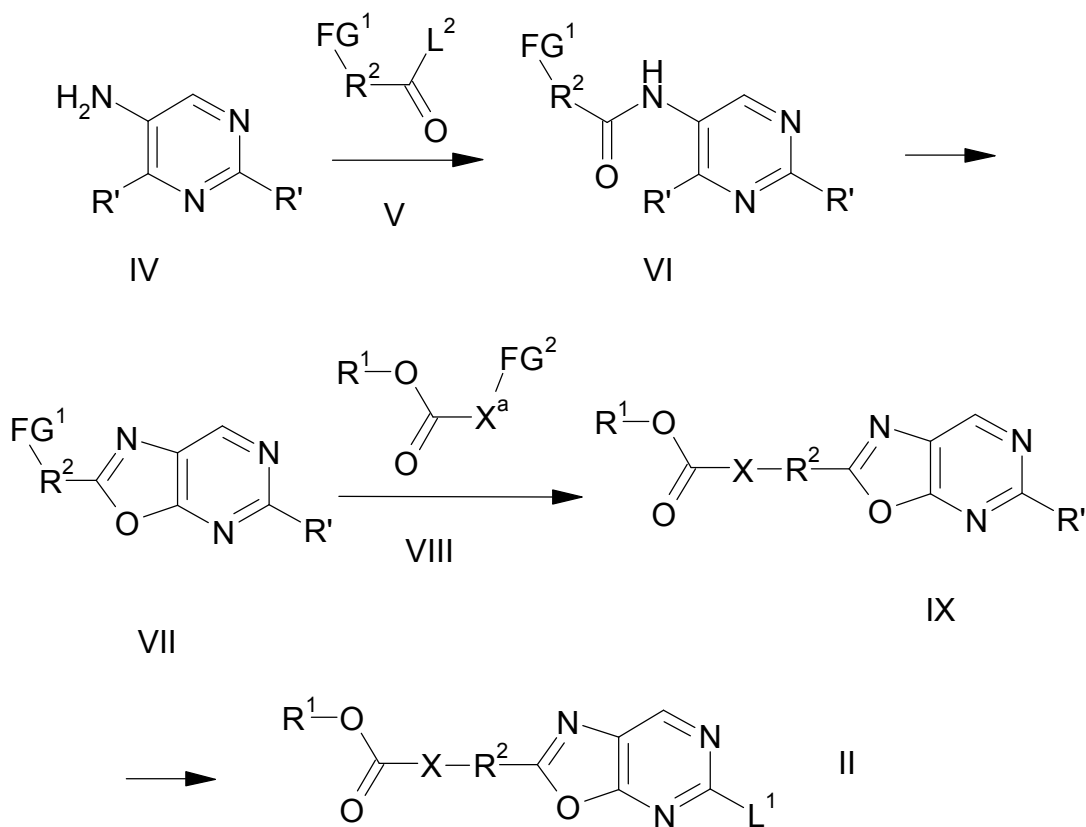
Otro objeto de la presente invención son procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos, por los que pueden obtenerse los compuestos y que se resumen a continuación. En un proceso, un compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula I,



en donde los grupos A, X, R¹, R² y R³ en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo L¹ en los compuestos de la fórmula II es un grupo lábil que puede ser reemplazado en una reacción de sustitución aromática nucleófila, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o un grupo sulfóxido o un grupo sulfona, por ejemplo un grupo de la fórmula -S(O)-Alk o -S(O)₂-Alk, en donde Alk es un grupo alquilo (C₁-C₄), por ejemplo metilo o etilo.

La reacción de los compuestos de las fórmulas II y III es una reacción de sustitución aromática nucleófila en el átomo de carbono en la posición 5 del anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, es decir, en el resto de pirimidina, y se puede llevar a cabo en condiciones estándares para reacciones de este tipo, que son bien conocidas para una persona experta en la técnica. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o 1,2-dimetoxietano (DME), una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amina tal como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA) o N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 160°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C, dependiendo de las particularidades del caso especificado. En general, es favorable para potenciar la nucleofilia del compuesto de la fórmula III añadir una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino-térreo, hidróxido, carbonato o hidrógenocarbonato como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrógenocarbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula III también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado, antes de la reacción con el compuesto de la fórmula II.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III se pueden obtener por procesos descritos en la bibliografía o análogamente a procesos descritos en la bibliografía, y en muchos casos están comercialmente disponibles. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula II se pueden obtener haciendo reaccionar un derivado de 5-amino-pirimidina de la fórmula IV con un derivado de ácido carboxílico activado de la fórmula V para dar un compuesto de la fórmula VI, ciclando este último compuesto con formación del sistema de anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina para dar un compuesto de la fórmula VII, e introduciendo el resto R¹O-C(O)-X- en el compuesto de la fórmula VII mediante reacción con un compuesto de la fórmula VIII para dar un compuesto de la fórmula IX que ya puede ser un compuesto de la fórmula II dependiendo del significado de R¹ y L¹ y, opcionalmente, modificando el grupo R¹ en el compuesto de la fórmula IX para dar un compuesto de la fórmula II.



Los grupos X, R¹ y R² en los compuestos de las fórmulas V, VI, VIII y IX se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo X^a en los compuestos de la fórmula VIII se define como el grupo X en los compuestos de la fórmula I, o comprende una parte del grupo X en el compuesto deseado de la fórmula II, de manera que después de la reacción de los compuestos de las fórmulas VII y VIII, el grupo X^a y cualesquiera partes de los grupos FG¹ y FG² que permanecen en el compuesto de la fórmula IX juntos forman el grupo X deseado. Por ejemplo, en caso de que el grupo X sea un grupo alcanodiil-oxi, el grupo X^a en el compuesto de la fórmula VIII puede ser el grupo alcanodiil-oxi deseado y el grupo FG² puede ser un átomo de hidrógeno fijado al átomo de oxígeno, o el grupo X^a puede ser la parte alcanodiilo, el grupo FG² es un grupo lábil, y el grupo FG¹ en el compuesto de la fórmula VII es un grupo hidroxilo, cuyo átomo de oxígeno, junto con la parte alcanodiilo forma entonces el grupo alcanodiil-oxi deseado después de la alquilación del compuesto de la fórmula VII con el compuesto de la fórmula VIII.

Los grupos FG¹ y FG² en los compuestos de las fórmulas V, VI, VII y VIII son grupos funcionales, adecuados para el tipo de acoplamiento utilizado para formar el grupo X deseado a partir del grupo X^a y cualquier parte de los grupos FG¹ y FG² que quedan en el compuesto de la fórmula IX. Por ejemplo, si el grupo X^a está fijado al grupo R² o a un átomo en el grupo FG¹ tal como un átomo de oxígeno en un grupo hidroxilo que representa FG¹ como se ha mencionado antes, a través de una reacción de sustitución nucleófila, FG² puede ser un grupo lábil tal como un átomo de tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo tal como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o toluenosulfonilo. Si el grupo X^a está fijado al grupo R² a través de una reacción de transición catalizada por metales, FG² puede ser un grupo lábil tal como un grupo ácido borónico, éster de ácido borónico, dialquil-borano o estannano, y en este caso FG¹ puede ser halógeno. FG² también puede ser un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono que es parte de un doble enlace en un grupo alquendiilo que representa X^a, si se utiliza una reacción de Heck para fijar X^a a R², y en este caso FG¹ puede ser halógeno. Si se utiliza una reacción de Wittig o una reacción de Wittig-Horner para fijar X^a a R², FG² puede ser un grupo fosfonio tal como trifenilfosfonio o un grupo fosfonilo tal como dietil-fosfonilo, y el compuesto de la fórmula XIV puede ser una sal fosfonio o un éster de ácido fosfónico, y en este caso FG¹ puede ser un grupo aldehído -C(O)-H o un grupo cetona -C(O)-alquilo, y viceversa. Generalmente, el grupo FG¹ está presente en el átomo de carbono en el grupo fenileno o grupo heterocíclico que representa R², el cual en los compuestos de las fórmulas IX, II y I porta el grupo X. El grupo FG¹ en los compuestos de las fórmulas V, VI y VII también pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, el cual se convierte, posteriormente, en el grupo que en el compuesto de la fórmula VII reacciona con el compuesto de la fórmula VIII. Por ejemplo, un grupo hidroxilo que

