

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 705**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11700136 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2523959**

54 Título: **Derivados de ácido carboxílico heterocíclicos con un anillo de oxazolopirimidina 2,5,7-sustituida**

30 Prioridad:

**13.01.2010 EP 10305037**

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

**20.03.2014**

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 2 449 705 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido carboxílico heterocíclicos con un anillo de oxazolopirimidina 2,5,7-sustituída.

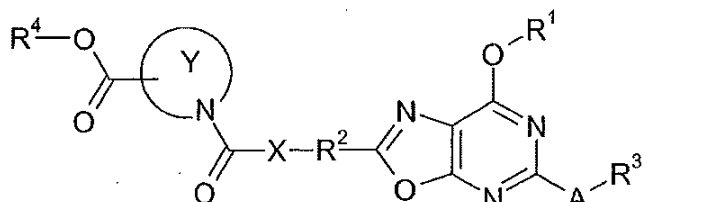
5 La presente invención se refiere a derivados de ácido carboxílico heterocíclicos que comprenden un anillo de oxazolopirimidina 2,5,7-sustituída, y a sus sales fisiológicamente aceptables.

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 provocar una desensibilización de la vía de señalización de EDG-1 activando el receptor EDG-1 (también denominado superagonismo), que entonces es equivalente a un antagonismo funcional de la vía de señalización de EDG-1. Desde el punto de vista sistémico significa que, en especial en los linfocitos, la vía de señalización de EDG-1 se suprime permanentemente, como resultado de lo cual estas células ya no siguen quimiotácticamente el gradiente de S1P entre la sangre y el fluido linfático. Esto significa que los linfocitos afectados ya no pueden abandonar el tejido linfático secundario (mayor alojamiento), y el número de linfocitos que circulan libremente en el plasma se reduce mucho. Esta deficiencia de linfocitos en el plasma (linfopenia) produce una inmunosupresión que es obligatoria 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 específicamente adecuados para la curación de heridas y, en particular, para el tratamiento de trastornos de curación de heridas en pacientes con diabetes. Además, resultó deseable proporcionar compuestos que fuesen adecuados para el tratamiento del síndrome del pie diabético (DFS).

25 Además, resulta deseable lograr una activación reproducible de la vía de señalización del receptor EDG-1 que permita, con ello, en términos farmacológicos, una activación persistente de la vía de señalización de EDG-1.

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

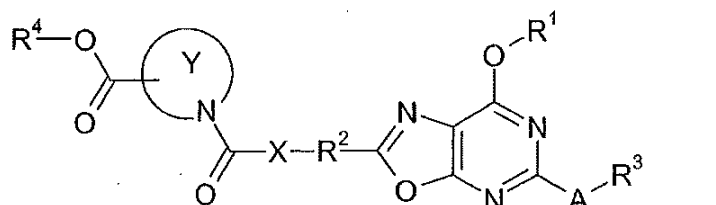


30 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X e Y se definen como se indica a continuación. Por tanto, el mecanismo de acción de los compuestos de fórmula I no se basa en la desensibilización de la vía de señalización de EDG-1 y, por tanto, se opone diametralmente al mecanismo de acción descrito en el documento WO 2009/154775. La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, a su uso, en particular como  
35 ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

40 Comparados con personas sanas, los pacientes con diabetes presentan un retraso en la curación de heridas y una mayor proporción de infecciones, en especial en el caso de hiperglucemia de larga duración, provocado por ejemplo por una mala regulación del azúcar sanguíneo. Las causas incluyen trastornos de la circulación, en especial en el área de los vasos pequeños, que conducen a un menor suministro de oxígeno y nutrientes al tejido. Además, se reduce la división celular y la velocidad de migración celular de los queratinocitos, los fibroblastos y las células endoteliales dérmicas. Además, se limita la actividad de diversas células defensivas (granulocitos) con menor fagocitosis (atrapamiento y destrucción de bacterias). La función de los anticuerpos (inmunoglobulinas) contra las bacterias también se limita en el caso de valores de azúcar sanguínea altos. Por consiguiente, las heridas y las  
45 infecciones en pacientes con diabetes deben tratarse de una manera particular.

