

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 645**

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 11700403 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2523961**

54 Título: **Derivados de oxazolopirimidina sustituidos en 2,5,7**

30 Prioridad:

13.01.2010 EP 10305035

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

14.03.2014

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;
GILLE, ANDREAS y
HISS, KATRIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 448 645 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 oxazolopirimidina sustituidos en 2,5,7

- 5 La presente invención se refiere a derivados de oxazolopirimidina sustituidos en 2,5,7, y a las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

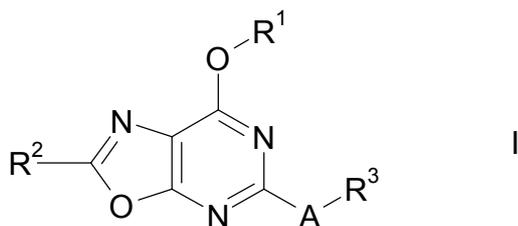
10 En la técnica anterior ya se han descrito compuestos estructuralmente similares (véase el documento WO 2009/154775), que son adecuados para tratar la esclerosis múltiple. El modo de acción de estos compuestos consiste en causar una desensibilización de la ruta de la señal EDG-1 mediante la activación del receptor EDG-1 (llamado superagonismo), lo que es entonces equivalente a un antagonismo funcional de la ruta de la señal EDG-1. Sistémicamente significa que especialmente en los linfocitos, la ruta de la señal EDG-1 está permanentemente suprimida, como resultado de ello estas células no pueden seguir ya quimiotácticamente el gradiente S1P entre la sangre y el líquido linfático. Esto significa que los linfocitos afectados no pueden dejar ya el tejido linfático secundario (aumento de asentamiento) y el número de linfocitos que circulan libremente en el plasma se reduce mucho. Esta deficiencia de linfocitos en el plasma (linfopenia) lleva casi a la inmunodepresión que se requiere obligatoriamente para el mecanismo de acción de los moduladores del receptor EDG-1 descritos en el documento WO 2009/154775.

20 El objeto de la presente invención era proporcionar compuestos que fuesen adecuados específicamente para la cicatrización de las heridas y en particular para el tratamiento de los trastornos en la cicatrización de las heridas en pacientes con diabetes. Además, era deseable proporcionar compuestos que fuesen adecuados para el tratamiento del síndrome del pie diabético (DFS).

Además, era deseable conseguir una activación reproducible de la ruta de la señal del receptor EDG-1 lo que permite, en términos farmacológicos, una activación persistente de la ruta de la señal del EDG-1.

25

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



30 en la que A, R¹, R² y R³ se definen como se indica a continuación. El mecanismo de acción de los compuestos de la fórmula I no se basa por tanto en la desensibilización de la ruta de la señal de EDG-1 y está así en oposición diametral al mecanismo de acción descrito en el documento WO 2009/154775. La invención se refiere, además, a procedimientos 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.

35

Comparados con las personas sanas, los pacientes con diabetes tienen un retraso en la cicatrización de las heridas y un aumento de la tasa de infección, especialmente en el caso de hiperglucemia a largo plazo, causado por ejemplo por la regulación defectuosa del azúcar en sangre. Las causas incluyen trastornos de la circulación, especialmente en la zona de los vasos pequeños, que conducen a un aporte defectuoso de oxígeno y nutrientes a los tejidos. Además, se reduce la tasa de división celular y de migración celular de los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales dérmicas. Adicionalmente, se restringe la actividad de diferentes células defensivas (granulocitos) con reducción de la fagocitosis (asfixia y destrucción de bacterias). La función de los anticuerpos (inmunoglobulinas) frente a las bacterias también se limita en el caso de valores altos de azúcar en sangre. Por consiguiente, las heridas e infecciones en pacientes con diabetes tienen que ser cuidadas de una forma especial.

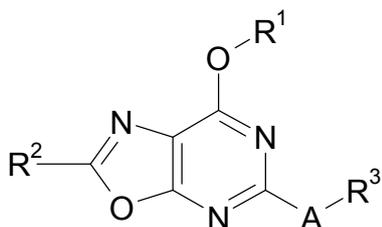
45

El receptor Edg-1 pertenece a la familia de receptores de genes de diferenciación endotelial (Edg) de ocho GPCR (receptores acoplados a proteínas G) de clase A identificados actualmente. Esta familia se puede dividir 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 los GPCR de la familia de receptores Edg, particularmente Edg-1 (= S1P1), Edg-3 (= S1P3), Edg-5 (= S1P2), Edg-6 (= S1P4) y Edg-8 (S1P5). Aunque el S1P está descrito también como un mensajero intracelular, numerosas respuestas celulares de S1P están mediadas por la activación de los receptores Edg. El S1P se genera por la familia de enzimas de las esfingosina quinasas (SPHK) y se degrada por diferentes fosfatidasas o liasas.

50

Objeto de la presente invención es un compuesto de oxazolopirimidina de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,

55



I

en la que

- 5 A se elige entre NH, O y S;
- 10 R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_tH_{2t-} y Het-C_tH_{2t-}, donde t se elige entre 0, 1, 2 y 3;
- 15 R² se elige entre fenilo y un residuo de un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros a 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo idénticos 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 fenilo y el residuo del heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² idénticos o diferentes;
- 20 R³ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} y Het-C_vH_{2v-}, donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R³ es un residuo de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo idénticos 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 (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes, con la condición de que R³ no puede ser alquilo (C₁-C₆) si A es S;
- 25 R²¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_wH_{2w-} y oxi, donde w se elige entre 0, 1 y 2;
- 30 R²² se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_{m-}, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, R²³ y R²³-O-;
- 35 R²³ es un residuo de un anillo monocíclico o bicíclico saturado de 3 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo idénticos 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 (C₁-C₄) y uno de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²⁴ idénticos o diferentes;
- 40 R²⁴ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y oxo;
- 45 R³¹ se elige entre 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 es un residuo de un heterociclo monocíclico saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S y que está unido por medio de un átomo de carbono del anillo, donde el residuo del heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);
- m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes uno de otro;
- 50 donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente uno de otro e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄);
- 55 donde todos los grupos alquilo, C_tH_{2t}, C_uH_{2u}, C_vH_{2v}, C_wH_{2w}, alquenilo y alquinilo, independientemente uno de otro e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.
- Los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes, miembros hetero del anillo, números u otras características, por ejemplo grupos alquilo, grupos como R²² o R³¹, números como m, u y v, que pueden aparecer

varias veces en los compuestos de la fórmula I, pueden tener todos independientemente uno de otro cualquiera de los significados indicados y pueden ser en cada caso idénticos o diferentes uno de otro. Por ejemplo, los grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser idénticos o diferentes.

5 Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Esto se aplica también cuando son parte de otros grupos, por ejemplo, grupos alquiloxi (= grupos alcoxi, grupos alquil-O-), grupos alquiloxicarbonilo o grupos amino sustituidos con alquilo, o cuando están sustituidos. Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o 1, 2, 3 o 4, o 1, 2 o 3. Son ejemplos de alquilo, metilo, etilo, propilo incluyendo *n*-propilo e isopropilo, butilo incluyendo *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo, pentilo incluyendo *n*-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y *terc*-pentilo, y hexilo incluyendo *n*-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Los dobles enlaces y triples enlaces en grupos alquenilo y grupos alquinilo pueden estar presentes en cualquier posición. En una realización de la invención, los grupos alquenilo contienen un doble enlace y los grupos alquinilo contienen un triple enlace. En una realización de la invención, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo 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. Son ejemplos de alquenilo y alquinilo, 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 alquenilo y grupos alquinilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, con la condición de que el compuesto respectivo sea suficientemente estable y sea adecuado para el propósito deseado tal como su uso como un fármaco. 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 un fármaco, se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I.

En cuanto a su aplicación, las explicaciones precedentes con respecto a los grupos alquilo se aplican de manera correspondiente a los grupos alquilo divalentes tales como los grupos C_tH_{2t} , C_uH_{2u} , C_vH_{2v} y C_wH_{2w} , que por tanto pueden ser asimismo lineales y ramificados. Son ejemplos de grupos alquilo divalentes $-CH_2-$ (= metileno), $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$. Si un número en un grupo divalente tal como el número *t* en el grupo C_tH_{2t} , por ejemplo, es 0 (= cero), los dos grupos que están unidos al grupo contemplado, tal como C_tH_{2t} , están directamente conectados uno con otro mediante un enlace sencillo.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo puede ser 3, 4, 5, 6 o 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 o 6, en otra realización 3, 4 o 5, en otra realización 3 o 4, en otra realización 3, en otra realización 5, 6 o 7, en otra realización 5 o 6, en otra realización 6 o 7, en otra realización 6. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Independientemente uno de otro e independientemente de cualquier otro sustituyente, los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes que se pueden situar 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 o 4, o con 1 o 2, sustituyentes alquilo (C_1-C_4), por ejemplo con grupos metilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, 4-metilciclohexilo, 4-*terc*-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo. Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, que pueden representar grupos tales como cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} , por ejemplo, son ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo.

Independientemente uno de otro e independientemente de cualquier otro sustituyente, los grupos alquilo, grupos alquilo divalentes, grupos alquenilo, grupos alquinilo y grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor que se pueden situar 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 o 13, o con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, o con 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, o con 1, 2, 3, 4 o 5, o con 1, 2 o 3, o con 1 o 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, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Son ejemplos de grupos alquiloxi 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 (C_1-C_4), que independientemente de cualquier otro sustituyente están opcionalmente presentes sobre grupos cicloalquilo 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 o 9, en otra realización 1, 2, 3, 4 o 5, en otra realización 1, 2, 3 o 4.

Grupos tales como fenilo, naftilo (= naftalenilo) y residuos 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 o 5, o con 1, 2, 3 o 4, o con 1, 2 o 3, o con 1 o 2, o con 1, sustituyentes idénticos o diferentes que se pueden situar 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 sobre 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 sobre átomos de carbono del anillo y/o sobre dichos átomos de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, los sustituyentes sobre dichos átomos de nitrógeno del anillo se eligen entre grupos alquilo (C_1-C_4), es decir, dichos átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4). Cuando se indica con respecto a los átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos y cualquier otro heterociclo que pueden 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 ni un átomo de hidrógeno ni un 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 tal como se presenta 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 ni un átomo de hidrógeno ni un sustituyente a menos que estén presentes en forma cargada positivamente, incluyendo cualquier átomo de nitrógeno adicional del anillo además de los átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo aromático tal como se presenta en tiazol, imidazol, piridina o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático en el que son átomos de puente o son parte de un doble enlace, y se presentan como átomos de nitrógeno del anillo a través de los cuales se une un anillo. Los átomos de nitrógeno del anillo adecuados en los heterociclos aromáticos de los compuestos de la fórmula I, tal como el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de piridina, específicamente un átomo de nitrógeno del anillo en un heterociclo aromático que representa R^2 , pueden llevar también un sustituyente oxi $-O^-$ y estar presentes como un N-óxido, y tales átomos de nitrógeno del anillo pueden estar presentes también como una sal cuaternaria, por ejemplo como sal de N-alquilo (C_1-C_4) tal como sal de N-metilo, y en una realización de la invención el contra-anión en dicha sal cuaternaria es un anión fisiológicamente aceptable que se deriva de un ácido que forma una sal fisiológicamente aceptable. En los grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente se puede localizar en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En los grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes se pueden localizar en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En los grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes se pueden localizar 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 los grupos 1-naftilo monosustituidos, el sustituyente se puede situar en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En los grupos 2-naftilo monosustituidos, el sustituyente se puede situar en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En los grupos naftilo disustituidos, los sustituyentes se pueden situar asimismo en cualquier posición deseada en el anillo a través del cual se une el grupo naftilo y/o en el otro anillo.