representa FG^1 en el compuesto de la fórmula VII puede estar presente en los compuestos de las fórmulas V y VI en forma protegida, por ejemplo en forma de un grupo hidroxilo eterificado tal como un bencil-éter o un alquil-éter tal como un metil-éter. Tales éteres se pueden escindir utilizando métodos bien conocidos por una persona experta en la técnica. Un compendio de métodos para la separación de grupos protectores se puede encontrar en la bibliografía, por ejemplo en P. J. Kocienski, *Protecting Groups* (editorial Thieme, 1994) o T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, 1999).

El grupo L^2 en los compuestos de la fórmula V es un grupo saliente nucleófilamente sustituible y en particular puede ser un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, y por lo tanto el compuesto de la fórmula V puede ser un haluro de ácido carboxílico. L^2 también puede ser un grupo de la fórmula $FG^1-R^2-C(O)-O$ y, por lo tanto, el compuesto de la fórmula V puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido carboxílico. Los grupos R' en los compuestos de las fórmulas IV, VI y IX pueden ser un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo. Compuestos que aparecen en la síntesis de los compuestos de la fórmula I tal como el compuesto de la fórmula IV, también pueden estar presentes en otra forma tautómera, por ejemplo en la forma ceto, en el caso de que los grupos R' en el compuesto de la fórmula IV sean grupos hidroxilo. Compuestos que aparecen en la síntesis de compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de partida, compuestos intermedios y productos pueden también emplearse u obtenerse en la forma de una sal.

La reacción de los compuestos de las fórmulas IV y V puede realizarse en condiciones convencionales para la acilación de una amina con un derivado de ácido carboxílico activado tal como un haluro o anhídrido de ácido. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, o agua, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 40°C , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C . En general, la reacción se realiza con adición de una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base orgánica tal como un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico. La reacción de los compuestos de las fórmulas VI y VII se realiza generalmente en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, o un éter tal como THF, dioxano o DME, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C , en presencia de una base, por ejemplo de un alcóxido tal como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico o terc-butóxido potásico.

En el caso de que el grupo R' en el compuesto de la fórmula VI sea hidroxilo, la ciclación del compuesto de la fórmula VI para dar el compuesto de la fórmula VII puede realizarse favorablemente en presencia de un agente halogenante tal como un haluro de fósforo, tal como pentacloruro de fósforo u oxicloruro de fósforo o una mezcla de los mismos, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C . En el caso de que el grupo R' en el compuesto de la fórmula VI sea halógeno tal como cloro, la ciclación del compuesto de la fórmula VI para dar el compuesto de la fórmula VII se puede llevar a cabo térmicamente, por ejemplo calentando el compuesto de la fórmula VI en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, por ejemplo tolueno, xileno o clorobenceno, o una amida, por ejemplo DMF, DMA o NMP, o un nitrilo, por ejemplo acetonitrilo, a temperaturas de aproximadamente 100°C hasta aproximadamente 200°C , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 120°C hasta aproximadamente 180°C , opcionalmente bajo presión, y opcionalmente en presencia de una base tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o de una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido, carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidrógeno-carbonato de sodio. La ciclación térmica puede realizarse favorablemente en un reactor de microondas.

El acoplamiento de los compuestos de la fórmula VIII con compuestos de la fórmula VII se puede llevar a cabo a través de reacciones de diversos tipos como ya se ha indicado antes, por ejemplo a través de una reacción de alquilación. Por ejemplo, si el grupo R^2 porta un grupo hidroxilo que representa FG^1 , éste se puede alquilar utilizando un compuesto de fórmula VIII, en la que FG^2 es un grupo lábil, adecuado para reacciones de sustitución nucleófila tales como un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo tal como metanosulfonilo o toluenosulfonilo. La reacción de sustitución nucleófila en el átomo de carbono en el compuesto de la fórmula VIII que porta el grupo FG^2 se puede llevar a cabo en condiciones convencionales para reacciones de este tipo, que son bien conocidas para una persona experta en la técnica. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano,

éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, dependiendo de las particularidades del caso específico. En general, es favorable para potenciar la nucleofilia del compuesto de la fórmula XIII y/o unir un ácido que se libera durante la reacción, añadir a una base, por ejemplo una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino, hidróxido, carbonato o hidrógeno-carbonato como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrógeno-carbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula VII, en la que FG¹ es hidroxilo también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado, antes de la reacción con el compuesto de la fórmula VIII. Además de la reacción con un compuesto de la fórmula VIII, en la que FG² es un grupo lábil según se indica, un compuesto de la fórmula VII, en la que FG¹ es hidroxilo también se puede convertir en un compuesto de la fórmula IX mediante reacción con el alcohol respectivo, es decir, con un compuesto de la fórmula VIII en que FG² es hidroxilo, bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, en presencia de un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter tal como THF o dioxano (véase O. Mitsunobu, *Synthesis* (1981), 1-28). El acoplamiento de compuestos de la fórmula VIII con compuestos de la fórmula VII a través de una reacción de transición catalizada por metales se puede efectuar bajo las condiciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio tal como la reacción de acoplamiento de Heck, Stille o Suzuki (véase A. de Meijere y F. Diederich (comp.), *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Wiley-VCH, 2004)).

El compuesto de la fórmula IX ya puede ser un compuesto de la fórmula II y emplearse en la reacción con el compuesto de la fórmula III, si éste ya ha sido obtenido a partir de un compuesto de la fórmula VI, en la que R' es halógeno tal como cloro, y el átomo de halógeno en el producto de ciclación no ha sido reemplazado en el curso de la síntesis, por ejemplo con un grupo hidroxilo durante el tratamiento, o si ha sido obtenido a partir de un compuesto de la fórmula VI, en la que R' es hidroxilo y, concomitantemente con la ciclación, el segundo grupo hidroxilo en el compuesto de la fórmula VI se halogena, por ejemplo se reemplaza por un átomo de cloro, como puede ocurrir durante la ciclación por medio de un haluro de fósforo. Si un compuesto de la fórmula VII, en la que R' es hidroxilo, se obtiene como producto de la ciclación, el grupo hidroxilo en el compuesto de la fórmula IX se puede convertir en un grupo lábil bajo condiciones convencionales, por ejemplo en un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, mediante tratamiento con un agente halogenante tal como un haluro de fósforo, o en un grupo sulfoxilo según se indica antes, mediante tratamiento con un cloruro de sulfoxilo o anhídrido sulfónico. Dependiendo de los particulares del caso específico tal como la reactividad del compuesto específico de la fórmula III que se ha de hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula II, puede ser también ventajoso modificar el grupo R' en un compuesto de la fórmula IX, incluso a pesar de que ya sea un grupo lábil. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula IX, en la que R' es halógeno tal como cloro, se puede convertir en un compuesto de la fórmula II, en la que L¹ es el grupo -S(O)₂-Alk y que luego se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III, mediante tratamiento con un ácido alcanosulfónico de la fórmula Alk-S(O)-OH, en donde Alk es alquilo (C₁-C₄). Una conversión de este tipo se lleva a cabo, generalmente en presencia de una base, tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrógeno-carbonato de sodio, en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, dibutiléter, diisopropiléter o DME, una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 150 °C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 120 °C. Un ácido alcanosulfónico también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado, antes de la reacción con el compuesto de la fórmula IX.