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

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



- 5 en la que
- A se selecciona de NH, O y S;
- 10 X se selecciona de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquindiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor e hidroxilo, en la que el átomo de oxígeno del grupo alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está unido al grupo R<sup>2</sup>;
- 15 Y representa un heterociclo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno del anillo que se muestra en la fórmula I, comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en la que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo adicionales pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en la que el heterociclo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes;
- 20 R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>t</sub>H<sub>2t-</sub> y Het-C<sub>t</sub>H<sub>2t-</sub>, en la que t se selecciona de 0, 1, 2 y 3;
- 25 R<sup>2</sup> se selecciona de fenilo y un resto divalente de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en la que uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R<sup>21</sup>, y en la que el fenilo y el resto divalente de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>22</sup> iguales o diferentes;
- 30 R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>u</sub>H<sub>2u-</sub> y Het-C<sub>v</sub>H<sub>2v-</sub>, en la que u y v se seleccionan de 1 y 2, o R<sup>3</sup> representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en la que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en la que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>31</sup> iguales o diferentes, con la condición de que R<sup>31</sup> no pueda representar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cuando A representa S;
- 35 R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>z</sub>H<sub>2z-</sub>, en la que z se selecciona de 0, 1 y 2;
- 40 R<sup>21</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>w</sub>H<sub>2w-</sub> y oxi, en la que w se selecciona de 0, 1 y 2;
- 45 R<sup>22</sup> se selecciona de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m-</sub>, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo;
- 50 R<sup>31</sup> se selecciona de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m-</sub>, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino, nitro, ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminosulfonilo y (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-aminosulfonilo;
- 55 Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, en la que el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

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

en la que todos los grupos cicloalquilo y cicloalcandiilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

en la que todos los grupos alquilo, alcandiilo, C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>, C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>, C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>, alquenilo, alquendiilo, alquinilo y alquindiilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Todos los elementos estructurales, tales como grupos, sustituyentes, heteromiembros del anillo, números u otras características, por ejemplo grupos alquilo, grupos como R<sup>22</sup> o R<sup>31</sup>, números como m, u y v, que pueden aparecer varias veces en los compuestos de fórmula I, pueden tener independientemente entre sí cualquiera de los significados indicados y en cada caso pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, los grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Esto también se aplica 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 respectiva definición, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, ó 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3. Son ejemplos de alquilo metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo que incluye n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo que incluye n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Pueden estar presentes dobles enlaces y triples enlaces en grupos alquenilo y grupos alquinilo 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. Algunos ejemplos de alquenilo y alquinilo son etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo. 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 adecuado para el propósito deseado, tal como su uso en forma de una sustancia farmacológica. La premisa de que un grupo específico y un compuesto de fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados para el propósito deseado, tal como su uso como una sustancia farmacológica, se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de fórmula I.