En los residuos de heterociclos aromáticos que representan R^2 o R^3 , que pueden ser designados como grupos heteroarilo, así como en todos los demás anillos heterocíclicos de los compuestos de la fórmula I incluyendo el grupo Het y los grupos heterocíclicos no aromáticos que representan R^3 , los heteroátomos del anillo se eligen generalmente entre N, O y S, donde N incluye los átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente así como los átomos de nitrógeno del anillo que no llevan ni un átomo de hidrógeno ni un sustituyente. Los heteroátomos del anillo se pueden situar en cualquier posición, con la condición de que el sistema heterocíclico sea conocido 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 un fármaco. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno del anillo no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de un 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 los grupos no aromáticos que representan R^3 , 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 condensados de 5 miembros, un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que están condensados uno con otro, y dos anillos condensados de 6 miembros, 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 se denominan 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, se pueden unir a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo y, en el caso de heterociclos con 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 mediante un átomo de carbono del anillo, en otra realización mediante 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 otro grupo heterocíclico, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, donde los heteroátomos del anillo pueden ser idénticos 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 idénticos o diferentes, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 o 5, o con 1, 2, 3 o 4, o con 1, 2 o 3, o con 1 o 2, o con 1, sustituyentes, que se indican en la definición del grupo respectivo. Los sustituyentes sobre grupos heterocíclicos se pueden situar en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo piridin-2-ilo los sustituyentes se pueden situar 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 se pueden situar en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, y en un grupo piridin-4-ilo los sustituyentes se pueden situar 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 se pueden obtener 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-metilendioxibenceno), [1,3]benzoxazol, [1,3]benzotiazol, benzoimidazol, tieno[3,2-c]piridina, cromeno, isocromeno, [1,4]benzodioxina, [1,4]benzoxazina, [1,4]benzotiazina, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, 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-etilendioxibenceno), 2,3-dihydrobenzofurano, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, por ejemplo.

Son ejemplos de residuos 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 residuos de los heterociclos saturados y parcialmente insaturados, que pueden aparecer en los compuestos de la fórmula I, azetidino, pirrolidinilo incluyendo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidinilo 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-dihydrobenzofuranilo incluyendo 2,3-dihydrobenzofuran-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-tetrahydroquinolinilo, decahidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahydrotieno[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, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, 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-dihydrofurano, 2,5-dihydrofurano, 2,3-dihidro-tienilo, 2,5-dihidro-tienilo, 2,3-dihidro-pirrolilo, 2,3-dihidroisoxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, 2,5-dihidroisoxazolilo, 2,3-dihidroisotiazolilo, 4,5-dihidroisotiazolilo, 2,5-dihidroisotiazolilo, 2,3-dihidro-pirazolilo, 4,5-dihidro-pirazolilo, 2,5-dihidro-pirazolilo, 2,3-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 2,5-dihidro-oxazolilo, 2,3-dihidro-tiazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo, 2,5-dihidro-tiazolilo, 2,3-dihidroimidazolilo, 4,5-dihidroimidazolilo, 2,5-dihidroimidazolilo, tetrahydropiridazinilo, tetrahydropirimidinilo, tetrahydropirazinilo, tetrahydro[1,3,5]triazinilo, [1,3]ditiinilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, [1,3]dioxolanilo, 3,4,5,6-tetrahydro-piridinilo, 4H-[1,3]tiazinilo, 1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-tienilo, 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, que están todos unidos por medio 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 es 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 sobre un átomo de carbono del sistema parental. Por lo tanto, si un grupo CH₂ en una cadena o en un anillo está sustituido con oxo, es decir, con un átomo de oxígeno con doble enlace, se convierte en un grupo C(O) (= C(=O)). Evidentemente, un grupo oxo no puede aparecer como un sustituyente sobre 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 el caso de que no lleve ningún grupo oxo, o es un grupo S(O) (= grupo sulfóxido, grupo S-óxido) en el caso de que lleve un grupo oxo, o es un grupo S(O)₂ (= grupo sulfona, grupo S,S-dióxido) en el caso de que lleve dos grupos oxo.

La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras 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 la configuración S o sustancialmente en la configuración S, o en la configuración R o sustancialmente en la configuración R, o como una mezcla del isómero S y del isómero R en cualquier proporción. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereoisómeros posibles, y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en todas las proporciones. De esta manera, los compuestos de acuerdo con la invención que pueden existir en forma de enantiómeros pueden estar presentes en forma enantioméricamente pura, tanto como antípodas levorrotatorios como dextrorrotatorios, y en la forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones 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 tanto la forma E como 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 estereoisómeras es un estereoisómero individual puro o prácticamente puro. La preparación de estereoisómeros individuales se puede realizar, por ejemplo, por separación de una mezcla de isómeros por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, por el uso de materiales de partida de la síntesis estereoquímicamente uniformes, o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, se puede realizar una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede realizar en la etapa del compuesto de la fórmula I o en la etapa de un material de partida o de un intermedio durante la síntesis. La presente invención incluye también todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos.

Si los compuestos de la fórmula I contienen uno o más grupos ácidos y/o básicos, es decir, grupos formadores de sales, la invención incluye también sus sales correspondientes fisiológica o toxicológicamente aceptables, 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 se pueden usar de acuerdo con la invención, por ejemplo como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como 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 las 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 ser protonado tal como un grupo amino o un heterociclo de nitrógeno, pueden estar presentes en dichos grupos, y se pueden usar de acuerdo con la invención, en la forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrogeno, bromuro de hidrogeno, 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 los expertos en la técnica. Si un compuesto de la fórmula I contiene simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención incluye también, además de las formas salinas mencionadas, sales internas (= betainas, zwitteriones). Las sales de los compuestos de la fórmula I se pueden obtener por métodos convencionales que son conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, poniendo en contacto el compuesto de la fórmula I con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o diluyente, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico de otra sal. La invención incluye también 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 se pueden usar, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

La presente invención 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 de ácido carboxílico.

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

En otra realización de la invención, el número t se elige entre 0, 1 o 2, en otra realización entre 0 o 1, en otra realización entre 1, 2 o 3, en otra realización entre 1 o 2, en otra realización t es 0, en otra realización t es 1. En una realización, R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_tH_{2t-} y Het-C_tH_{2t-}, en otra realización entre alquilo

(C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_tH_{2t-}, en otra realización R¹ es alquilo (C₁-C₆), en otra realización R¹ es cicloalquil (C₃-C₇)-C_tH_{2t-}, y en otra realización R¹ es Het-C_tH_{2t-}. En una realización R¹ es cicloalquil (C₃-C₇)-C_tH_{2t-} donde t se elige entre 0, 1 y 2, en otra realización R¹ es cicloalquil (C₃-C₇)-C_tH_{2t-} donde t se elige entre 0 y 1, en otra realización R¹ es cicloalquil (C₃-C₇)-CH₂₋, en otra realización R¹ es cicloalquilo (C₃-C₇), en otra realización R¹ es Het-C_tH_{2t-} donde t se elige entre 0, 1 y 2, en otra realización R¹ es Het-C_tH_{2t-} donde t se elige entre 0 y 1, en otra realización R¹ es Het-CH₂₋, en otra realización R¹ es Het. En una realización, un grupo alquilo (C₁-C₆) que representa R¹ es alquilo (C₂-C₆), en otra realización alquilo (C₂-C₅), en otra realización alquilo (C₃-C₅). En una realización, un grupo alquenilo (C₂-C₆) y un grupo alquinilo (C₂-C₆) que representan R¹ son alquenilo (C₃-C₆) y alquinilo (C₃-C₆), en otra realización alquenilo (C₃-C₄) y alquinilo (C₃-C₄), respectivamente. En una realización, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) presente en R¹ es cicloalquilo (C₃-C₆), en otra realización cicloalquilo (C₃-C₅), en otra realización cicloalquilo (C₃-C₄), en otra realización ciclopropilo. En una realización, un grupo Het que representa R¹ es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 4 miembros a 5 miembros, en otra realización de 4 miembros, unido mediante un átomo de carbono del anillo, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes, en otra realización 1 heteroátomo en el anillo, que se eligen entre N, O y S, en otra realización entre O y S, y en otra realización son átomos de O. En una realización, un grupo Het que representa R¹ es un grupo oxetanilo, por ejemplo un grupo oxetan-3-ilo. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes sobre un grupo Het que representa R¹ es uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización dicho grupo Het está insustituido. En una realización, un sustituyente alquilo (C₁-C₄) que aparece sobre un grupo Het que representa R¹ es un grupo metilo.

En una realización de la invención, el número de heteroátomos del anillo en un heterociclo aromático que representa R² es 1 o 2, en otra realización es 1. En una realización de la invención, R² se elige entre fenilo y un residuo de un heterociclo monocíclico aromático, de 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno en el anillo, en otra realización 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo, en otra realización 1 átomo de nitrógeno en el anillo, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un sustituyente R²¹ que es oxi, esto es, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede ser oxidado a N-óxido, y donde el fenilo y el residuo del heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² idénticos o diferentes. En otra realización, R² es fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos del anillo con sustituyentes R²² idénticos o diferentes, y en otra realización R² es piridinilo, donde el átomo de nitrógeno del anillo puede llevar un sustituyente R²¹ que es oxi, esto es, donde el átomo de nitrógeno del anillo puede estar oxidado como N-óxido, y donde el piridinilo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² idénticos o diferentes. En otra realización, R² es un residuo de un heterociclo aromático de 5 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²¹, y donde el residuo del heterociclo aromático está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² idénticos o diferentes. En una realización, un residuo de un grupo heterocíclico aromático que representa R² se elige entre furanilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en otra realización entre furanilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en otra realización entre furanilo, tiofenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en otra realización entre furanilo, tiofenilo, piridinilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se indica con respecto a R². En otra realización, R² se elige entre uno o más de los grupos furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, en otra realización entre fenilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, en otra realización entre piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, en otra realización entre fenilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se indica con respecto a R². En una realización, el número de sustituyentes R²² que están opcionalmente presentes sobre átomos de carbono del anillo en R², es 1, 2, 3, 4 o 5, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. Los átomos de carbono del anillo en R² que no llevan un sustituyente R²², llevan un átomo de hidrógeno.

En una realización de la invención, R³ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₆), en otra realización R³ es alquilo (C₁-C₆), en otra realización R³ es alquilo (C₂-C₅), y en otra realización R³ es alquilo (C₁-C₄), con la condición de que R³ no puede ser un grupo alquilo si A es S. en otra realización R³ se elige entre cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} y Het-C_vH_{2v-}, en otra realización R³ es cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-}, y en otra realización R³ es Het-C_vH_{2v-}, y en esta realización u y v independientemente uno de otro se eligen entre 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 (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} que representa R³ se elige entre ciclopropil-C_uH_{2u-}, ciclobutil-C_uH_{2u-} y ciclopentil-C_uH_{2u-}.

En una realización, R³ se elige entre cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} y Het-C_vH_{2v-}, o R³ es un residuo de un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo idénticos 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 (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes, y en otra realización R³ es un residuo de un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo idénticos 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 (C₁-C₄) y uno o dos de los

átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del 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 o 3, en otra realización es 0, 1 o 2, en otra realización es 0 o 1, en otra realización es 0, en otra realización es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1. El residuo del anillo que representa R^3 puede ser por tanto carbocíclico o heterocíclico. En una realización, los heteroátomos del anillo en R^3 se eligen entre N y O, en otra realización entre N y S, en otra realización entre O y S, en otra realización son N, donde los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) como ocurre en los heterociclos saturados o parcialmente insaturados o en anillos aromáticos de 5 miembros en heterociclos tales como pirrol o benzoimidazol, por ejemplo, o no llevan ni un átomo de hidrógeno ni un sustituyente alquilo (C_1-C_4) como ocurre en los heterociclos aromáticos tales como imidazol o piridina, por ejemplo. En un residuo 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 residuo de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R^3 puede estar unido al grupo A mediante cualquier átomo de carbono adecuado del anillo o átomo de nitrógeno del anillo. En una realización está unido mediante un átomo de carbono del anillo, en otra realización está unido mediante un átomo de carbono del anillo o, si A es NH, mediante un átomo de nitrógeno del anillo, y en otra realización está unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo. El residuo de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R^3 puede estar insaturado y en este caso contiene 1, 2, 3, 4 o 5, o 1, 2, 3 o 4, o 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, dobles enlaces dentro del anillo y puede ser, en cualquiera de los dos anillos, aromático o no aromático, o puede ser saturado, y en este último caso no contiene dobles enlaces dentro del anillo. En una realización, el residuo del anillo que representa R^3 es saturado o aromático, en otra realización es saturado, y en otra realización es aromático. En una realización, el residuo del anillo de 3 miembros o 4 miembros que representa R^3 es saturado. Si R^3 comprende átomos de nitrógeno del anillo que pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), pueden estar presentes uno de dichos átomos de nitrógeno del anillo o dos de dichos 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 o 6, en otra realización 1, 2, 3, 4 o 5, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1.