La secuencia de etapas en la preparación de los compuestos de la fórmula I también se puede cambiar y, por ejemplo, el grupo -A-R³ introducido en una fase anterior mediante reacción de un compuesto de la fórmula VII, en que R' es un grupo lábil, o mediante reacción de un compuesto de la fórmula VII que contiene el grupo L¹ definido como antes, el cual ha sido obtenido a partir de un compuesto de la fórmula VII mediante conversión del grupo R' en el grupo L¹, con un compuesto de la fórmula III, y el producto obtenido se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VIII para dar un compuesto de la fórmula I. Las explicaciones dadas antes para la reacción del compuesto de las fórmulas II y III y la reacción de los compuestos de las fórmulas VII y VIII se aplican correspondientemente a etapas de reacción respectivas en síntesis de este tipo de los compuestos de la fórmula I.

Otros compuestos de la fórmula I pueden obtenerse a partir de compuestos adecuados preparados de acuerdo con los procesos descritos anteriormente por funcionalización o modificación de grupos funcionales contenidos,

de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo por esterificación, amidación, hidrólisis, eterificación, alquilación, acilación, sulfonylación, reducción, oxidación, conversión en sales, y otros. Por ejemplo, un grupo hidroxilo, que puede liberarse a partir de un grupo éter por escisión de éter, por ejemplo por medio de tribromuro de boro, o a partir de un grupo hidroxilo protegido por desprotección, puede esterificarse para dar un éster de ácido carboxílico o un éster de ácido sulfónico, o esterificarse. Las eterificaciones de grupos hidroxilo pueden realizarse favorablemente por alquilación con el compuesto de halógeno respectivo, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente inerte, por ejemplo una amida tal como DMF o NMP o una cetona tal como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo en las condiciones de la reacción de Mitsunobu indicada anteriormente. Un grupo hidroxilo puede transformarse en un haluro por tratamiento con un agente de halogenación. Un átomo de halógeno puede reemplazarse con una diversidad de grupos en una reacción de sustitución que puede también ser una reacción catalizada por metales de transición. Un grupo nitrilo puede reducirse a un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Un grupo amino puede modificarse en condiciones convencionales para la alquilación, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto de carbonilo, o para la acilación o sulfonylación, por ejemplo por reacción con un derivado de ácido carboxílico reactivo, tal como un cloruro o anhídrido de ácido o un cloruro de ácido sulfónico, o con un ácido carboxílico activado que puede obtenerse a partir del ácido carboxílico por tratamiento con un agente de acoplamiento tal como N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), una carbodiimida tal como, por ejemplo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), o tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1-iloxi)-dimetilamino-metileno]-dimetil-amonio (TBTU). Un grupo éster de ácido carboxílico puede hidrolizarse en condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico puede activarse o convertirse en un derivado reactivo como se ha mencionado anteriormente y hacerse reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Una amida primaria puede deshidratarse para dar un nitrilo. Un átomo de azufre, por ejemplo en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico puede oxidarse con un peróxido tal como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido S(O) o un resto sulfona S(O)₂. Un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo cetona puede reducirse a un alcohol, por ejemplo por medio de un hidruro complejo tal como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio o borohidruro sódico. Un compuesto de la fórmula I o un compuesto intermedio tal como un compuesto de la fórmula II, que contiene un doble enlace o un triple enlace en el grupo X, que se puede obtener fácilmente a través de una reacción de acoplamiento catalizada por un metal de transición a partir de un compuesto de la fórmula XIV que contiene un doble o un triple enlace en el grupo X^a y un compuesto de la fórmula XIII como se ha señalado antes, se puede convertir en un compuesto en el que X es un grupo saturado, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como un catalizador de paladio.

Todas las reacciones usadas en las síntesis anteriores de los compuestos de la fórmula I se conocen per se por el especialista en la técnica y pueden realizarse en condiciones convencionales de acuerdo con o análogamente a procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), (editorial Thieme), Stuttgart, u Organic Reactions (John Wiley & Sons, Nueva York). Si se desea, los compuestos obtenidos de la fórmula I, así como cualquier compuesto intermedio, pueden purificarse mediante procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo por recristalización o cromatografía. Como ya se ha mencionado, todos los compuestos de partida e intermedios empleados en las síntesis anteriores que contienen un grupo ácido o básico, también pueden emplearse en forma de sales, y todos los intermedios y compuestos diana finales también pueden obtenerse en forma de sales. Asimismo, como ya se ha mencionado anteriormente, dependiendo de las circunstancias del caso específico, con el fin de evitar un curso indeseado de una reacción o reacciones adversas durante la síntesis de un compuesto, en general puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente los grupos funcionales introduciendo grupos protectores y desprotegerlos en una fase posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores que posteriormente se convierten en los grupos funcionales deseados. Como ejemplos de grupos protectores se pueden mencionar los grupos protectores de amino que pueden ser grupos acilo o grupos alquiloiloxycarbonilo, por ejemplo un grupo terc-butiloxycarbonilo (= Boc) que se puede eliminar por tratamiento con ácido trifluoroacético (= TFA), un grupo benciloxycarbonilo que se puede eliminar por hidrogenación catalítica o un grupo fluoren-9-ilmetoxycarbonilo que se puede eliminar por tratamiento con piperidina, y grupos protectores de grupos ácido carboxílico que se pueden proteger como grupos éster, como ésteres terc-butilicos que se pueden desproteger por tratamiento con ácido trifluoroacético, o ésteres bencilicos que se pueden desproteger por hidrogenación catalítica. Como un ejemplo de un grupo precursor, puede mencionarse el grupo nitrilo, que puede convertirse en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Dichas estrategias sintéticas, y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso específico, se conocen por el especialista.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida y compuestos intermedios que aparecen en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V,

VI, VII, VIII y XI, en donde A, X, X^a, R¹, R², R³, Rⁱ, FG¹, FG², L¹ y L² se definen como antes, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como compuestos intermedios. La invención también incluye todas las formas tautoméricas de dichos intermedios y compuestos de partida. Todas las explicaciones dadas anteriormente y las realizaciones especificadas anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican asimismo a dichos intermedios y compuestos de partida. Un aspecto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de partida e intermedios específicos descritos en la presente memoria. Indistintamente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son un aspecto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos de cualquiera de ellos.

Los compuestos de la fórmula I, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, pueden administrarse a animales, en particular a mamíferos incluyendo seres humanos, como agentes farmacéuticos por sí mismos, en mezclas entre sí, o en forma de composiciones farmacéuticas. La administración puede realizarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones incluyendo soluciones acuosas, alcohólicas y oleosas, zumos, gotas, jarabes, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección o infusión subcutánea, intramuscular o intravenosa, en particular soluciones acuosas. Los compuestos de la fórmula I también pueden usarse en modos de liberación de fármacos locales, por ejemplo en endoprótesis vasculares recubiertas para prevenir o reducir la reestenosis asociada con endoprótesis vasculares o por medio de su aplicación local mediante un catéter. La forma de administración apropiada depende, entre otras cosas, de la enfermedad que se ha de tratar y de su gravedad.