En la medida en que sea aplicable, las anteriores explicaciones con respecto a los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo se aplican en la misma medida a los grupos alquilo divalentes, tales como los grupos alcandiilo, C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>, C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub> y C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>, y a grupos alquenilo y grupos alquinilo divalentes, tales como los grupos alquendiilo y alquindiilo, que por tanto también pueden ser lineales y ramificados. Los dobles enlaces y triples enlaces en los grupos alquendiilo y alquindiilo pueden estar presentes en cualquier posición. En una realización de la invención, los grupos alquendiilo contienen un doble enlace y los grupos alquindiilo contienen un triple enlace. Ejemplos de grupos alquilo divalentes son -CH<sub>2</sub>- (= metileno), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, ejemplos de grupos alquenilo divalentes son -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-, y ejemplos de grupos alquinilo divalentes son -C≡C-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡C-, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡C-. Si un número en un grupo divalente tal como, por ejemplo, el número t en el grupo C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub> representa 0 (= cero), los dos grupos que están unidos al grupo contemplado, tales como C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, están conectados directamente entre sí a través de un enlace sencillo.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. En una realización de la invención, el número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo, independientemente del número de átomos de carbono del anillo en cualquier otro grupo cicloalquilo, es 3, 4, 5 ó 6, en otra realización 3, 4 ó 5, en otra realización 3 ó 4, en otra realización 3, en otra realización 5, 6 ó 7, en otra realización 5 ó 6, en otra realización 6 ó 7, en otra realización 6. Esto se aplica en la misma medida a los grupos cicloalquilo divalentes, es decir, grupos cicloalcandiilo, que pueden estar unidos a los grupos adyacentes a través de uno cualquiera o dos átomos de carbono del anillo cualesquiera. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo divalentes ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, ciclohexan-1,2-diilo, ciclohexan-1,3-diilo, ciclohexan-1,4-diilo, cicloheptan-1,4-diilo. Independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, los grupos cicloalquilo y los grupos cicloalcandiilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes que pueden situarse en cualquier posición, es decir, los grupos cicloalquilo pueden estar sin sustituir con sustituyentes alquilo o sustituidos con sustituyentes alquilo, por ejemplo con 1, 2, 3 ó 4, o con 1 ó 2 sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo con grupos metilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo y grupos cicloalcandiilo sustituidos con alquilo 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo o 2,3-

dimetilciclopentilo, 2,2-dimetilciclopropan-1,1-diilo, 2,2-dimetilciclopropan-1,2-diilo, 2,2-dimetilciclopentan-1,3-diilo, 6,6-dimetilcicloheptan-1,4-diilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, que pueden representar grupos tales como cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- $C_zH_{2z-}$ , por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo.

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

Grupos tales como fenilo, naftilo (= naftalenilo) y restos de heterociclos aromáticos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes que pueden situarse en cualquier posición. En una realización de la invención, el número total de sustituyentes nitro en un compuesto de fórmula I no es mayor que dos. Los heterociclos de nitrógeno aromáticos que en el sistema de anillos de origen llevan un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros, tales como un anillo de pirrol, imidazol, indol o benzoimidazol, por ejemplo, pueden estar sustituidos en los átomos de carbono del anillo y/o en dichos átomos de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, los sustituyentes en dichos átomos de nitrógeno del anillo se seleccionan de grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), es decir, dichos átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Cuando se indica con respecto a los átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos y en cualquier otro heterociclo que pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, dichos átomos de nitrógeno del anillo portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o no portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Los átomos de nitrógeno del anillo que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente aparecen en un anillo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno, tal como está presente en pirrol, imidazol, indol o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático, incluyendo un anillo saturado. Los átomos de nitrógeno del anillo que no portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, a menos que estén presentes en forma cargada positivamente, incluyendo cualquier otro átomo de nitrógeno del anillo además de los átomos de nitrógeno del anillo que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo aromático, tal como están presentes en tiazol, imidazol, piridina o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático en el que son átomos de cabeza de puente o son parte de un doble enlace, y aparecen como átomos de nitrógeno del anillo a través de los cuales se une un anillo. Átomos de nitrógeno adecuados en heterociclos aromáticos en los compuestos de fórmula I, tales como el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo piridina, específicamente un átomo de nitrógeno del anillo en un heterociclo aromático que representa R<sup>2</sup>, también pueden portar un sustituyente oxi -O<sup>-</sup> y estar presentes como un N-óxido, y dichos átomos de nitrógeno del anillo también pueden estar presentes como una sal cuaternaria, por ejemplo como una sal de N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tal como una sal de N-metilo, en la que en una realización de la invención, el contra-anión en dicha sal cuaternaria es un anión fisiológicamente aceptable y que se deriva de un ácido que forma una sal fisiológicamente aceptable. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede localizarse en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Naftilo puede ser 1-naftilo (= naftalen-1-ilo) o 2-naftilo (= naftalen-2-ilo). En grupos 1-naftilo monosustituidos, el sustituyente puede situarse en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos 2-naftilo monosustituidos, el sustituyente puede situarse en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos naftilo disustituidos, los sustituyentes pueden asimismo situarse en cualquier posición deseada en el anillo a través del cual se une el grupo naftilo y/o en el otro anillo. Esta afirmación que se refiere a los restos monovalentes se aplica en consecuencia a los respectivos restos divalentes, tales como grupos fenileno que representan R<sup>2</sup>, por ejemplo, que asimismo pueden estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1 sustituyentes iguales o diferentes que pueden estar localizados en cualquier posición.