El anillo que puede representar R^3 puede ser de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 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 ningún heteroátomo en el anillo. En una realización, R^3 es monocíclico, en otra realización es bicíclico. En una realización, un grupo bicíclico que representa R^3 tiene al menos 7 miembros. Entre otros, el residuo de un anillo que representa R^3 puede ser un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un residuo de un grupo heterocíclico insaturado, aromático o no aromático o un residuo 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 se puedan aplicar, todas las explicaciones dadas anteriormente con respecto a dichos grupos se aplican de forma correspondiente a R^3 . Otro ejemplo de grupos que puede representar R^3 son grupos cicloalquenilo tales como grupos cicloalquenilo (C_5-C_7) que se pueden unir a través de cualquier átomo de carbono del anillo y que están opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a R^3 . En una realización, los sustituyentes opcionales R^{31} sobre un grupo cicloalquenilo que representa R^3 se eligen entre flúor y alquilo (C_1-C_4). En una realización, los grupos cicloalquenilo contienen un doble enlace dentro del anillo que puede estar presente en cualquier posición. Son ejemplos de cicloalquenilo, 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 residuos de anillos, entre los que se elige R^3 en una realización de la invención, son ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, oxetanilo incluyendo oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo incluyendo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofenilo incluyendo tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidropiranilo incluyendo tetrahidropiran-4-ilo, azetidino incluyendo azetidín-1-ilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo incluyendo morfolín-1-ilo, tiomorfolinilo, furanilo incluyendo furan-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 piridazin-3-ilo, y en todos ellos, si es aplicable, uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y donde todos ellos están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} idénticos o diferentes, y en todos ellos, si es aplicable, un átomo de azufre del anillo puede no estar oxidado, es decir estar presente como un átomo de azufre, o llevar uno o dos grupos oxo, es decir estar presente en la forma de un sulfóxido o sulfona.

En una realización, R^3 se elige entre fenilo y un residuo de un anillo monocíclico, saturado o insaturado de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo y un residuo de un anillo monocíclico, saturado o insaturado de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo, piridinilo y un residuo de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo, piridinilo y un residuo de un anillo monocíclico saturado de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo y un residuo de un anillo

monocíclico saturado de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo y un residuo de un anillo monocíclico saturado de 5 miembros a 7 miembros, y en todas estas realizaciones el anillo monocíclico comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo idénticos 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 (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el fenilo, el piridinilo y el residuo de un anillo están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes, y donde el piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo. En otra realización, R³ se elige entre fenilo y piridinilo, en otra realización R³ es piridinilo, y en otra realización R³ es fenilo, y en estas realizaciones el piridinilo incluye los grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo y en una realización se elige entre uno cualquiera o más de estos grupos, y en todas estas realizaciones el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³¹ idénticos 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 (C₃-C₇) presente en R²¹ es cicloalquilo (C₃-C₆), en otra realización cicloalquilo (C₃-C₅), en otra realización ciclopropilo. En una realización, R²¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y oxi, en otra realización R²¹ es alquilo (C₁-C₄), en otra realización es alquilo (C₁-C₃), en otra realización es metilo, y en otra realización es oxi.

En una realización de la invención, los sustituyentes R²² que están opcionalmente presentes sobre el grupo R², se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, amino, ciano, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)- y alquiloxi (C₁-C₄)-, y en todas estas realizaciones R²³ es como se ha definido.

En una realización, 1, 2 o 3 de los sustituyentes R²², en otra realización 1 o 2 de los sustituyentes R²², y en otra realización 1 de los sustituyentes R²², que están opcionalmente presentes sobre el grupo R², se definen como en la definición general de R²² y por tanto se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, R²³ y R²³-O-, donde R²³ es como se ha definido, y cualquier otro sustituyente R²² que esté opcionalmente presente sobre el grupo R², por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes R²² adicionales, o 1 o 2 sustituyentes R²² adicionales, o 1 sustituyente R²² adicional, se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, R²³ y R²³-O-, donde todos los grupos alquilo independientemente uno de otro están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor como se aplica generalmente a los grupos alquilo. En una realización, los sustituyentes R²² que están opcionalmente presentes sobre el grupo R² y que en la realización mencionada antes se definen como en la definición general de R²², por ejemplo 1 o 2 de dichos sustituyentes R²², o 1 de dichos sustituyentes R²², se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, amino, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino y ciano, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)- y ciano, donde R²³ es como se ha definido. En una realización, los sustituyentes R²² que están opcionalmente presentes sobre el grupo R² y que en la realización mencionada antes se definen como en la definición general de R²², por ejemplo 1 o 2 de dichos sustituyentes R²², o 1 de dichos sustituyentes R²², no están localizados sobre átomos de carbono del anillo dentro del grupo R² que sean adyacentes al átomo mediante el cual el grupo R² se une al anillo de oxazolopirimidina representado en la fórmula I. En otra realización, en el caso de un grupo fenilo que representa R², 1 o 2 de estos sustituyentes R²², o 1 de estos sustituyentes R²², están opcionalmente presentes en una de las posiciones 3, 4 y 5 del grupo fenilo, y en otra realización 1 de estos sustituyentes R²² está presente en la posición 4 del grupo fenilo. En una realización, los sustituyentes R²² adicionales que están opcionalmente presentes sobre el grupo R², por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes R²² adicionales, o 1 o 2 sustituyentes R²² adicionales, o 1 sustituyente R²² adicional, se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino y ciano, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)-, amino y ciano, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄)- y ciano, en otra realización entre halógeno, alquil (C₁-C₄)- y alquiloxi (C₁-C₄)-, en otra realización entre halógeno y alquil (C₁-C₄)-, y 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, R²³ es un residuo de un anillo monocíclico, en otra realización es un residuo de un anillo bicíclico. El residuo del anillo que representa R²³ puede ser carbocíclico o heterocíclico. En una realización, el residuo del anillo monocíclico que representa R²³ es carbocíclico, en otra realización es heterocíclico. En una realización, el residuo del anillo bicíclico que representa R²³ es carbocíclico, en otra realización es heterocíclico. En una realización de la invención, el número de heteroátomos en el anillo en R²³ es 0, 1, 2 o 3, en otra realización 0, 1 o 2, en otra realización 0 o 1, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, y en otra realización es 0, y en esta última realización R²³ es por tanto un grupo cicloalquilo (C₃-C₇). En una realización, el residuo de un anillo monocíclico que representa R²³ es un grupo oxetanilo, por ejemplo oxetan-3-ilo.

En una realización, los heteroátomos del anillo en R²³ se eligen entre N y O, en otra realización entre O y S, en otra realización son N, y en otra realización son O, donde los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄). R²³ se puede unir mediante cualquier átomo de carbono adecuado del anillo y cualquier átomo de nitrógeno del anillo. Si R²³ se une a un átomo de oxígeno, en una realización R²³ se une mediante un átomo de carbono del anillo. En otra realización, R²³ se une mediante un átomo de carbono del anillo independientemente del átomo al que se une R²³. En otra realización, R²³ se une mediante un átomo de nitrógeno del anillo. En otra realización, el número de sustituyentes opcionales R²⁴ sobre átomos de carbono del anillo en R²³ es 1, 2, 3 o 4 o 5, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. R²³ puede ser de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización, R²³ es de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización de 4 miembros a 5 miembros. En una realización, un anillo de 3 miembros que representa R²³ no comprende ningún heteroátomo en el anillo. Son ejemplos de residuos de anillos entre los que se elige R²³ en una realización de la invención, oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-4-ilo, morfolín-4-ilo y piperazín-1-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado. En una realización, R²³ se elige entre uno cualquiera o más de los residuos oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo y piperazín-1-ilo, en otra realización entre uno cualquiera o más de los residuos oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo y piperazín-1-ilo, en otra realización entre uno cualquiera o más de los residuos oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, y piperidín-1-ilo, y en otra realización R²³ es oxetan-3-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado.

En una realización de la invención, R²⁴ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), e hidroxilo, en otra realización entre flúor, alquilo (C₁-C₄) e hidroxilo, en otra realización entre flúor, metilo e hidroxilo, en otra realización entre flúor y metilo, en otra realización entre metilo e hidroxilo, en otra realización entre flúor, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y oxo.

En una realización de la invención, R³¹ se elige entre 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, ciano, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonilo y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, en otra realización entre 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, ciano, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonilo y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, en otra realización entre 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, ciano y aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, amino, alquil (C₁-C₄)-amino y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄) y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alquiloxi (C₁-C₄), en otra realización entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alquiloxi (C₁-C₄), y 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 opcionales R³¹ sobre el residuo del anillo aromático que representa R³, por ejemplo sobre un grupo fenilo o un grupo piridinilo que representa R³, se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), 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 entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), 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 entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄) y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alquiloxi (C₁-C₄), en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquiloxi (C₁-C₄), en otra realización entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alquiloxi (C₁-C₄), y 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 opcionales R³¹ sobre el residuo de un anillo saturado o insaturado no aromático que representa R³ se eligen entre 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 y ciano, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino y ciano, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄) y oxo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄) y oxo, en otra realización entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄) y oxo, en otra realización entre alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y oxo, en otra realización entre alquilo y hidroxilo, y en otra realización son

alquilo (C₁-C₄), y en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo independientemente uno de otro están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. Si el residuo del anillo que representa R³ contiene todos grupos 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 sustituyentes oxo.

5 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 llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente como se ha especificado. En una realización, los sustituyentes opcionales sobre átomos de nitrógeno del anillo en Het son sustituyentes alquilo (C₁-C₄). En una realización, los sustituyentes opcionales sobre átomos de nitrógeno del anillo y sobre átomos de carbono del anillo en Het son sustituyentes alquilo (C₁-C₄). En una realización, el número de sustituyentes opcionales sobre Het es 1, 2, 3, 4 o 5, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. Het puede estar unido mediante cualquier átomo de carbono adecuado del anillo. En una realización, Het se une mediante un átomo de carbono del anillo que no es adyacente a ningún 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 de 5 miembros, en otra realización de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros o de 6 miembros, en otra realización de 4 miembros. Son ejemplos de Het, a partir de los cuales se elige Het en una realización, oxetanilo incluyendo oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahidrofurano incluyendo tetrahidrofurano-2-ilo y tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidropirano incluyendo tetrahidropirano-2-ilo, tetrahidropirano-3-ilo y tetrahidropirano-4-ilo, oxepano incluyendo oxepano-2-ilo, oxepano-3-ilo y oxepano-4-ilo, [1,3]dioxolano incluyendo [1,3]dioxolano-2-ilo y [1,3]dioxolano-4-ilo, [1,4]dioxano incluyendo [1,4]dioxano-2-ilo, tietano incluyendo tietano-2-ilo y tietano-3-ilo, tetrahidrotiofeno incluyendo tetrahidrotiofeno-2-ilo y tetrahidrotiofeno-3-ilo, tetrahidropirano incluyendo tetrahidropirano-2-ilo, tetrahidropirano-3-ilo y tetrahidropirano-4-ilo, [1,4]ditanilo incluyendo [1,4]ditanio-2-ilo, azetidino incluyendo azetidino-2-ilo y azetidino-3-ilo, pirrolidino incluyendo pirrolidino-2-ilo y pirrolidino-3-ilo, piperidino incluyendo piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo y piperidino-4-ilo, azepano incluyendo azepano-2-ilo, azepano-3-ilo y azepano-4-ilo, oxazolidino incluyendo oxazolidino-2-ilo, oxazolidino-4-ilo y oxazolidino-5-ilo, tiazolidino incluyendo tiazolidino-2-ilo, tiazolidino-4-ilo y tiazolidino-5-ilo, morfolino incluyendo morfolino-2-ilo y morfolino-3-ilo, tiomorfolino incluyendo tiomorfolino-2-ilo y tiomorfolino-3-ilo, 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, en los que uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones especificadas o de las definiciones de los elementos o tienen uno cualquiera o más de los significados específicos que se mencionan en esta memoria como ejemplos de elementos, en los que todas las combinaciones de una o más realizaciones especificadas y/o definiciones y/o significados específicos de los elementos son un objeto de la presente invención. También, con respecto a todos estos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son un objeto de la presente invención.