La cantidad de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o solvatos presentes en las composiciones farmacéuticas normalmente varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 800 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg, por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, por dosis unitaria, pero dependiendo del tipo de composición farmacéutica, también puede ser mayor. Las composiciones farmacéuticas comprenden normalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso del compuesto de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables. La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo en un modo conocido per se. Para este fin, uno o más compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o solvatos, junto con una o más sustancias excipientes farmacéuticas sólidas o líquidas y/o aditivos o sustancias auxiliares y, si se desea una combinación de medicamentos, otros compuestos farmacológicamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, se ponen en una forma de administración y de dosificación adecuadas que después puede usarse como agente farmacéutico en medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipientes y aditivos pueden usarse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionan de una manera indeseable con los compuestos de la fórmula I o sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables. Como ejemplos de los tipos de aditivos que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para alcanzar un efecto de liberación prolongada, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saporíferos y sustancias aromáticas. Son ejemplos de sustancias excipientes y aditivos agua, solución de cloruro sódico fisiológica, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes bencílicos o de glicerol, polioles, manitol, polietilenglicoles o polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono tales como lactosa, glucosa, sacarosa o almidón tal como almidón de maíz, ácido esteárico y sus sales tales como estearato de magnesio, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos también se pueden liofilizar, y los liofilizados obtenidos se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables.

La dosificación de un compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente aceptable y/o solvato del mismo a administrar depende del caso específico y, como es habitual, tiene que adaptarse por el médico de acuerdo con las reglas y procedimientos habituales a las circunstancias individuales para conseguir un efecto óptimo. Por ejemplo, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno que se ha de tratar, el sexo, la edad, el peso y la sensibilidad individual del paciente humano o animal, de la eficacia y duración de la acción del compuesto utilizado, de si el tratamiento es para la terapia de una enfermedad aguda o crónica o profiláctico, o de si se administran otros compuestos activos además de un compuesto de la fórmula I. En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg (en todos los casos mg por kg de peso corporal), por ejemplo, es apropiada para la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg para obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar, en este caso, en una dosis única o, en particular, cuando se administran dosis mayores, dividida en varias dosis, por

ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración puede también llevarse a cabo en forma continua, por ejemplo, por inyección o infusión continua. Dependiendo de la conducta individual de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

5 Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

Cuando los compuestos de ejemplo que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida preparativa a alta presión (HPLC) sobre un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente era una mezcla gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético (TFA), se obtuvieron
10 en parte en forma de su sal de adición de ácidos con ácido trifluoroacético, dependiendo de los detalles del tratamiento tales como condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos de ejemplo y sus fórmulas estructurales, no se especifica dicho ácido trifluoroacético contenido.

Los compuestos preparados en general se caracterizaron por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por combinación de HPLC analítica/caracterización MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). En la caracterización de RMN, se dan el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno y la multiplicidad (s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, dt = triplete doble, c = cuadruplete, m = multiplete; a = ancho) de las señales. En la caracterización de MS, en general se da el número másico (m/z) del pico del ión molecular M, por ejemplo, M⁺, o de un ión relacionado tal como el ión M+1, por
20 ejemplo [M+1]⁺, es decir, el ión molecular protonado [M+H]⁺, que se formó dependiendo del método de ionización usado. En general, el método de ionización fue ionización por electropulverización (ESI). Las condiciones de LC/MS usadas fueron las siguientes.

25 Método LC1

Columna: UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 μ m; caudal: 0,9 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 1,1 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,6 min; método de ionización MS: ESI+

30 Método LC2

Columna: UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 μ m; caudal: 0,9 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,035%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 1,1 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,6 min; método de ionización MS: ESI+

35 Método LC3

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μ m; caudal: 1,3 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 60% de A + 40% de B a 98% de A + 2% de B en 0,5 min, después de 3% de A + 97% de B a 60% de A + 40% de B en 3,5 min, después 98% de A + 2% de B durante 1 min; método de ionización MS: ESI+

40

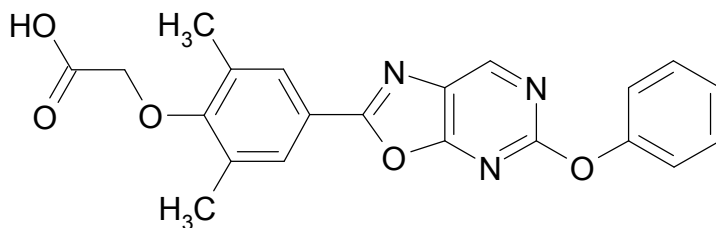
Método LC4

Columna: Phenomenex Mercury MS Luna 3 μ m C18(2) 100 Angström, 10 x 2,0 mm; caudal 1,1 ml/min; eluyente A: acetonitrilo; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente de 20% de A + 80% de B a 95% de A + 5% de B en 0,8 min; luego 95% A + 5% B durante 0,6 min; luego 20% A + 80% B en 0,05 min; método de ionización MS: ESI+

45

Ejemplo 1

Ácido [2,6-dimetil-4-(5-fenoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético



50

(a) N-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida

Una disolución de 3,2 g de 5-amino-2,4-dicloro-pirimidina en 50 ml de acetato de etilo se añadió a una mezcla de 25 ml de una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y 25 ml de agua. Una disolución de 4,9 g de cloruro de 3,5-dimetil-4-metoxi-benzilo se añadió a la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 15 min. La mezcla se combinó intensamente durante 4 h. Luego, las capas se separaron y la capa acuosa se

55

extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de sodio y de la filtración, el disolvente se separó en vacío para dar 7,54 g de producto bruto. El producto bruto se trituro con 25 ml de isopropanol. Después de la filtración y el lavado con 10 ml de isopropanol, se obtuvieron 2,74 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

(b) 5-cloro-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Una disolución de 2,74 g de N-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida y 3,2 ml de N,N-diisopropiletilamina en 17 ml de acetonitrilo se separó en dos tandas, cada una de las cuales se calentó durante 1 h hasta 160 °C en un reactor de microondas. Las tandas se recombinaron después y el precipitado se aisló mediante filtración para dar 600 mg del compuesto del título en forma de un sólido oscuro, pero bastante puro (600 mg). Las disoluciones de las aguas madre se separaron en vacío y el residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo) para dar otros 600 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

(c) 4-(5-cloro-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenol

Una disolución de 1,2 g de 5-cloro-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 42 ml de diclorometano se enfrió hasta 0 °C y, a lo largo de un periodo de 10 min se añadieron 10 ml de una disolución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego se añadieron otros 3 ml de una disolución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de agitar durante otra 1 h, se añadieron lentamente 20 ml de una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua para dar 1 g del compuesto del título.

(d) Éster terc.-butílico del ácido [4-(5-cloro-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético

Una disolución de 1 g de 4-(5-cloro-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenol en 5 ml de dimetilformamida se añadió lentamente a una suspensión de 1,2 ml de bromoacetato de terc.-butilo y 1,3 g de carbonato de potasio en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó hasta 50 °C durante 4 h. Después del enfriamiento, los sólidos se separaron mediante filtración y los disolventes se separaron por destilación en vacío para dar 1,4 g del compuesto del título bruto en forma de un sólido amarillo pálido.