En restos de heterociclos aromáticos que representan R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup>, que pueden designarse como grupos heteroarilo y heteroarileno, así como en todos los demás anillos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I incluyendo el grupo Het y los grupos heterocíclicos no aromáticos que representan R<sup>3</sup>, los heteroátomos del anillo se seleccionan

5 en general de N, O y S, en los que N incluye átomos de nitrógeno del anillo que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, así como los átomos de nitrógeno del anillo que no portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Los heteroátomos del anillo pueden situarse en cualquier posición, con la condición de que el sistema heterocíclico se conozca en la técnica y sea estable y adecuado como un subgrupo para el propósito deseado del compuesto de fórmula I, tal como su uso como una sustancia farmacológica. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno del anillo no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo, en otra realización dos heteroátomos del anillo seleccionados de 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<sup>3</sup>, 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 son anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 9 miembros o 10 miembros, en otra realización son anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros, en los que los anillos bicíclicos de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros están compuestos por dos anillos de 5 miembros condensados, un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que están condensados entre sí, y dos anillos de 6 miembros condensados, respectivamente. En los grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos, uno o los dos anillos pueden contener heteromiembros en el anillo, y uno o los dos anillos pueden ser aromáticos. En general, los sistemas de anillos bicíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático se denominan aromáticos cuando están unidos a través de un átomo de carbono en el anillo aromático, y no aromáticos cuando se unen a través de un átomo de carbono en el anillo no aromático. A menos que se indique lo contrario, los grupos heterocíclicos, incluyendo grupos heterocíclicos aromáticos, pueden unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo y, en el caso de heterociclos de nitrógeno, a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo. En una realización de la invención, un grupo heterocíclico aromático en un compuesto de fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico aromático, está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Dependiendo de la definición del grupo heterocíclico respectivo, en una realización de la invención el número de heteroátomos del anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico, independientemente del número de heteroátomos del anillo en cualquier otro grupo heterocíclico, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, en los que los heteroátomos del anillo pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocíclicos que están opcionalmente sustituidos pueden estar, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico, sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1 sustituyentes, que se indican en la definición del grupo respectivo. Los sustituyentes en grupos heterocíclicos pueden situarse en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo piridin-2-ilo, los sustituyentes pueden situarse en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo, los sustituyentes pueden situarse en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, y en un grupo piridin-4-ilo, los sustituyentes pueden situarse en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6.

45 Son ejemplos de heterociclos de origen, a partir de los cuales pueden obtenerse grupos heterocíclicos que incluyen grupos heterocíclicos aromáticos, grupos heterocíclicos saturados y grupos heterocíclicos insaturados no aromáticos, azeto, oxeto, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, [1,3]dioxol, oxazol (= [1,3]oxazol), isoxazol (= [1,2]oxazol), tiazol (= [1,3]tiazol), isotiazol (= [1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, tetrazol, piridina, pirano, tiopirano, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,2,3]triazina, [1,3]ditiina, [1,4]ditiina, [1,2,4]triazina, [1,3,5]triazina, [1,2,4,5]tetrazina, azepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, [1,3]oxazepina, [1,4]oxazepina, [1,3]tiazepina, [1,4]tiazepina, azocina, azecina, ciclopenta[b]pirrol, 2-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzofurano, [1,3]benzodioxol (= 1,2-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 saturados 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.