Un ejemplo de compuestos de la invención que se definen con respecto a cualquier elemento estructural como en las realizaciones especificadas de la invención o en las definiciones de dichos elementos, y que son un objeto de la invención, son compuestos de la fórmula I, en los que R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_tH_{2t-} y Het-C_tH_{2t-}, donde t se elige entre 0, 1 y 2; el grupo Het que aparece en R¹ es un residuo de un heterociclo monocíclico saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 heteroátomo en el anillo elegido entre O y S y que está unido mediante un átomo de carbono del anillo, donde el residuo del heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄); y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o en una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Otro de estos ejemplos son los compuestos de la fórmula I, en los que R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_tH_{2t-} y Het-C_tH_{2t-}, donde t se elige entre 0, 1 y 2; R² se elige entre fenilo y piridinilo, donde el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y donde el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² idénticos o diferentes; R³ se elige entre cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} y Het-C_vH_{2v-}, donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R³ es un residuo de un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo idénticos 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 (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o en una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

5 Otro de estos ejemplos son los compuestos de la fórmula I, en los que

A se elige entre NH, O y S;

10 R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} y Het- C_tH_{2t-} , donde t se elige entre 0, 1 y 2;

R^2 se elige entre fenilo y piridinilo, donde el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y donde el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes;

15 R^3 se elige entre cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un residuo de un anillo monocíclico saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo idénticos 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 residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} idénticos o diferentes;

20 R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-S(O) $_{m-}$, amino, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, R^{23} y R^{23} -O-;

25 R^{23} es un residuo de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 6 miembros, que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo idénticos 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 de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{24} idénticos o diferentes;

30 R^{24} se elige entre flúor, alquilo (C_1-C_4) e hidroxilo;

35 R^{31} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-S(O) $_{m-}$, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, alquil (C_1-C_4)-carbonil-amino, alquil (C_1-C_4)-sulfonil-amino, ciano, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_4)-aminosulfonilo y di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo;

40 Het es un residuo de un heterociclo monocíclico saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S y que está unido por medio de un átomo de carbono del anillo, donde el residuo del heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

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

45 donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente uno de otro e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

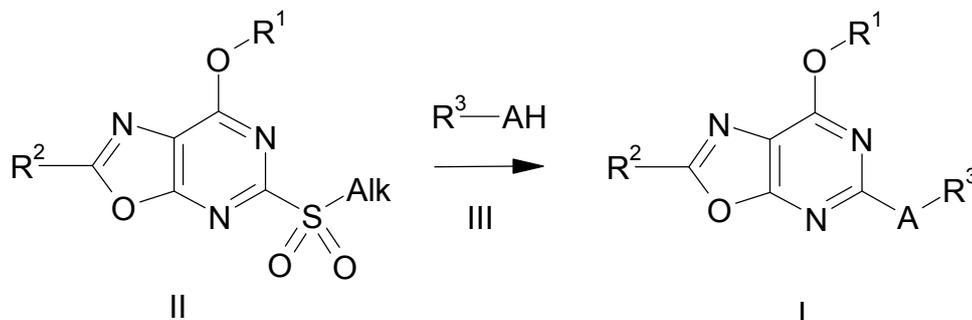
50 donde todos los grupos alquilo, C_tH_{2t} , C_uH_{2u} y C_vH_{2v} , independientemente uno de otro e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor,

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

55 Asimismo, también con respecto a todos los compuestos específicos descritos en la presente memoria, tales como los compuestos ilustrativos que representan realizaciones de la invención en los que los diferentes 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 objeto de la presente invención en cualquiera de sus formas estereoisómeras y/o en 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. Independientemente de si un compuesto específico se describe en la presente memoria como un compuesto libre y/o como una sal específica, es un objeto de la invención tanto en la forma de 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 los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos. Por lo tanto, un objeto de la invención es también 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 ilustrativos 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 objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisómeras o en una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, si es aplicable.

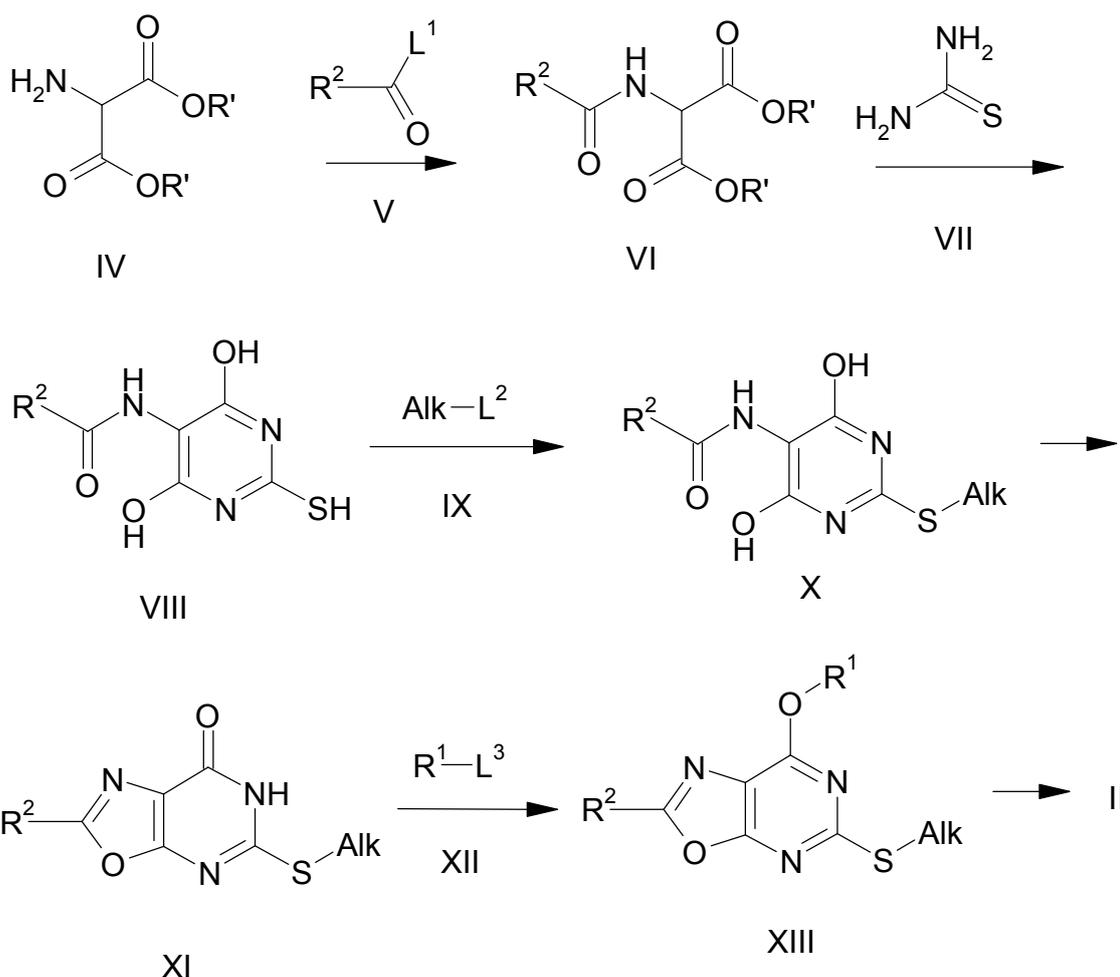
- 5 Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos, por los que se pueden obtener los compuestos y que se resumen a continuación. En un procedimiento, un compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con un compuesto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



10 donde los grupos A, 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 la forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo Alk en los compuestos de la fórmula IIa es un grupo alquilo (C₁-C₄), por ejemplo metilo o etilo.

15 La reacción de los compuestos de las fórmulas II y III es una reacción de sustitución aromática nucleófila en el átomo de carbono de la posición 5 del anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, esto es en el resto de pirimidina, y se puede realizar en condiciones convencionales para dichas reacciones que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Generalmente se lleva a cabo la reacción 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 amida tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), o una mezcla de disolventes, a temperaturas desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 160 °C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, dependiendo de los detalles del caso específico. Generalmente es favorable para mejorar la nucleofilicidad del compuesto de la fórmula III añadir una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de un metal alcalino-térreo, tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato de sodio, o un alcóxido o una amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, *tert*-butóxido de potasio, amiduro de sodio o diisopropilamiduro de litio. Un compuesto de la fórmula II se puede tratar también con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula III.

20 Los compuestos de partida de las fórmulas II y III se pueden obtener por procedimientos descritos en la bibliografía o de forma análoga a procedimientos descritos en la bibliografía, y en muchos casos están comercialmente disponibles. Los compuestos de la fórmula II se pueden obtener haciendo reaccionar un éster de ácido aminomalónico de la fórmula IV con un derivado de ácido carboxílico activado de la fórmula V para dar un compuesto de la fórmula VI, haciendo reaccionar el último compuesto con tiourea de la fórmula VII para dar un compuesto de la fórmula VIII, alquilando el tiol con un reactivo de alquilación de la fórmula IX para dar el tioéter de la fórmula X, ciclando el último compuesto con formación del sistema de anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina para dar el compuesto de la fórmula XI, alquilando el último compuesto en el átomo de oxígeno del grupo ceto o del grupo hidroxilo tautomérico, respectivamente, con un reactivo de alquilación de la fórmula XII, y oxidando el resto tioéter en el compuesto obtenido de la fórmula XIII para dar la correspondiente sulfona de la fórmula II.



Los grupos R^1 y R^2 en los compuestos de las fórmulas V, VI, VIII, X, XI, XII y XIII se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que se convierte después en el grupo final. El grupo Alk en los compuestos de las fórmulas IX, X, XI y XIII se define como en los compuestos de la fórmula II. El grupo R' en los compuestos de las fórmulas IV y VI puede ser un alquilo tal como alquilo (C_1-C_3), por ejemplo, tal como metilo o etilo. El grupo L^1 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^1 puede ser también un grupo de la fórmula $R^2-C(O)-O$ y por lo tanto el compuesto de la fórmula V puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido carboxílico. Los grupos L^2 y L^3 son grupos salientes que pueden ser reemplazados en una reacción de sustitución nucleófila, y que pueden ser en particular un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo tal como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o toluenosulfonilo, es decir los compuestos de las fórmulas IX y XII pueden ser haluros o sulfonatos orgánicos, por ejemplo. Como se ha mencionado, los compuestos de la fórmula XI también pueden estar presentes en otra forma tautomérica, por ejemplo la forma de los derivados respectivos de 7-hidroxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina en los que el átomo de hidrógeno móvil, que en la fórmula XI está unido al átomo de nitrógeno del anillo en la posición 6 del sistema de anillo de oxazolopirimidina, está unido al átomo de oxígeno unido al átomo de carbono del anillo en la posición 7. Siempre que se pueda aplicar, se aplica a todos los compuestos que aparecen en la preparación de los compuestos de la fórmula I que se pueden presentar en cualquier otra forma tautomérica distinta de la representada en sus fórmulas. En las reacciones de este procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula II, como en todas las demás reacciones llevadas a cabo en la preparación de los compuestos de la fórmula I, se pueden emplear también los compuestos de partida y/o los productos obtenidos en la forma de una sal. Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas IV se pueden emplear en forma de una sal de adición de ácido tal como el hidrocioruro.