(e) Éster terc.-butílico del ácido [2,6-dimetil-4(5-fenoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético

19 mg de hidruro de sodio se añadieron bajo una atmósfera de argón a una disolución de 38 mg de fenol en 5 ml de dimetilacetamida. Después de agitar durante 30 min a la temperatura ambiente, se añadió lentamente una disolución de 156 mg de éster terc.-butílico del ácido [4-(5-cloro-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético en 3 ml de dimetilacetamida. Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 1,5 h. Tras el consumo del éster de partida, se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico (100 g/l) hasta que el pH era neutro. La capa acuosa se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y los disolventes se separaron en vacío. El compuesto del título se eluyó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo). Rendimiento: 77 mg de un sólido de color blanco.

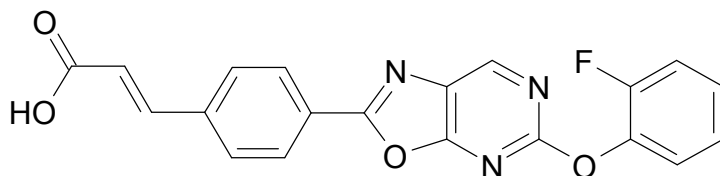
(f) Ácido [2,6-dimetil-4-(5-fenoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético

Una disolución de 77 mg de éster terc.-butílico del ácido [2,6-dimetil-4(5-fenoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético en 0,7 ml de ácido trifluoroacético se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadieron 5 ml de tolueno y los disolventes se separaron mediante destilación en vacío. El residuo se trituro con 2 ml de acetonitrilo, y el compuesto del título se aisló mediante filtración. Rendimiento: 26 mg de un sólido de color blanco.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,24 min; m/z = 392,2 [M+H]⁺

Ejemplo 2

Ácido (E)-3-[4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenil]-acrílico



(a) 2-(4-bromo-fenil)-5-cloro-oxazolo[5,4-d]pirimidina

El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 1, etapas (a) y (b), utilizando cloruro de 4-bromo-benzoilo en la etapa (a).

(b) 2-(4-bromo-fenil)-5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

70 mg de hidruro de sodio se añadieron bajo una atmósfera de argón a una disolución de 162 µl de 2-fluoro-fenol en 10 ml de dimetilacetamida. Después de agitar durante 30 min a la temperatura ambiente, se añadió lentamente una suspensión de 450 mg de 2-(4-bromo-fenil)-5-cloro-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 5 ml de dimetilacetamida. Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 2 h. Tras el consumo de la oxazolo[5,4-d]pirimidina de partida, se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico (100 g/l) hasta que el pH era neutro. El precipitado formado durante la adición de la disolución de ácido cítrico se separó mediante filtración y se lavó con agua para dar 472 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,38 min; m/z = 386,1 [M+H]⁺

(c) Éster terc.-butílico del ácido (E)-3-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenil}-acrílico

300 mg de 2-(4-bromo-fenil)-5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina, 36 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 23 mg de tetrafluoroborato de tri-terc.-butilfosfonio se colocaron en un vial de reacción, el cual se cerró con un tabique, se hizo tres veces el vacío y se llenó con argón. Los sólidos se disolvieron en 5,5 ml de 1,4-dioxano desgasificado, el cual se añadió con una jeringa. Subsiguientemente, se añadieron con una jeringa 0,124 ml de acrilato de terc.-butilo y 0,181 ml de N,N-diciclohexilmetilamina, y la mezcla se calentó hasta 120°C en un reactor de microondas durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con 100 ml de acetato de etilo, se filtró sobre gel de sílice y se concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 147 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,44 min; m/z = 434,14 [M+H]⁺

(d) Ácido (E)-3-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenil}-acético

Una disolución de 145 mg de éster terc.-butílico del ácido (E)-3-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenil}-acrílico en 2 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego, la mezcla se concentró en vacío y se liofilizó. Se obtuvieron 154 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,25 min; m/z = 378,08 [M+H]⁺

De forma análoga a la preparación de los compuestos de ejemplo descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula I indicados en la Tabla 1. En parte, se obtuvieron en forma de su sal del ácido trifluoroacético.

De forma análoga a la preparación de los compuestos de ejemplo descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula I indicados en la Tabla 1.

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la fórmula I

Ejemplo	Nombre	Método de LC/MS	m/z [M+H] ⁺	Rt [min]
3	ácido {4-[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	428.36	1,29
4	ácido {4-[5-(2,5-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	428,32	1,30
5	ácido {4-[5-(2-fluoro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	424.28	1,30
6	ácido {4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	410,21	1,26
7	ácido 2-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC1	424.24	1,27
8	ácido {4-[5-(3-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	426,18	1,30
9	ácido {4-[5-(3-fluoro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	424.24	1,29
10	ácido {4-[5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	424.31	1,31
11	ácido {4-[5-(4-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	426.24	1,30

Ejemplo	Nombre	Método de LC/MS	m/z [M+H] ⁺	Rt [min]
12	ácido [4-(5-ciclopentiloxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC1	384.27	1,30
13	ácido {4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-fenoxi}-acético	LC1	396,16	1,26
14	ácido {4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC1	382.11	1,22
15	ácido 2-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-fenoxi}-propiónico	LC1	410.16	1,29
16	ácido 2-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico	LC1	396.14	1,25
17	ácido {4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-trifluorometil-fenoxi}-acético	LC1	450.13	1,29
18	ácido {3-fluoro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC1	400,12	1,21
19	ácido 2-{4-[5-(3-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC2	454.14	1,24
20	ácido 2-{3-fluoro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC1	428,09	1,28
21	ácido 2-{3-fluoro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico	LC1	414,15	1,25
22	ácido 2-{4-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC1	456,18	1,34
23	ácido 2-{4-[5-(3,4-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC1	456,18	1,32
24	ácido 2-{4-[5-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC2	506.17	1,23
25	ácido {4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-isopropil-6-metil-fenoxi}-acético	LC1	506.14	1,37
26	ácido [2-isopropil-6-metil-4-(5-(3-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético	LC1	434,19	1,34
27	ácido 2-{4-[5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC1	472.11	1,38
28	ácido {4-[5-(3-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-isopropil-6-metil-fenoxi}-acético	LC1	438.15	1,32
29	ácido {4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-isopropil-6-metil-fenoxi}-acético	LC1	438,17	1,32
30	ácido 2-{4-[5-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC1	472,12	1,35
31	ácido 2-{4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC1	472.13	1,36
32	ácido 2-{4-[5-(3-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC1	438.14	1,32
33	ácido {2,6-difluoro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC1	418.1	1,12
34	ácido 2-{2,6-difluoro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC1	446,16	1,17
35	ácido 2-{2,6-difluoro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico	LC1	432,1	1,28
36	ácido 3-{4-[5-(3-clorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2,2-dimetil-propiónico	LC1	468,17	1,4
37	ácido {4-[5-(5-cloropiridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	427.05	1,11
38	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(5-metilpiridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC1	407,16	1,01
39	ácido 3-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2,2-dimetil-propiónico	LC1	452,17	1,36