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

imidazol-4-ilo y 1H-imidazol-5-ilo, [1,2,4]triazolilo incluyendo 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo y 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, tetrazolilo incluyendo 1H-tetrazol-1-ilo y 1H-tetrazol-5-ilo, quinolinilo (= quinolilo) incluyendo quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado en la definición del grupo respectivo. Son ejemplos de restos de heterociclos saturados y parcialmente insaturados, que pueden aparecer en los compuestos de fórmula I, azetidino, pirrolidino incluyendo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidino incluyendo piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, azepano, azocano, azecano, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, 2,3-dihidrobenzofurano incluyendo 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, octahidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, octahidro-1H-isoindolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 1,2-dihidropirimidinilo, piperazinilo, [1,3]diazepano, [1,4]diazepano, oxazolidinilo, [1,3]oxazinanilo, [1,3]oxazepano, morfolino incluyendo morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo, [1,4]oxazepano, tiazolidinilo, [1,3]tiazinanilo, tiomorfolino incluyendo tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazinilo, [1,3]tiazepano, [1,4]tiazepano, [1,4]tiazepano, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotieno, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, [1,2,4]-oxadiazolidinilo, [1,2,4]-tiadiazolidinilo, [1,2,4]triazolidinilo, [1,3,4]oxadiazolidinilo, [1,3,4]tiadiazolidinilo, [1,3,4]triazolidinilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotieno, 2,5-dihidrotieno, 2,3-dihidropirrolilo, 2,3-dihidroisoxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, 2,5-dihidroisoxazolilo, 2,3-dihidroisotiazolilo, 4,5-dihidroisotiazolilo, 2,5-dihidroisotiazolilo, 2,3-dihidropirazolilo, 4,5-dihidropirazolilo, 2,5-dihidropirazolilo, 2,3-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 2,5-dihidrooxazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, 2,5-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidroimidazolilo, 4,5-dihidroimidazolilo, 2,5-dihidroimidazolilo, tetrahidropiridazinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropirazinilo, tetrahidro[1,3,5]tiazinilo, [1,3]ditanilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, [1,3]dioxolano, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 4H-[1,3]tiazinilo, 1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidrotieno, 2-azabicyclo[3.1.0]hexilo incluyendo 2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo incluyendo 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo incluyendo 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-hept-5-ilo, uniéndose todos a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo o átomo de nitrógeno del anillo y que están opcionalmente sustituidos como se ha indicado en la definición del grupo respectivo.

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

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

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

En el caso de que los compuestos de fórmula I contengan uno o más grupos ácidos y/o básicos, es decir, grupos formadores de sal, la invención también incluye sus sales fisiológica o toxicológicamente aceptables correspondientes, es decir, sales no tóxicas, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables. Por tanto, los

5 compuestos de fórmula I que contienen un grupo ácido, tal como un grupo hidroxicarbonilo (= grupo carboxi = grupo C(O)-OH), pueden estar presentes en dichos grupos, y pueden usarse según la invención, por ejemplo en forma de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o en forma de sales de amonio. Ejemplos más  
 10 específicos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de amonio cuaternario tales como sales de tetraalquilamonio, o sales de adición de ácidos con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de fórmula I que contienen un grupo básico, es decir, un grupo que puede protonarse tal como un grupo amino o un heterociclo de nitrógeno, pueden estar presentes en dichos grupos, y pueden usarse según la invención, en forma  
 15 de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen dicloruro, dibromuro, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, 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 fórmula I contiene simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, el compuesto también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas (= betaínas, iones bipolares). Las sales de los compuestos de fórmula I pueden obtenerse por  
 20 métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo poniendo en contacto el compuesto de fórmula I con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o diluyente, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico de otra sal. La invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula I que, debido a la baja compatibilidad fisiológica del ácido o base que forma la sal, no son directamente adecuadas para su uso en composiciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones  
 25 químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

La presente invención incluye todos los solvatos de compuestos de fórmula I, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes tales como alcanoles (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metabolitos activos de los compuestos de fórmula I, y también profármacos y derivados de los compuestos de fórmula I que pueden no mostrar necesariamente actividad farmacológica in vitro,  
 30 pero que se convierten in vivo en compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo ésteres o amidas de grupos ácido carboxílico.