La reacción de los compuestos de las fórmulas IV y V se puede realizar 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 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 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, etildisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidrogenocarbonato de sodio. 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 un alcóxido tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio o *terc*-butóxido de potasio.

La reacción de los compuestos de las fórmulas VIII y IX es una reacción de sustitución nucleófila en el átomo de carbono terminal del grupo alquilo que lleva el grupo L² y se puede realizar en condiciones convencionales para dichas reacciones que son bien conocidas para los expertos en la técnica. Generalmente la reacción se lleva a cabo 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 DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, incluyendo mezclas bifásicas con soluciones acuosas, a temperaturas de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 30 °C, dependiendo de los detalles del caso específico. Generalmente es favorable para mejorar la nucleofilicidad del compuesto de la fórmula VIII y/o la unión de un ácido que se libera durante la reacción, añadir una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, *terc*-butóxido de potasio, amiduro de sodio o diisopropilamiduro de litio. Un compuesto de la fórmula VIII se puede tratar también con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula IX.

La ciclación del compuesto de la fórmula X para dar el compuesto de la fórmula XI se puede realizar favorablemente en presencia de un haluro de fósforo, tal como pentacloruro de fósforo u oxicluro 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.

La reacción de los compuestos de las fórmulas XI y XII es otra reacción de sustitución nucleófila en el átomo de carbono del grupo R¹ que lleva el grupo L³ y se puede realizar en condiciones convencionales para dichas reacciones que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Generalmente la reacción se lleva a cabo 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 DMF o NMP, 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 los detalles del caso específico. Generalmente es favorable para mejorar la nucleofilicidad del compuesto de la fórmula XI y/o la unión de un ácido que se libera durante la reacción, añadir una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, *terc*-butóxido de potasio, amiduro de sodio o diisopropilamiduro de litio. Un compuesto de la fórmula XI se puede tratar también con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula XII. Aparte de ser preparado por reacción con un compuesto de la fórmula XII, un compuesto de la fórmula XI también se puede convertir en un compuesto de la fórmula XIII por reacción con el alcohol respectivo de la fórmula R¹-OH, en la que R¹ se define como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor, en 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).

La oxidación del grupo Alk-S- en los compuestos de la fórmula XIII hasta el grupo sulfona en los compuestos de la fórmula II se puede realizar por medio de peróxido de hidrógeno o un perácido tal como ácido 3-cloroperbenzoico o ácido monoperoxisulfónico en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como diclorometano o cloroformo o un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, por ejemplo a aproximadamente 20 °C.

La secuencia de etapas en la preparación de los compuestos de la fórmula X también se puede cambiar y en primer lugar se hace reaccionar un éster de ácido aminomalónico de la fórmula IV tal como el éster dietílico con tiourea en presencia de un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio, y después se alquila el átomo de azufre, por ejemplo se metila con yodometano, y el producto obtenido se acila con un compuesto de la fórmula V (véase M. H. Holschbach et al., Eur. J. Med. Chem. 41 (2006), 7-15).

Otros compuestos de la fórmula I se pueden obtener a partir de compuestos adecuados preparados de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente por funcionalización o modificación de los grupos funcionales contenidos, de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo por esterificación, amidación, hidrólisis, eterificación, alquilación, acilación, sulfonilación, reducción, oxidación, conversión en sales, y otros. Por ejemplo, un grupo hidroxilo, que se puede liberar a partir de un grupo éter por escisión del éter, por ejemplo por medio de tribromuro de boro, o a partir de un grupo hidroxilo protegido por desprotección, se puede esterificar para dar un éster de ácido carboxílico o un éster de ácido sulfónico, o se puede eterificar. Las eterificaciones de los grupos hidroxilo se pueden realizar favorablemente por alquilación con el compuesto de halógeno respectivo, por ejemplo un bromuro o un yoduro, en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio 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 citada anteriormente. Un grupo hidroxilo se puede transformar en un haluro por tratamiento con un agente de halogenación. Un átomo de halógeno se puede reemplazar con una variedad de grupos en una reacción de sustitución que puede ser también una reacción catalizada por metales de transición. Un grupo nitro se puede reducir a un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Un grupo amino se puede modificar 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 sulfonilación, 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 se puede obtener a partir del ácido carboxílico por tratamiento con un agente de acoplamiento tal como N,N'-carbonildiimidazol (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]-dimetilamonio (TBTU). Un grupo éster carboxílico se puede hidrolizar en condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico se puede activar o se puede convertir en un derivado reactivo como se ha mencionado anteriormente y se puede hacer reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o una amida. Una amida primaria se puede deshidratar para dar un nitrilo. Un átomo de azufre, por ejemplo en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico, se puede oxidar 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 se puede reducir a un alcohol, por ejemplo por medio de un hidruro complejo tal como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio o borohidruro de sodio.

Todas las reacciones usadas en las síntesis descritas anteriormente de los compuestos de la fórmula I son bien conocidas *per se* por los expertos en la técnica y se pueden realizar en condiciones convencionales según procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York, o análogamente a los mismos. Si se desea, los compuestos obtenidos de la fórmula I, así como cualquier compuesto intermedio, se pueden purificar mediante procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo por recristalización o cromatografía. Como ya se ha mencionado, todos los compuestos de partida y los intermedios empleados en las síntesis descritas anteriormente que contienen un grupo ácido o básico, se pueden emplear también en forma de sales, y todos los intermedios y compuestos diana finales se pueden obtener también 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 de nuevo en una etapa 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 alquiloxicarbonilo, por ejemplo un grupo *tert*-butiloxicarbonilo (= Boc) que se puede eliminar por tratamiento con ácido trifluoroacético (= TFA), un grupo benciloxicarbonilo que se puede eliminar por hidrogenación catalítica o un grupo fluoren-9-ilmetoxicarbonilo que se puede eliminar por tratamiento con piperidina, y grupos protectores de grupos ácido carboxílico que se pueden proteger como grupos éster, tales como los ésteres *tert*-butílicos que se pueden desproteger por tratamiento con ácido trifluoroacético, o los ésteres bencilícos que se pueden desproteger por hidrogenación catalítica. Como un ejemplo de un grupo precursor, se puede mencionar el grupo nitro, que se puede convertir 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, son conocidos por los expertos.

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

VIII, IX, X, XI, XII y XIII, en las que A, R¹, R², R³, R', L¹, L² y L³ se definen como anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o en una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales, y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como intermedios. La invención incluye también todas las formas tautoméricas de los intermedios y compuestos de partida. Todas las explicaciones y realizaciones especificadas anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican también de forma correspondiente a los intermedios y compuestos de partida. Un objeto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de partida y los intermedios específicos descritos en la presente memoria. Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son un objeto de la invención tanto en la forma de 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, se pueden administrar a los animales, en particular a los mamíferos incluyendo los seres humanos, como agentes farmacéuticos por sí mismos, en mezclas uno con otro, o en forma de composiciones farmacéuticas. La administración se puede realizar 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 subcutánea, intramuscular o intravenosa, o para perfusión, en particular soluciones acuosas. Los compuestos de la fórmula I también se pueden usar en modos de liberación local de fármacos, 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 a tratar y de su gravedad.

La cantidad de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables, presente 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 de sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables. La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de un modo conocido *per se*. Para este fin, uno o más compuestos de fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables, junto con una o más sustancias excipientes farmacéuticas sólidas o líquidas o vehículos 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 adecuada de administración y dosificación que se puede usar entonces en medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipientes y aditivos se pueden usar 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 fisiológica de cloruro de sodio, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes bencílicos o 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 la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, también se pueden liofilizar, y los liofilizados obtenidos se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables.

La dosis de un compuesto de la fórmula I y/o de una de sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables, a ser administrada depende del caso específico y, como es habitual, tiene que ser adaptada 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 de la gravedad del trastorno a tratar, del sexo, edad, peso y 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 si es 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 con el fin de obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar en una dosis única o, en particular, cuando se administran cantidades más grandes, se puede dividir en varias dosis, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también se puede llevar a cabo en forma continua, por ejemplo, por inyección o perfusión continua. Dependiendo del comportamiento individual de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

5 Cuando los compuestos dados como ejemplo que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) preparativa sobre un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente era una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético (TFA), se obtuvieron dichos compuestos 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 dados como ejemplo y en sus fórmulas estructurales, no se especifica el contenido de dicho ácido trifluoroacético.

10 Los compuestos preparados se caracterizaron en general, 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 por MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (NMR). En la caracterización por NMR, 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; br = ancho) de las señales. En la caracterización por 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 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.

20 Método LC1

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μ m; caudal: 1,3 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,08 %; eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente: de 3 % de A + 97 % de B a 60 % de A + 40 % de B en 3,5 min, después de 60 % de A + 40 % de B a 98 % de A + 2 % de B en 0,5 min, después 98 % de A + 2 % de B durante 1 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC2

30 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μ m; caudal: 1,7 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; eluyente B: agua + TFA al 0,05 %; gradiente: 5 % de A + 95 % de B durante 0,3 min, después de 5 % de A + 95 % de B a 95 % de A + 5 % de B en 3,2 min, después 95 % de A + 5 % de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC3

35 Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μ m; caudal: 1,3 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; eluyente B: agua + TFA al 0,05 %; gradiente: de 5 % de A + 95 % de B a 95 % de A + 5 % de B en 2,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC4

40 Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μ m; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; eluyente B: agua + TFA al 0,05 %; gradiente: de 5 % de A + 95 % de B a 95 % de A + 5 % de B en 3,7 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC5

45 Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μ m; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; eluyente B: agua + TFA al 0,05 %; gradiente: de 2 % de A + 98 % de B a 95 % de A + 5 % de B en 5 min, después 95 % de A + 5 % de B durante 1,25 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC6

50 Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μ m; caudal: 1,3 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 2,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC7

55 Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μ m; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; eluyente B: agua + TFA al 0,05 %; gradiente: de 5 % de A + 95 % de B a 95 % de A + 5 % de B en 3,4 min, después 95 % de A + 5 % de B durante 1,0 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC8

60 Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μ m; caudal: 1,3 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; eluyente B: agua + TFA al 0,05 %; gradiente: un gradiente de 5 % de A + 95 % de B: de 5 % de A + 95 % de B en 0,5 min, después un gradiente: de 5 % de A + 95 % de B a 95 % de A + 5 % de B en 3 min, después 95 % de A + 5 % de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC9

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 2 % de A + 98 % de B a 60 % de A + 40 % de B en 3,5 min, después de 60 % de A + 40 % de B a 98 % de A + 2 % de B en 1 min; método de ionización MS: ESI+

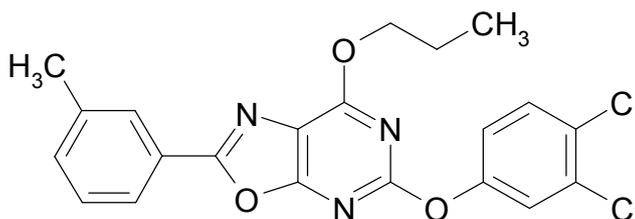
5 Método LC10

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μ m; caudal: 1,7 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; eluyente B: agua + TFA al 0,05 %; gradiente: 5 % de A + 95 % de B durante 0,2 min, después de 5 % de A + 95 % de B a 95 % de A + 5 % de B en 2,2 min, después 95 % de A + 5 % de B durante 1,1 min; método de ionización MS: ESI+

10

Ejemplo 1

5-(3,4-Dicloro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina



15

(a) Éster dietílico del ácido 2-(3-metil-benzoilamino)malónico

Se disolvieron 41,1 g de hidrocloreto de éster dietílico del ácido aminomalónico en 200 ml de diclorometano y se añadieron 80,7 ml de trietilamina con enfriamiento en un baño de hielo. Se añadió lentamente gota a gota una solución de 30 g de cloruro de 3-metil-benzoilo en 200 ml de diclorometano. Después de 2 h a 0 °C, se añadieron gota a gota 100 ml de agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar 54 g del compuesto del título crudo.