Ejemplo	Nombre	Método de LC/MS	m/z [M+H] ⁺	Rt [min]
40	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(4-metiltiazol-2-ilsulfanil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC1	429.07	1,26
41	ácido {2-fluoro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC1	400.05	1,23
42	ácido 2-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC1	438.14	1,31
43	ácido 2-{2-fluoro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico	LC2	428,1	1,29
44	ácido 2-{2-fluoro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico	LC2	414.13	1,26
45	ácido (2,6-dimetil-4-{5-[metil-(3,3,3-trifluoropropil)-amino]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi)-acético	LC2	425.16	1,31
46	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(tiazol-2-ilsulfanil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	415.05	1,23
47	ácido 2-{4-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	442.1	1,33
48	ácido [2,6-dimetil-4-(5-(4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético	LC2	406,12	1,3
49	ácido {4-[5-(2,3-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	428,1	1,29
50	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(6-metilpiridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	407.12	1,1
51	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(quinolin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	443.12	1,23
52	ácido {4-[5-(2-clorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	426.07	1,29
53	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(2-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	460.09	1,3
54	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(3-trifluorometilsulfanil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	492,08	1,36
55	ácido {4-[5-(indan-4-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	432.14	1,34
56	ácido {4-[5-(4-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	410,09	1,26
57	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	476,09	1,32
58	ácido {4-[5-(2-cloro-5-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	444.07	1,31
59	ácido {4-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	444.07	1,33
60	ácido {4-[5-(3,4-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	428,09	1,29
61	ácido {4-[5-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	494.05	1,37
62	ácido {4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	444.06	1,32
63	ácido {4-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC3	428,14	4,64
64	ácido {4-[5-(3-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	410.08	1,27
65	ácido {4-[5-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	444.06	1,31
66	ácido {4-[5-(3-etilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	420,14	1,33
67	ácido {4-[5-(5-cloro-2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	440.07	1,34
68	ácido {4-[5-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	424,1	1,31

Ejemplo	Nombre	Método de LC/MS	m/z [M+H] ⁺	Rt [min]
69	ácido {4-[5-(5-fluoro-piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	411.09	1,19
70	ácido {4-[5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	444.07	1,34
71	ácido {4-[5-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	444.07	1,32
72	ácido {4-[5-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	440.09	1,35
73	ácido {4-[5-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	478.1	1,33
74	ácido {4-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	478,09	1,35
75	ácido {4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	478.1	1,33
76	ácido {4-[5-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	444.06	1,33
77	ácido {4-[5-(3-fluoro-5-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	424.11	1,31
78	ácido [2,6-dimetil-4-(5-(3-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético	LC2	406,12	1,3
79	ácido 2-{4-[5-(2-cloro-5-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	458.11	1,34
80	ácido 2-{4-[5-(3-fluoro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	438.16	1,34
81	ácido 2-{4-[5-(2,5-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	442.13	1,31
82	ácido 2-{4-[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	442.13	1,31
83	ácido 2-{4-[5-(2-fluoro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	438.18	1,34
84	ácido 2-{4-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	458.11	1,36
85	ácido 2-{4-[5-(3-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	424,15	1,31
86	ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-(4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico	LC2	420.18	1,33
87	ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-(2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico	LC2	420,17	1,32
88	ácido 2-[2,6-dimetil-4-(5-(3-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-propiónico	LC2	420.19	1,33
89	ácido 2-{4-[5-(3,4-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	442,14	1,32
90	ácido 2-{4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	458.09	1,35
91	ácido 2-{4-[5-(4-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	440,12	1,34
92	ácido 2-{4-[5-(3-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	440,12	1,35
93	ácido {2-cloro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	416.04	1,26
94	ácido {2-cloro-4-[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	434.05	1,27
95	ácido 2-{2-cloro-4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico	LC2	430.06	1,3
96	ácido 2-{2-cloro-4-[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico	LC2	448.06	1,31
97	ácido 2-{2-cloro-4-[5-(3-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico	LC2	446.03	1,34

Ejemplo	Nombre	Método de LC/MS	m/z [M+H] ⁺	Rt [min]
98	ácido 3-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-metilfenil}-propiónico	LC2	394.13	1,27
99	ácido 3-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenil}-2-metil-propiónico	LC4	394.10	0,64
100	ácido (E)-3-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-metilfenil}-acrílico	LC1	392,13	1,27
101	ácido {2-cloro-4-[5-(3-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	432,01	1,3
102	ácido 2-{2,6-dimetil-4-[5-(6-metilpiridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico	LC2	421,09	1,15
103	ácido 2-{4-[5-(2-fluoro-5-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	438,17	1,33
104	ácido 2-{4-[5-(2,3-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico	LC2	442.13	1,32
105	ácido (2,6-dimetil-4-{5-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi)-acético	LC2	411.15	1,3
106	ácido {4-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	494.07	1,36
107	ácido {4-[5-(2-fluoro-5-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	424.11	1,3
108	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	460.09	1,32
109	ácido {4-[5-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	440.07	1,35
110	ácido {4-[5-(2-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	494,06	1,34
111	ácido {4-[5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	478.1	1,33
112	ácido [2,6-dimetil-4-(5-(2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético	LC2	406.14	1,29
113	ácido {4-[5-(indan-5-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	432.14	1,35
114	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	463.09	1,25
115	ácido {4-[5-(isotiazol-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	399.04	1,17
116	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(naftalen-2-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	442,11	1,33
117	ácido {4-[5-(3-metoxi-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	422.12	1,26
118	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(4-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	460.09	1,33
119	ácido 2-{2,6-dimetil-4-[5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-propiónico	LC3	407.22	3,69
120	éster etílico del ácido 4-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-fenil}-butírico	LC2	436.33	1,28

Determinación de la actividad farmacológica

A) Ensayo de GTP-γ-S usando receptores Edg-1 humanos

5 Para determinar la activación del receptor Edg-1 por los compuestos de la invención, se usó un ensayo de GTP-γ-S (guanosina 5'-[tio]trifosfato) para la unión al receptor acoplado a proteína G basado en el principio de ensayo de proximidad de centelleo, empleando una preparación de membrana celular de una línea celular CHO Flp-In que sobreexpresa constitutivamente el receptor Edg-1 humano.

10 (a) Generación de la línea celular
El sistema de expresión Flp-In™ (Invitrogen, nº de cat. K6010-01) permite la generación de líneas de células de mamífero estables en las que el gen de interés se ha integrado a través de recombinación homóloga en una

localización genómica específica denominada sitio de Diana de Recombinación Flp (FRT) por medio de una Flp recombinasa codificada por el plásmido de expresión pOG44. La integración de la construcción de expresión pcDNA5/FRT en el genoma de la línea celular hospedadora Flp-In produce la transcripción del gen de interés. Las células transfectadas de manera estable se vuelven resistentes a higromicina.

Un día antes de la transfección, se sembraron 200 000 células Flp-In-CHO en medio F12 de Ham (Invitrogen, n° cat. 31765) suplementado con suero bovino fetal al 10% (FCS; Perbio Science, n° de cat. SH30068,03) en una placa de 6 pocillos y se incubaron a 37°C / 5% de CO₂ durante una noche. Usando el reactivo de transfección FuGENE® 6 (Roche, n° cat. 11988387001), las células se cotransfectaron con el plásmido de expresión de Flp recombinasa pOG44 y un plásmido modificado que contenía además el gen de *edg-1* (n° de acceso NM_001400) denominado pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 con una relación 9:1. Para obtener el plásmido pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST modificado, el plásmido de Invitrogen pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen, n° cat. V6520-20) se adaptó al sistema de clonación Gateway® (Invitrogen) por inserción de un casete Gateway que contenía sitios de recombinación attR que flanqueaban un gen *ccdB* y un gen de resistencia a cloranfenicol (sistema de conversión Gateway, Invitrogen, n° cat. 11828-029). Además se añadió un epítipo marcador FLAG antes del sitio de recombinación att 5' para permitir la expresión recombinante de proteínas marcadas con FLAG en el extremo N.