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

Los grupos alcandiilo, alquendiilo y alquindiilo que aparecen en el grupo X pueden ser lineales o ramificados, como ya se ha indicado con respecto a dichos grupos en general, y estos grupos, así como los grupos cicloalcandiilo que representan X, pueden estar unidos a los grupos adyacentes, es decir, al heterociclo Y y al grupo R<sup>2</sup> o, en el caso  
 40 del grupo alcandiiloxi, al átomo de oxígeno del grupo alcandiiloxi, a través de cualquier posición. Dichos grupos adyacentes pueden estar unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono diferentes en el grupo X. En una realización, la cadena de átomos de carbono en un grupo alcandiilo, alquendiilo y alquindiilo que aparece en el grupo X que conecta directamente el heterociclo Y al grupo R<sup>2</sup> o, en el caso del grupo alcandiiloxi, al átomo de oxígeno del grupo alcandiiloxi, consiste en 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, en otra realización en 1, 2 ó 3 átomos de carbono, en otra realización en 1 ó 2 átomos de carbonos, en otra realización en 1 átomo de carbono. En el caso de un grupo cicloalcandiilo que representa X, en una realización el heterociclo Y y el grupo R<sup>2</sup> se unen a dos átomos de carbono del anillo que están en la posición 1,2, posición 1,3 o posición 1,4 entre sí, en otra realización en la posición 1,2 o posición 1,3 entre sí, en otra realización en la posición 1,2 entre sí, en otra realización en la posición 1,4 entre sí. En una realización, X se selecciona de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquindiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización X es alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización X es alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización X es cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), y en otra realización X es alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), todos los cuales están  
 45 opcionalmente sustituidos como se indicó. En una realización, un grupo alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que aparece en X es un grupo alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización es un grupo alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en otra realización es un grupo alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En una realización, los grupos alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y alquindiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) que representan X son grupos alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y alquindiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización son grupos alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) y alquindiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>). En una realización, un grupo cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que representa X es un grupo cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización es un grupo cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización es un grupo ciclopropandiilo, en otra realización es un grupo ciclohexandiilo. Ejemplos de grupos X a partir de los cuales uno cualquiera o más de los grupos  
 50 respectivos de X pueden seleccionarse en las realizaciones mencionadas anteriormente, o a partir de los cuales uno cualquiera o más de X pueden seleccionarse en otra realización de la invención, son metileno, -CH(CH<sub>3</sub>)- (etan-1,1-diilo), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (etan-1,2-diilo, 1,2-etileno), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- (1-metiletan-1,1-diilo), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (propan-1,3-diilo, 1,3-propileno),  
 55 -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- y  
 -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- (propan-1,2-diilo, 1,2-propileno), que ejemplifican el grupo alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CH=CH- (eten-1,2-diilo), -CH=CH-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH=CH- (prop-1-en-1,3-diilo y prop-2-en-1,3-diilo) y -CH=C(CH<sub>3</sub>)- y -C(CH<sub>3</sub>)=CH- (prop-1-en-1,2-diilo) que ejemplifican el grupo alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -C≡C- (etindiilo) y -CH<sub>2</sub>-C≡C- y -C≡C-CH<sub>2</sub>- (prop-1-in-1,3-diilo y prop-2-in-1,3-diilo) que ejemplifican el grupo alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo  
 60