20

(b) N-(4,6-Dihidroxi-2-mercapto-pirimidin-5-il)-3-metil-benzamida

Se añadieron 1,5 equivalentes de metóxido de sodio (al 30 % en metanol) a 7,79 g de tiourea en 150 ml de etanol absoluto. Se añadió gota a gota una solución de 30 g de éster dietílico del ácido 2-(3-metil-benzoilamino)malónico en 100 ml de etanol absoluto y se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 h. Después, se enfrió la mezcla a 0 °C durante 30 min y se separó el precipitado por filtración con succión, se lavó y se secó. Se obtuvieron 28,6 g del compuesto del título crudo.

25

30

(c) N-(4,6-Dihidroxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-3-metil-benzamida

Se enfriaron a 0 °C, 28,6 g de N-(4,6-dihidroxi-2-mercapto-pirimidin-5-il)-3-metil-benzamida en 280 ml de agua. Con enfriamiento, se añadieron 10,3 g de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min. Después, se añadió una solución de 6,4 ml de yodometano en 108 ml de N-metilpirrolidin-2-ona. Una vez que se completó la reacción (6 h), se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico 6 N y se separó el precipitado por filtración y se secó. Se obtuvieron 21,3 g del compuesto del título.

35

(d) 5-Metilsulfanil-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol

Se calentaron a 70 °C durante 3 h, 21 g de N-(4,6-dihidroxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-3-metil-benzamida en 100 ml de oxiclورو de fósforo. Después de enfriamiento, se vertió la mezcla en 500 ml de éter dietílico. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con éter dietílico. Se obtuvieron 7,6 g del compuesto del título.

40

LC/MS (método LC3): T.r. = 1,62 min; m/z = 274,10 [M+H]⁺

(e) 5-Metilsulfanil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se disolvieron 7,1 g de 5-metilsulfanil-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol en 50 ml de dimetilformamida y se añadieron 14,4 g de carbonato de potasio y después 3,2 g de 1-bromo-propano. Se agitó la suspensión a 60 °C durante 5 h y luego, después de enfriamiento, se vertió en 150 ml de agua. Se separó el precipitado por filtración con succión. La mezcla obtenida de regioisómeros se separó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo). Además de 2,3 g de 5-metilsulfanil-6-propil-2-(3-metil-fenil)-6H-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona (LC/MS (método LC1): T.r. = 2,16 min; m/z = 316,14 [M+H]⁺), se obtuvieron 3,4 g del compuesto del título.

50

LC/MS (método LC3): T.r. = 2,54 min; m/z = 316,14 [M+H]⁺

(f) 5-Metanosulfonil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se disolvieron 3,9 g de 5-metilsulfanil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 100 ml de diclorometano, se añadieron 6,4 g de ácido 3-cloroperbenzoico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con diclorometano. Los filtrados reunidos se lavaron dos veces con 100 ml cada vez de una solución acuosa 0,1 N de hidróxido de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se obtuvieron 4,1 g del compuesto del título.

55

LC/MS (método LC3): T.r. = 1,96 min; m/z = 348,07 [M+H]⁺

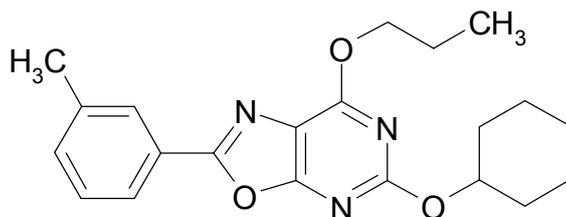
(g) 5-(3,4-Dicloro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadieron 103 mg de carbonato de cesio y 100 mg de 5-metanosulfonil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina a una solución de 49 mg de 3,4-diclorofenol en 3 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Después de filtración, se separó el disolvente por destilación a vacío, y se aisló el producto mediante HPLC preparativa para obtener 54 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC3): T.r. = 2,76 min; m/z = 430,06 [M+H]⁺

Ejemplo 2

5-Ciclohexiloxi-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

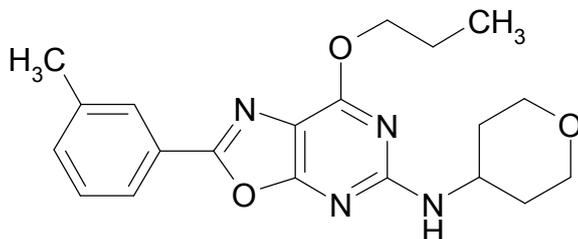


Se añadieron 113 mg de carbonato de cesio y 100 mg de 5-metanosulfonil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina a una solución de 29 mg de ciclohexanol en 3 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Después de filtración, se separó el disolvente por destilación a vacío, y se aisló el producto mediante HPLC preparativa para obtener 10 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC3): T.r. = 2,75 min; m/z = 368,20 [M+H]⁺

Ejemplo 3

(7-Propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-(tetrahidro-pirán-4-il)-amina

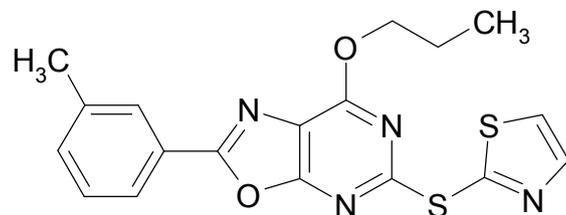


Se calentó durante 8 h a 50 °C, una mezcla de 100 mg de 5-metanosulfonil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina, 40 mg de hidrocloreuro de 4-aminotetrahidropirano y 39 µl de trietilamina en 3 ml de DMF. Después de filtración, se separó el disolvente por destilación a vacío, y se aisló el producto mediante HPLC preparativa para obtener 22 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): T.r. = 2,75 min; m/z = 369,27 [M+H]⁺

Ejemplo 4

7-Propoxi-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

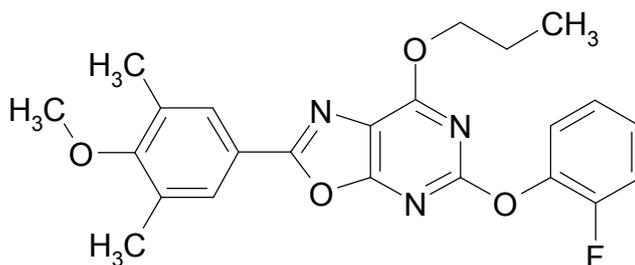


Se añadieron 113 mg de carbonato de cesio y 100 mg de 5-metanosulfonil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina a una solución de 34 mg de 2-mercaptotiazol en 3 ml de DMF. Se calentó la mezcla a 100 °C en un reactor de microondas durante 15 min. Después de enfriamiento y filtración, se separó el disolvente por destilación a vacío, y se aisló el producto mediante HPLC preparativa para obtener 14 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC3): T.r. = 2,44 min; m/z = 385,09 [M+H]⁺

Ejemplo 5

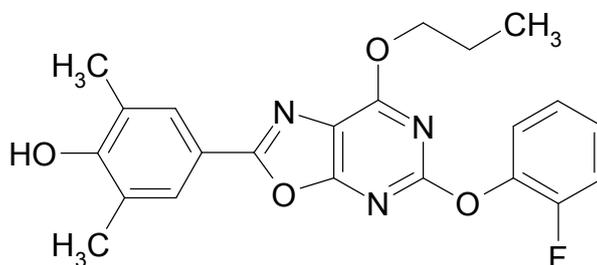
5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina



5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando cloruro de 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoilo en la etapa (a) y 2-fluorofenol en la etapa (g).
LC/MS (método LC5): T.r. = 4,72 min; m/z = 424,25 [M+H]⁺

Ejemplo 6

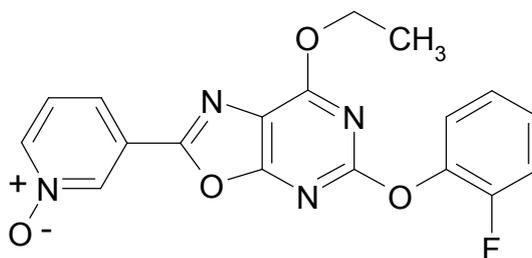
10 5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina



15 Se añadió lentamente 1,0 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a una solución enfriada con hielo de 145 mg de 5-(2-(2-fluoro-fenoxi)-2-(4-(3,5-dimetil-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 8 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla durante 2 h mientras se mantenía el enfriamiento con hielo, y 1 h más a temperatura ambiente. Después se añadió cuidadosamente una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Por extracción con diclorometano, secado sobre sulfato de sodio, filtración y separación del disolvente a vacío se obtuvieron 126 mg del compuesto del título.
LC/MS (método LC2): T.r. = 3,91 min; m/z = 410,02 [M+H]⁺

Ejemplo 7

20 7-Etoxi-5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-3-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina



25 (a) 7-Etoxi-5-metilsulfanil-2-piridin-3-il-oxazolo[5,4-d]pirimidina
Se preparó 7-etoxi-5-metilsulfanil-2-piridin-3-il-oxazolo[5,4-d]pirimidina según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando cloruro de nicotinoilo en la etapa (a) y bromoetano en la etapa (e).

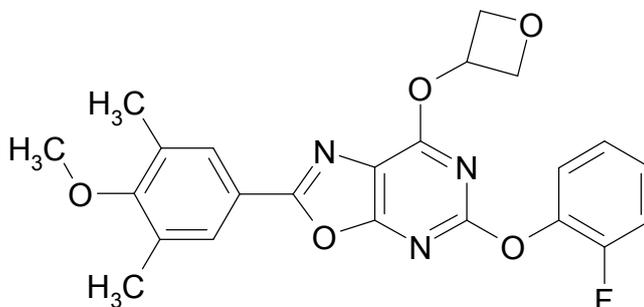
30 (b) 7-Etoxi-5-metanosulfonil-2-(1-oxi-piridin-3-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina
Se añadieron 21 µl de una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno a una solución de 20 mg de 7-etoxi-5-metilsulfanil-2-piridin-3-il-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 1 ml de ácido acético. Se calentó la solución a 80 °C durante 1 h. Después de la adición de otros 21 µl de una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno y calentamiento a reflujo durante otras dos horas la reacción fue completa. Después de enfriamiento, se añadieron 5 ml de tolueno y se separaron los disolventes a vacío. El producto crudo se utilizó en la etapa (c) sin otra purificación.

35 (c) 7-Etoxi-5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-3-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina
Se añadieron 21 mg de carbonato de potasio y 23 mg de 7-etoxi-5-metanosulfonil-2-(1-oxi-piridin-3-il)-oxazolo[5,4-d]pirimidina a una solución de 9 mg de 2-fluorofenol en 2 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente

durante 18 h. Después de filtración, se separó el disolvente por destilación a vacío, y se aisló el producto mediante HPLC preparativa para obtener 6 mg del compuesto del título.
LC/MS (método LC10): T.r. = 2,07 min; m/z = 369,09 [M+H]⁺

5 Ejemplo 8

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-7-(oxetan-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina



10 (a) 2-(4-Metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metilsulfanil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol

Se preparó 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metilsulfanil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapas (a) a (d), utilizando cloruro de 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoilo en la etapa (a).

15 (b) 2-(4-Metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metilsulfanil-7-(oxetan-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se agitó durante 15 min a 0 °C, una solución de 793 mg de trifetilfosfina y 527 mg de azodicarboxilato de dietilo en 50 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron después 800 mg de 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metilsulfanil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol, 224 mg de oxetan-3-ol y 770 µl de trietilamina. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron después otros 120 mg de oxetan-3-ol, 793 mg de trifetilfosfina y 527 mg de azodicarboxilato de dietilo y se agitó la mezcla durante 18 h. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con tetrahidrofurano. Se separó el disolvente a vacío y se aisló el compuesto del título por cromatografía en gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo) como un sólido blanco. Rendimiento: 580 mg.