Para la transfección de un pocillo, se mezclaron 1,08 µg de pOG44 y 0,12 µg de pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 en 100 µl de medio F-12 de Ham sin suero consistente en 6 µl de reactivo de transfección FuGENE® 6. Después de 20 min de incubación, el complejo de reactivo de transfección/ADN se distribuyó gota a gota en las células. Las células se incubaron durante 24 h a 37°C. Después, se transfirieron las células de 3 pocillos a un matraz T75 (Greiner Cellstar®, n° cat. 658175) que contenía medio F-12 de Ham F-12 suplementado con 10% de FCS pero sin antibiótico y se incubaron otras 24 h. 48 h después de la transfección, el medio se reemplazó por medio de selección (F-12 de Ham F-12 suplementado con FCS al 10% y 300 µg/ml de higromicina B (Invitrogen, n° cat. 10687-010)). El medio se cambió cada 2 a 3 días hasta que se desarrolló una población de células resistentes. Las células se dividieron varias veces y se sembraron en un nuevo matraz de manera que las células no alcanzaron más de 25% de confluencia. Después de 2 semanas de selección, las células se transfirieron en matraces T175 (Greiner Cellstar®, n° de cat. 660175) y se cultivaron para la producción de lotes. Las células se recogieron de los matraces de cultivo por medio de un tratamiento corto (de 2 a 5 min) con Accutase (PAA, n° de cat. L11-007), se resuspendieron en medio de selección (véase anteriormente) y se centrifugaron a 200 x g durante 5 min. Las células se resuspendieron en una mezcla de 90% de FCS y 10% de dimetilsulfóxido y se almacenaron en estado congelado en nitrógeno líquido.

(b) Preparación de membrana

Se obtuvo una preparación de membrana por métodos convencionales a partir de la línea celular CHO Flp-In mencionada anteriormente que sobreexpresaba de manera constitutiva el receptor Edg-1 humano. En resumen, las células criopreservadas se pusieron en cultivo y se desarrollaron hasta la confluencia en matraces de cultivo de células T175 (Becton Dickinson, n° cat. 35 5001). El cultivo de células se detuvo por lavado con solución salina tamponada con fosfato sin calcio (PBS; Gibco, n° cat. 14190), y las células se recogieron con un rubber-policeman en PBS sin calcio y enfriado a 4°C suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa (inhibidor de proteasa completo; Roche, n° cat. 1697498; 1 comprimido por 50 ml) y posteriormente se centrifugó a 4°C durante 15 min a 1100 x g (Heraeus Minifuge T). Para la lisis de las células, el sedimento se resuspendió en un tampón hipotónico enfriado a 4°C consistente en HEPES 5 mM (Sigma-Aldrich, n° cat. H-0981), EDTA 1 mM (sal disódica; Merck, n° cat. 8418) suplementado con cóctel inhibidor de proteasas (como se ha indicado anteriormente) en el que las células se almacenaron durante otros 15 min en hielo. Después de la lisis, las células se centrifugaron a 4°C durante 10 min a 400 x g (Heraeus Minifuge T). El sedimento se disgregó en un homogeneizador Dounce, se diluyó con el sobrenadante de la centrifugación previa y posteriormente se centrifugó a 4°C durante 10 min a 500 x g (Heraeus Minifuge T) para separar los núcleos y las células aún intactas de las membranas presentes principalmente en el sobrenadante. El sobrenadante después se diluyó en tampón hipotónico y se centrifugó (Beckmann, Avanti J251) a aproximadamente 18600 x g durante 2 h a 4°C. Después de la centrifugación, el sedimento de membrana se resuspendió en un tampón de almacenamiento consistente en HEPES 20 mM; NaCl 150 mM (Merck, n° cat. 6400), EDTA 1 mM (como se ha indicado anteriormente) suplementado con cóctel inhibidor de proteasas (como se ha indicado anteriormente). Se recogieron alícuotas de la preparación de membrana y se almacenaron a -80°C. La concentración de proteína de la preparación de membrana se determinó en una muestra por medio de un ensayo de proteínas comercial (Bio-Rad, DC Protein Assay, n° cat. 500-0113, 500-0114, 500-0115).

(c) Ensayo de GTP-γ-S

La preparación de membrana con Edg-1 obtenida en (b) se empleó en un kit de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) disponible en el mercado para la unión a receptores acoplados a proteínas G de Amersham Biosciences/GE Healthcare (código RPNQ0210), en el que la unión inducida por ligando de GTP-γ-S radiomarcado con ³⁵S a la membrana que contiene el receptor, que está unida a perlas de centelleo, estimula la emisión de luz y permite cuantificar la actividad in vitro del compuesto agonista de Edg-1. El ensayo se realizó a

escala de una placa de 96 pocillos sustancialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Antes de empezar los experimentos, se suspendieron perlas de centelleo en un tampón de reconstitución consistente en Tris-HCl (pH 7,4) suplementado con 0,1% (p/v) de azida sódica y posteriormente se diluyeron en hielo con tampón de ensayo (que consiste en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM (como anteriormente), ditioneitol (DTT) 1 mM, ajustado a pH 7,4) hasta una concentración final de perlas de 30 mg/ml.

Los pocillos se cargaron con 10 µl del tampón de ensayo especificado, 10 µl de una solución de guanosina difosfato (GDP) 100 µM, y 10 µl de una solución del compuesto de ensayo en tampón de ensayo/dimetilsulfóxido dando como resultado una concentración final del compuesto de ensayo de 10 µM. Para los controles altos, se añadieron 10 µl de una solución de esfingosina-1-fosfato (S1P; Sigma, n° cat. S-9666), dando como resultado una concentración final de S1P de 10 µM, y para los controles bajos se añadieron 10 µl de tampón de ensayo en pocillos respectivos en lugar de la solución del compuesto de ensayo. Todos los pocillos contenían cantidades equivalentes de dimetilsulfóxido. Después se obtuvieron 10 µl de una solución de [³⁵S]GTP-γ-S (4 nM) y se añadió a cada pocillo la preparación de membrana de Edg-1 obtenida en (b) (15 µg de proteínas de membrana en 100 µl de tampón de ensayo). Después de la incubación de las placas a temperatura ambiente durante 5 min, se añadieron 50 µl de la suspensión especificada de perlas de centelleo (30 mg/ml). Después de un periodo de incubación adicional de 45 min a temperatura ambiente, las placas se centrifugaron durante 10 min a 500 x g. La cuantificación de la unión de [³⁵S]GTP-γ-S y por lo tanto la activación del receptor se midió por medio de un contador beta (MicroBeta, Wallac) durante 1 min. Los valores se corrigieron con respecto al efecto de fondo restando el control bajo respectivo. Todas las mediciones se realizaron por triplicado. La activación del receptor por el compuesto de ensayo se expresa en porcentaje del control alto respectivo (S1P 10 µM; considerado activación del 100%). En la Tabla 2 se indican las activaciones observadas con compuestos ejemplares a 10 µM.