5 y ciclohexan-1,4-diilo que ejemplifican el grupo cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -CH<sub>2</sub>-O- (metileno), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- (etan-1,2-diilo), -CH(CH<sub>3</sub>)-O- (etan-1,1-diilo), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O- (1-metiletan-1,1-diilo), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- (propan-1,3-diilo) y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- (butan-1,4-diilo) que ejemplifican el grupo alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), todos los cuales están opcionalmente sustituidos como se indicó. Por tanto, en una realización X se selecciona de -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH(CH<sub>3</sub>)-O- y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-, en otra realización de -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- y -CH(CH<sub>3</sub>)-O-, en otra realización de -CH<sub>2</sub>-O- y -CH(CH<sub>3</sub>)-O-, y en otra realización X es -CH<sub>2</sub>-O-, todos los cuales están opcionalmente sustituidos como se indicó, y en los que el átomo de oxígeno está unido al grupo R<sup>2</sup>. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en X es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, y en otra realización el grupo X no está sustituido con sustituyentes seleccionados de flúor e hidroxilo. En una realización, el número de sustituyentes hidroxilo en X no es mayor que 2, en otra realización no es mayor que 1. En una realización, no está presente más que un sustituyente hidroxilo en un átomo de carbono individual en X. En una realización, los sustituyentes hidroxilo no están presentes en átomos de carbono que son parte de un doble enlace en el grupo alcandiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). En una realización, los sustituyentes hidroxilo no están presentes en el átomo de carbono en el grupo alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que está unido al átomo de oxígeno, en otra realización no hay sustituyentes presentes en el átomo de carbono en el grupo alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que está unido al átomo de oxígeno, es decir, en esta última realización, todos los átomos de carbono que no están unidos a dicho átomo de oxígeno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor e hidroxilo. El doble enlace en el grupo alcandiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) puede tener la configuración E o la configuración Z. En una realización tiene la configuración E, en otra realización tiene la configuración Z.

20 El heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros a 7 miembros Y comprende el átomo de nitrógeno del anillo que aparece en la fórmula I, que porta el grupo carbonilo unido al grupo X, como heteroátomo del anillo, y además comprende 0, 1, 2 ó 3, en una realización de la invención 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1, en otra 1 ó 2, en otra realización 1, en otra realización 0 heteroátomos del anillo adicionales iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo adicionales pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes. En otra realización, los heteroátomos adicionales que pueden estar presentes en Y se seleccionan de N y O, en otra realización de N y S, en otra realización de O y S, en otra realización se trata en este caso de átomos de N, en otra realización se trata en este caso de átomos de O, y en otra realización se trata en este caso de átomos de S. Al igual que se aplica a los compuestos de fórmula I en general, los heteroátomos del anillo en Y pueden localizarse en cualquier posición, con la condición de que el sistema heterocíclico sea conocido en la técnica y sea estable y adecuado como subgrupo para el objetivo deseado del compuesto de fórmula I, tal como su uso como una sustancia farmacológica. En una realización de la invención, los dos átomos de oxígeno del anillo en Y no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes, en otra realización los dos heteroátomos del anillo en Y seleccionados de oxígeno y azufre no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes, y en otra realización los dos heteroátomos del anillo en Y, incluyendo el átomo de nitrógeno del anillo que está representado en la fórmula I, no pueden encontrarse en posiciones del anillo adyacentes. En el caso de que Y esté saturado, el heterociclo Y no contiene dobles enlaces dentro del anillo. En el caso de que Y esté parcialmente insaturado, es decir, el heterociclo Y contiene uno o más dobles enlaces dentro del anillo pero no es aromático, en una realización el heterociclo contiene uno o dos, en otra realización un doble enlace dentro del anillo, que pueden encontrarse en cualquier posición adecuada. En una realización, Y está saturado, en otra realización Y está parcialmente insaturado.