25 (c) 5-Metanosulfonil-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-7-(oxetan-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadieron 1,1 g de ácido 3-cloroperbenzoico a una solución de 580 mg de 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metilsulfanil-7-(oxetan-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 30 ml de diclorometano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después se extrajo la solución dos veces con 30 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. Las capas acuosas reunidas se extrajeron dos veces con 30 ml de diclorometano. Después las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se separó el disolvente a vacío para dar 547 mg del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

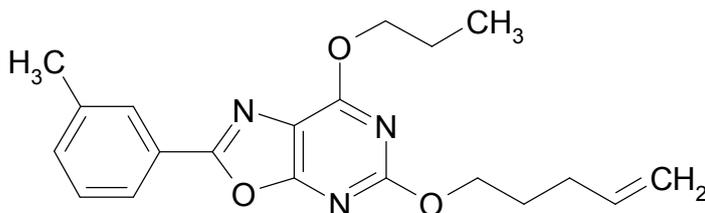
30 (d) 5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-7-(oxetan-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se añadieron 410 mg de carbonato de potasio y 547 mg de 5-metanosulfonil-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-7-(oxetan-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina a una solución de 49 mg de 2-fluorofenol en 8 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Después de filtración, se separó el disolvente por destilación a vacío, y se aisló el producto por cromatografía en gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo) para obtener 275 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC2): T.r. = 3,87 min; m/z = 438,03 [M+H]⁺

Ejemplo 9

40 5-Pent-4-eniloxi-7-propoxi-2-(3-metilfenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina



Se añadieron 50 mg de 1,2-dibromoetano a una suspensión de 500 mg de bromuro de tetrahidrofurfurilo y 73 mg de virutas de magnesio en 10 ml de THF. Se agitó la mezcla durante 5 h y después se dividió en varias porciones. Se añadieron 1,5 ml de la solución en THF a una solución de 130 mg de 5-metanosulfonil-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina y 16 mg de cloruro de litio en 7 ml de THF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente

durante 16 h. Después de separación del disolvente por destilación a vacío, se aisló el producto por cromatografía en gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo) para obtener 78 mg del compuesto del título.
LC/MS (método LC1): T.r. = 5,50 min; m/z = 354,25 [M+H]⁺

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

Tabla 1. Ejemplos de compuestos de la fórmula I

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	T.r. [min]
10	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iloxi)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	445,36 (1)	4,93
11	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-ciclopropilmetoxi-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	430,35	5,04
12	5-(3,4-difluoro-fenilsulfanil)-7-etoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	400,33	5,42
13	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-ciclopropilmetoxi-5-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda6-tiofen-3-ilsulfanil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	470,12	5,01
14	5-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda6-tiofen-3-ilsulfanil)-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	424,17	4,99
15	2-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	434,11	5,53
16	7-ciclopropilmetoxi-5-pent-4-eniloxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	366,3	5,44
17	3-(7-etoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida	LC2	455,04	3,8
18	2-(3-fluoro-fenil)-5-(6-metil-piridazin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	382,1	2,97
19	5-(6-metil-piridazin-3-iloxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	378,11	3,09
20	3-(7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi)-bencenosulfonamida	LC2	441,08	3,55
21	3-[2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi]-bencenosulfonamida	LC2	465,04	3,34
22	3-(7-etoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi)-bencenosulfonamida	LC2	427,06	3,4
23	3-[2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi]-bencenosulfonamida	LC2	445,1	3,42
24	5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iloxi)-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	384,19	3,62
25	5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iloxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	380,13	3,74
26	5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iloxi)-7-etoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	366,09	3,69
27	5-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda6-tiofen-3-ilsulfanil)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	420,17	3,78
28	7-ciclopropilmetoxi-5-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda6-tiofen-3-ilsulfanil)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	432,16	3,75
29	7-ciclopropilmetoxi-5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	392,05	4,17
30	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-etoxi-5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	403,99	3,98

ES 2 448 645 T3

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	T.r. [min]
31	5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	384,04	4,08
32	7-ciclopropilmetoxi-5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(3-fluoro-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	396,05	4,05
33	2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-fenoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	380,11	4,17
34	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-ciclopropilmetoxi-5-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	450,11	3,96
35	7-ciclopropilmetoxi-5-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-2-(3-fluoro-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	416,18	3,86
36	7-ciclopropilmetoxi-5-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	412,2	4
37	5-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-7-etoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	386,17	3,86
38	5-(oxetan-3-iloxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	342,1	3,74
39	7-ciclopropilmetoxi-5-(oxetan-3-iloxi)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	354,12	3,72
40	5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(3-metoxi-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	396,12	4,08
41	2-(3-metoxi-fenil)-7-propoxi-5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	379,12	3,14
42	3-[5-(2-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenol	LC2	382,07	3,64
43	3-[7-propoxi-5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenol	LC2	365,11	2,74
44	2-(3,4-dicloro-fenil)-7-propoxi-5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	417,05	3,7
45	2-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	454,09	4,36
46	7-etoxi-5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	410,07	4,15
47	4-[7-etoxi-5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenol	LC2	396,05	3,73
48	5-((1S,2S)-2-fluoro-ciclohexiloxi)-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	390,09	4,15
49	2-[3,5-dimetil-4-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-5-(2-fluoro-fenoxi)-7-(oxetan-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC2	480,08	3,63
50	5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	394,23	2,58
51	5-fenoxi-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	362,2	2,47
52	5-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	480,14	2,76
53	5-(2,4-dimetil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	390,22	2,67
54	5-(3-fluoro-4-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	394,12	2,57
55	5-(4-metil-tiazol-2-ilsulfanil)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	399,09	2,52

ES 2 448 645 T3

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	T.r. [min]
56	2-metil-6-(7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi)-2H-piridazin-3-ona	LC3	435,16 (1)	1,91
57	[2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]- (tetrahidro-piran-4-il)-amina	LC3	407,17	2,14
58	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(4-metil-tiazol-2-ilsulfanil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	436,98	2,44
59	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	423,07	2,35
60	5-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	430,13	2,44
61	2-(3-fluoro-fenil)-5-fenoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	366,17	2,36
62	5-ciclohexiloxi-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	372,15	2,65
63	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	464,21	2,54
64	[2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]- (4,4-difluoro-ciclohexil)-amina	LC3	441,28	2,45
65	morfolin-4-il-(7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)-amina	LC3	370,18	1,83
66	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(5-cloro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	448,06	2,67
67	5-(5-cloro-2-metil-fenoxi)-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	414,1	2,64
68	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-5-(3-trifluorometilsulfanil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	500,07	2,71
69	2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-5-(3-trifluorometilsulfanil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	466,09	2,68
70	5-(4-metil-ciclohexiloxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	382,18	2,88
71	7-propoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	370,18	2,22
72	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(5-fluoro-piridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	460,11 (1)	2,17
73	7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-5-p-toliloxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC4	376,27	3,32
74	5-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC4	414,23	3,42
75	5-(2-fluoro-4-metoxi-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC4	410,28	3,17
76	7-propoxi-5-(piridin-2-iloxi)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC4	363,23	2,68
77	7-propoxi-5-(piridin-3-iloxi)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC4	363,24	2,23
78	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-fenoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC4	400,07	3,1
79	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC4	432,12	3,22
80	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-ciclohexiloxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC4	406,15	3,47

ES 2 448 645 T3

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	T.r. [min]
81	5-(3-fluoro-4-metil-fenoxi)-2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	398,14	4,69
82	2-(3-fluoro-fenil)-7-propoxi-5-(4-trifluorometilsulfanil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	466,17	2,72
83	5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-iloxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	432,26	4,84
84	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	470,21	4,8
85	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(4-metil-ciclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	420,24	5,09
86	5-(2,6-dicloro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	430,11	4,89
87	3-(7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi)-benzocitrilo	LC5	387,16	4,45
88	5-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	410,18	4,95
89	5-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	410,18	4,97
90	5-(2-cloro-4-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	410,18	4,82
91	5-(2-cloro-6-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	410,17	4,84
92	3-metoxi-4-(7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi)-benzocitrilo	LC5	417,17	4,4
93	5-(3-etoxi-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	406,17	4,82
94	5-(2,5-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	398,11	4,6
95	5-(2,4-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	398,12	4,59
96	5-(2- <i>terc</i> -butil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	418,22	5,14
97	5-(2,6-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	398,15	4,65
98	7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-5-(3-metil-fenil)oxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	376,16	4,75
99	5-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	410,14	4,6
100	5-(2-cloro-3,5-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	432,13	4,85
101	5-(2-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	414,15	4,79
102	7-ciclopropilmetoxi-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iloxi)-2-(3-fluoro-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	396,07	3,97
103	5-(2-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	380,11	4,57
104	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-ciclopropilmetoxi-5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	430,04	4,45

ES 2 448 645 T3

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	T.r. [min]
105	2-(3,4-dicloro-fenil)-5-fenoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	416,11	4,94
106	7-ciclopropilmetoxi-2-(3,4-dicloro-fenil)-5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	429,1	3,97
107	5-(2-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-2-piridin-3-il-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	367,12	3,7
108	7-ciclopropilmetoxi-2-(3,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	447,06	4,6
109	5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(1-oxi-piridin-3-il)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	383,15	3,2
110	7-ciclopropilmetoxi-2-(3,4-dicloro-fenil)-5-fenoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC5	428,13	4,85
111	5-(2-fluoro-4-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC6	394,21	3,01
112	7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-5-(4-trifluorometilsulfanil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC6	462,19	3,18
113	[2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-(4-metil-ciclohexil)-amina	LC6	419,36	3,24
114	6-[2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi]-2-metil-2H-piridazin-3-ona	LC7	432,1 (2)	2,29
115	5-(5-cloro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	410,08	3,64
116	7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-5-(3-trifluorometilsulfanil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	462,04	3,71
117	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	408,14	2,96
118	5-(3-metoxi-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	392,12	3,33
119	5-(2,4-dicloro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	430,03	3,67
120	5-(2,5-dicloro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	430,03	3,65
121	5-(3-cloro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	396,08	3,55
122	5-(4-etil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	390,13	3,62
123	7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-5-(2,3,5-trimetil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	404,15	3,7
124	5-(2-isopropil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	404,15	3,68
125	5-(3- <i>terc</i> -butil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	418,16	3,79
126	7-propoxi-5-(2-propil-fenoxi)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	404,15	3,7
127	5-(3,5-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	398,09	3,46
128	2-(7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi)-benzonitrilo	LC8	387,15	3,12
129	5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	448,12	3,52

ES 2 448 645 T3

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	T.r. [min]
130	5-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	394,15	3,47
131	dimetil-[3-(7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-amina	LC8	405,19	2,87
132	5-(2,6-dimetil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	390,18	3,54
133	5-(2,5-dimetil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	390,18	3,54
134	2-fluoro-4-(7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-iloxi)-benzotrilo	LC8	405,14	3,24
135	5-(2-metoxi-4-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	406,18	3,36
136	5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	422,18	3,12
137	5-(2-cloro-5-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	410,09	3,57
138	5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	414,06	3,62
139	5-(2-metilsulfanil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	408,09	3,38
140	5-(4-cloro-3-metil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	410,08	3,67
141	7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-5-(2-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	430,08	3,44
142	7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-5-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	404,15	3,7
143	5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	464,04	3,64
144	5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	448,07	3,61
145	5-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-7-propoxi-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	464,04	3,67
146	7-propoxi-5-(2-propoxi-fenoxi)-2-(3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	420,18	3,48
147	[2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-((1S,3S)-3-metil-ciclohexil)-amina	LC8	419,1	3,7
148	[2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-(4-metil-ciclohexil)-amina	LC8	419,1	3,71
149	[2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-ciclohexil-amina	LC8	405,08	3,53
150	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-fenilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	416,07	3,39
151	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(2,5-dimetil-furan-3-ilsulfanil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	434,06	3,47
152	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	407,99	2,82
153	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(5-fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	448,07	3,5

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	T.r. [min]
154	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-7-propoxi-5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	474,12	3,4
155	2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-(5-metil-piridin-2-ilsulfanil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC8	431,05	2,97
156	2-(3,4-dicloro-fenil)-5-fenilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC9	432,08	5,74
157	2-(3,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC9	448,11	5,49
158	7-ciclopropilmetoxi-2-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC9	446,07	5,28
159	7-ciclopropilmetoxi-2-(3,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC9	460,12	5,38
160	2-(3,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-piridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC9	435,18	5,13

(1) [M+CH₃CN+H]⁺(2) [M-H]⁺

Determinación de la actividad farmacológica

5

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

Para determinar la activación del receptor Edg-1 por los compuestos de la invención, se usó un ensayo de GTP- γ -S (guanosina 5'-[γ -tio]trifosfato) para la unión al receptor acoplado a la 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

15

El sistema de expresión Flp-InTM (Invitrogen, n° de cat. K6010-01) permite la generación de líneas de células de mamífero estables en las que el gen de interés ha sido 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 hospedante Flp-In produce la transcripción del gen de interés. Las células transfectadas de manera estable se vuelven resistentes a la higromicina.