Tabla 2. Activación del receptor Edg-1 por compuestos de los ejemplos a una concentración 10 µM en porcentaje de la activación por S1P 10 µM

Ejemplo	% de Activación
1	116
2	83
3	95
4	103
5	101
6	110
7	84
8	74
9	87
10	112
11	105
12	46
13	80
14	70
15	60
16	55
17	96
18	114
19	57
20	93
21	63
22	68
23	95
24	87
25	51
26	76
27	46
28	65
29	62
30	112
31	88
32	82
33	101
34	94
35	77
36	55
37	113
38	53
39	97
40	75
41	95
42	99
43	63
44	86
45	72
46	64
47	106
48	80
49	103
50	59
51	103
52	87
53	101
54	48
55	104
56	104
57	66

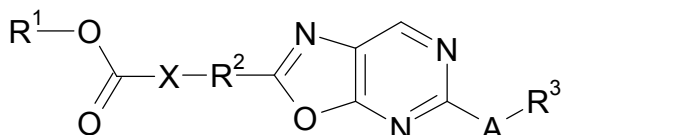
Ejemplo	% de Activación
58	63
59	101
60	114
61	75
62	110
63	101
64	107
65	85
66	71
67	75
68	103
69	100
70	96
71	82
72	83
73	68
74	48
75	114
76	102
77	112
78	82
79	66
80	114
81	88
82	116
83	90
84	83
85	79
86	87
87	98
88	57
89	89
90	77
91	98
92	63
93	75
94	105
95	88
96	81
97	53
98	118
99	95
100	107
101	37
102	50
103	42
104	120
105	52
106	19
107	59
108	53
109	39
110	45
111	54
112	122
113	47
114	53

Ejemplo	% de Activación
115	19
116	52
117	52
118	50
119	27
120	41

De los datos de medición se puede ver que los compuestos son muy adecuados para la curación de heridas y, en particular, para tratar trastornos en la curación de heridas de pacientes con diabetes.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



en el que

A se elige de NH, O y S;

X se elige de alcano (C₁-C₆)-diilo, alqueno (C₂-C₆)-diilo, alquino (C₂-C₆)-diilo, cicloalcano (C₃-C₇)-diilo y alcano (C₁-C₆)-diil-oxi, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados de flúor e hidroxilo, en donde el átomo de oxígeno del grupo alcanodiil (C₁-C₆)-oxi está unido al grupo R²;

R¹ se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C₂H_{2z}-, en donde z se elige entre 0, 1 y 2;

R² se elige entre fenileno y un resto divalente de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros a 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²¹, y donde el fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes;

R³ se elige de alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se seleccionan de 1 y 2, o R³ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes, seleccionados de N, O y S, en donde uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre en el anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes;

R²¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w}- y oxi, en donde w se elige entre 0, 1 y 2;

R²² se elige de halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alquil (C₁-C₄)-oxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo;

R³¹ se elige de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, alquil (C₁-C₄)-carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-sulfonilamino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonilo y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo;

Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí;

en donde todos los grupos cicloalquilo y cicloalcanodiilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_uH_{2u}, C_vH_{2v}, C_wH_{2w}, C_zH_{2z}, alquenilo, alquenediilo, alquinilo y alquindiilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

2. Compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A se elige de O y S.

3. Compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en donde X se selecciona de alcano (C₁-C₆)-diilo, alqueno (C₂-C₆)-diilo y alcano (C₁-C₆)-diil-oxi.

4. Compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R² se elige de fenileno y piridindiilo, en donde el fenileno y el piridindiilo están opcionalmente sustituidos, en uno o más átomos de carbono del anillo, con sustituyentes R²² idénticos o diferentes.

5. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

R³ se elige de alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se eligen de 1 y 2, o R³ representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes, seleccionados de N, O y S, en donde uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre en el anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes;

Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo elegido entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

6. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

A se elige de O y S;

X se elige de alcano (C₁-C₆)-diilo, alqueno (C₂-C₆)-diilo y alcano (C₁-C₆)-diil-oxi;

R² se elige de fenileno y piridindiilo, en donde el fenileno y el piridindiilo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² idénticos o diferentes;

R³ se elige de alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se eligen de 1 y 2, o R³ representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes, seleccionados de N, O y S, en donde uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre en el anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes;

Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo elegido entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

7. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde A representa O.

8. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

A representa O;

X se elige de alcano (C₁-C₆)-diilo y alcanodiil (C₁-C₆)-oxi;

R¹ se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₅);

R² representa fenileno que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² idénticos o diferentes;

R³ se elige de alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se eligen de 1 y 2, o R³ representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 7 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes, seleccionados de N, O y S, en donde uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre en el anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes;

R²² se elige de halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-oxi;

R³¹ se elige de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alquil (C₁-C₄)-oxi;

Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo elegido entre O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_uH_{2u} y C_vH_{2v}, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

9. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

A representa O;

X se elige de alcano (C₁-C₆)-diilo y alcanodiil (C₁-C₆)-oxi;

R¹ se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

R² representa fenileno que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² idénticos o diferentes;

R³ representa un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, que comprende 0 ó 1 heteroátomos en el anillo, seleccionados entre N, O y S, en donde un átomo de nitrógeno puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) y un átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³¹ iguales o diferentes;

R²² se elige de halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-oxi;

R³¹ se elige de halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alquil (C₁-C₄)-oxi;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

donde todos los grupos alquilo y alcanodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

10. Compuesto de la fórmula I, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado de

ácido [2,6-dimetil-4-(5-fenoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético,

ácido (E)-3-[4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenil]-acrílico,

ácido {4-[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,

ácido {4-[5-(2,5-difluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,

ácido {4-[5-(2-fluoro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,

ácido {4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,

ácido 2-{4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico,

ácido {4-[5-(3-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,

ácido {4-[5-(3-fluoro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,

ácido {4-[5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético, y

ácido {4-[5-(4-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético.

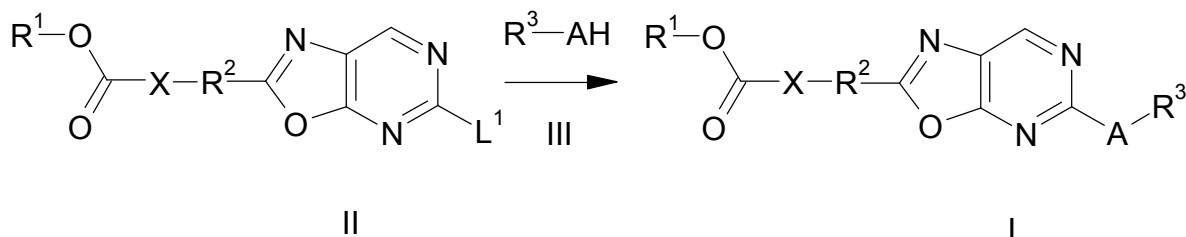
11. Compuesto de la fórmula I, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado de

ácido {4-[5-(2-fluoro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,

ácido {4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,

ácido {4-[5-(3-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3-fluoro-4-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético, y
 ácido {4-[5-(4-cloro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético.

- 5 12. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III,



- 10 en donde los grupos A, X, R¹, R² y R³ en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y, además, pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y el grupo L¹ representa un átomo de halógeno o un grupo de la fórmula -S(O)-Alk o -S(O)₂-Alk, en donde Alk es alquilo (C₁-C₄).

- 15 13. Composición farmacéutica, que contiene al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 14. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para uso como una sustancia farmacéutica.

- 25 15. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para el tratamiento de trastornos en la curación de heridas.

- 30 16. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para la curación de heridas.

- 35 17. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para la curación de heridas en diabéticos.

18. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para el tratamiento del síndrome del pie diabético.