20

Un día antes de la transfección, se sembraron 200 000 células Flp-In-CHO en medio F12 de Ham (Invitrogen, n° de 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° de 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° de cat. V6520-20) se adaptó al sistema de clonación Gateway[®] (Invitrogen) mediante 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° de 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.

30

Para la transfección de un pocillo, se mezclaron 1,08 μ g de pOG44 y 0,12 μ g de pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 con 100 μ l de medio F-12 de Ham sin suero que contiene 6 μ l 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° de cat. 658175) que contenía medio F-12 de Ham suplementado con 10 % de FCS pero sin antibiótico y se incubaron otras 24 h. 48 h después de la transfección, se reemplazó el medio por medio de selección (Ham F-12 suplementado con FCS al 10 % y 300 μ g/ml de higromicina B (Invitrogen, n° de 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 a 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

45

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

5 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 crioconservadas se pusieron en cultivo y se desarrollaron hasta la confluencia en matraces de cultivo de células T175 (Becton Dickinson, n° de cat. 35 5001). El cultivo de células se detuvo por lavado con solución salina tamponada con fosfato libre de calcio (PBS; Gibco, n° de cat. 14190), y las células se recogieron con una varilla de goma en PBS sin calcio y enfriado a 4 °C suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa (inhibidor de proteasa completo; Roche, n° de 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, se resuspendió el sedimento en un tampón hipotónico enfriado a 4 °C consistente en HEPES 5 mM (Sigma-Aldrich, n° de cat. H-0981), EDTA 1 mM (sal disódica; Merck, n° de 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 se diluyó después 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° de 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 proteínas de la preparación de membrana se determinó en una muestra por medio de un ensayo de proteínas comercial (Bio-Rad, DC Protein Assay, n° de cat. 500-0113, 500-0114, 500-0115).

(c) Ensayo de GTP- γ -S

30 La preparación de membrana con Edg-1 obtenida en (a) se empleó en un kit de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) disponible en el mercado para la unión a receptores acoplados a las 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 la cuantificación de la actividad *in vitro* del compuesto agonista de Edg-1. Se realizó el ensayo en 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 de sodio y posteriormente se diluyeron en hielo con tampón de ensayo (que consiste en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM (como anteriormente), ditiotreitól (DTT) 1 mM, ajustado a pH 7,4) hasta una concentración final de perlas de 30 mg/ml.

40 Los pocillos se cargaron con 10 μ l del tampón de ensayo especificado, 10 μ l de una solución de guanosina difosfato (GDP) 100 μ M, y 10 μ l de una solución del compuesto de ensayo en tampón de ensayo/dimetilsulfóxido dando como resultado una concentración final del compuesto de ensayo de 10 μ M. Para los controles altos, se añadieron 10 μ l de una solución de esfingosina-1-fosfato (S1P; Sigma, n° de cat. S-9666), dando como resultado una concentración final de S1P de 10 μ M, y para los controles bajos se añadieron 10 μ l 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 μ l 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 (a) (15 μ g de proteínas de membrana en 100 μ l de tampón de ensayo). Después de la incubación de las placas a temperatura ambiente durante 5 min, se añadieron 50 μ l de la suspensión especificada de perlas de centelleo (30 mg/ml). Después de un periodo de incubación adicional de 45 min a temperatura ambiente, se centrifugaron las placas 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 medidas se realizaron por triplicado. La activación del receptor por el compuesto de ensayo se expresa en porcentaje del control alto respectivo (S1P 10 μ M; considerado activación del 100 %). En la Tabla 2 se indican las 55 activaciones observadas con los compuestos tomados como ejemplo a 10 μ M.

Tabla 2. Activación del receptor Edg-1 por los compuestos tomados como ejemplo a una concentración 10 μ M en porcentaje de la activación por S1P 10 μ M

Ejemplo	% de Activación	Ejemplo	% de Activación
1	62	81	89
2	90	82	107
3	74	83	63
4	93	84	60
5	111	85	67
6	105	86	98

ES 2 448 645 T3

Ejemplo	% de Activación
7	116
8	124
9	87
10	107
11	105
12	84
13	104
14	72
15	95
16	83
17	55
18	42
19	62
20	83
21	81
22	100
23	47
24	99
25	110
26	101
27	93
28	69
29	109
30	134
31	80
32	61
33	124
34	99
35	72
36	78
37	86
38	70
39	47
40	120
41	102
42	130
43	98
44	94
45	74
46	102
47	119
48	105
49	123
50	107
51	110
52	51
53	73
54	105
55	81
56	97
57	80
58	102
59	103
60	80
61	74
62	111
63	80
64	109
65	105
66	106

Ejemplo	% de Activación
87	93
88	86
89	96
90	67
91	105
92	51
93	60
94	122
95	107
96	67
97	124
98	107
99	91
100	108
101	104
102	130
103	109
104	117
105	88
106	117
107	129
108	98
109	108
110	80
111	88
112	46
113	52
114	96
115	96
116	70
117	63
118	98
119	116
120	86
121	113
122	65
123	65
124	112
125	61
126	121
127	110
128	105
129	85
130	107
131	51
132	129
133	92
134	104
135	1
136	91
137	89
138	97
139	120
140	60
141	103
142	50
143	52
144	76
145	82
146	126

ES 2 448 645 T3

Ejemplo	% de Activación
67	84
68	41
69	41
70	77
71	102
72	95
73	80
74	69
75	72
76	81
77	111
78	70
79	64
80	46

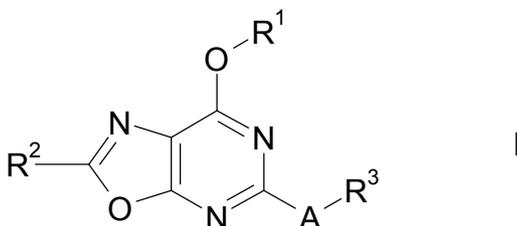
Ejemplo	% de Activación
147	63
148	58
149	70
150	92
151	66
152	46
153	108
154	87
155	62
156	40
157	92
158	69
159	55
160	75

Es evidente a partir de los datos de medida que los compuestos son altamente adecuados para la cicatrización de las heridas y en particular para el tratamiento de los trastornos de la cicatrización de las heridas de pacientes con diabetes.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



I

en la que

A se elige entre NH, O y S;

R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_tH_{2t-} y Het-C_tH_{2t-}, donde t se elige entre 0, 1, 2 y 3;

R² se elige entre fenilo y un residuo de un heterociclo monocíclico aromático, de 5 miembros a 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo idénticos 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 fenilo y el residuo del heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² idénticos o diferentes;

R³ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} y Het-C_vH_{2v-}, donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R³ es un residuo de un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo idénticos 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 (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³¹ idénticos o diferentes, con la condición de que R³ no puede ser alquilo (C₁-C₆) si A es S;

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

R²² se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_{m-}, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, R²³ y R²³-O-;

R²³ es un residuo de un anillo monocíclico o bicíclico saturado de 3 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo idénticos 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 (C₁-C₄) y uno de los átomos de azufre del anillo pueden llevar uno o dos grupos oxo, y donde el residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²⁴ idénticos o diferentes;

R²⁴ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y oxo;

R³¹ se elige entre 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 es un residuo de un heterociclo monocíclico saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S y que está unido por medio de un átomo de carbono del anillo, donde el residuo del heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

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

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

donde todos los grupos alquilo, C_tH_{2t} , C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , C_wH_{2w} , alqueniilo y alquinilo, independientemente uno de otro e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

5 2. Compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo según la reivindicación 1, donde R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} y Het- C_tH_{2t-} , donde t se elige entre 0, 1 y 2.

10 3. Compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo según una o más de las reivindicaciones 1 y 2, donde R^2 se elige entre fenilo y piridinilo, donde el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y donde el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes.

15 4. Compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^3 se elige entre cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un residuo de un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo idénticos 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 residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} idénticos o diferentes.

20 5. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

30 R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} y Het- C_tH_{2t-} , donde t se elige entre 0, 1 y 2;
 R^2 se elige entre fenilo y piridinilo, donde el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y donde el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes;

35 R^3 se elige entre cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un residuo de un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo idénticos 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 residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} idénticos o diferentes;

40 6. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

A se elige entre NH, O y S;

50 R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} y Het- C_tH_{2t-} , donde t se elige entre 0, 1 y 2;

R^2 se elige entre fenilo y piridinilo, donde el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y donde el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes;

55 R^3 se elige entre cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un residuo de un anillo monocíclico saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo idénticos 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 residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} idénticos o diferentes;

R^{22} se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, amino, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, R^{23} y R^{23} -O-;

65 R^{23} es un residuo de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 6 miembros, que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo idénticos 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 (C₁-C₄) y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y donde el residuo del anillo está opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²⁴ idénticos o diferentes;

5 R²⁴ se elige entre flúor, alquilo (C₁-C₄) e hidroxilo;

R³¹ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, alquil (C₁-C₄)-carbonil-amino, alquil (C₁-C₄)-sulfonil-amino, ciano, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonilo y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo;

10 Het es un residuo de un heterociclo monocíclico saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S y que está unido por medio de un átomo de carbono del anillo, donde el residuo de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

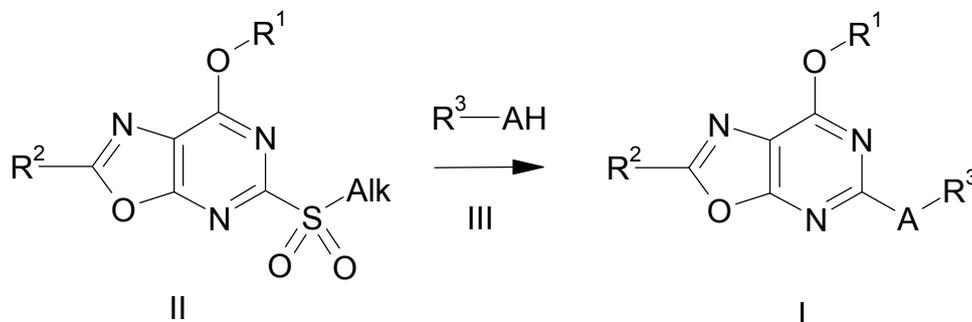
15 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes uno de otro;

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

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

25 7. Compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A es O.

30 8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III,



35 donde los grupos A, R¹, R² y R³ en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y el grupo Alk es alquilo (C₁-C₄).

40 9. Composición farmacéutica, que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 10. Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo, para uso como un producto farmacéutico.

50 11. Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo, para el tratamiento de trastornos de cicatrización de las heridas.

12. Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo para la cicatrización de las heridas.

13. Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo para la cicatrización de las heridas en diabéticos.
- 5 14. Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o una sal de este tipo, para el tratamiento del síndrome del pie diabético.