45 En una realización, Y es un heterociclo de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 4 miembros a 5 miembros, en otra realización de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización de 4 miembros, en otra realización de 5 miembros, en otra realización de 6 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado, y es monocíclico o bicíclico, y que por lo demás se define como se indicó con respecto a Y en general, por cuanto sea aplicable. En una realización, el número de miembros del anillo en un heterociclo monocíclico que representa Y es como se indicó en la definición general de Y o en las realizaciones mencionadas anteriormente, y un heterociclo bicíclico que representa Y tiene 6 miembros a 7 miembros, en otra realización tiene 6 miembros, en otra realización tiene 7 miembros. En heterociclos bicíclicos que representan Y, los átomos de cabeza de puente pueden ser átomos de nitrógeno, que son cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo que pueden estar presentes además del átomo de nitrógeno del anillo que aparece en la fórmula I y/o átomos de carbono del anillo. En una realización, uno de los átomos de cabeza de puente en el heterociclo bicíclico que representa Y es un átomo de carbono y el otro es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, en una realización ambos átomos de cabeza de puente son átomos de carbono. Ejemplos de sistemas de anillo bicíclicos de los que se seleccionan uno cualquiera o más de los heterociclos bicíclicos que representan Y en una realización son sistemas de anillos de biciclo[3.1.0], biciclo[3.2.0], biciclo[4.1.0], biciclo[2.2.1] y biciclo[2.1.1] que comprenden el átomo de nitrógeno del anillo mostrado en la fórmula I y heteroátomos del anillo adicionales que opcionalmente estén presentes en Y, y que están saturados o parcialmente insaturados y que por lo demás se definen como se indicó con respecto a Y en general, por cuanto sea aplicable. En una realización, un heterociclo bicíclico que representa Y está saturado. En una realización, Y es un heterociclo monocíclico, en otra realización, Y es un heterociclo bicíclico. En una realización, el número de sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que están opcionalmente presentes en átomos de carbono del anillo en Y es uno, dos,

tres o cuatro, en otra realización es uno o dos, y en otra realización Y no está sustituido en átomos de carbono del anillo con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En una realización, Y es un heterociclo monocíclico o bicíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno del anillo que se muestra en la fórmula I, contiene 0 ó 1 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O y S, en el que el átomo de nitrógeno del anillo adicional puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y el átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes. En otra realización, Y es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que no comprende más heteroátomos del anillo además del átomo de nitrógeno del anillo que se muestra en la fórmula I, en el que el anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes. En otra realización, Y se selecciona de uno cualquiera o más de los heterociclos azetidina, pirrolidina y piperidina, cuyo átomo de nitrógeno del anillo es el átomo de nitrógeno del anillo de Y que se muestra en la fórmula I que porta el grupo carbonilo unido al grupo X, en los que estos heterociclos están opcionalmente sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes, y en otra realización estos heterociclos no portan sustituyentes alquilo.

El grupo R<sup>4</sup>-O-C(O)- puede estar unido al heterociclo Y en cualquier posición adecuada. En una realización, el grupo R<sup>4</sup>-O-C(O)- está unido a un átomo de carbono del anillo de Y en cualquier posición, en otra realización está unido a un átomo de carbono del anillo en Y que está en una posición del anillo adyacente al átomo de nitrógeno del anillo en Y que se muestra en la fórmula I, en otra realización está unido al átomo de carbono en Y que está adyacente a dicho átomo de nitrógeno del anillo o está separado de dicho átomo de nitrógeno del anillo por uno o dos miembros del anillo, en otra realización está unido a un átomo de carbono del anillo que está adyacente a dicho nitrógeno del anillo o que está separado de dicho átomo de nitrógeno del anillo por al menos un miembro del anillo, en otra realización está unido a un átomo de carbono del anillo en Y que está separado de dicho átomo de nitrógeno del anillo por uno o dos miembros del anillo, y en otra realización está unido a un átomo de carbono del anillo que está separado de dicho átomo de nitrógeno del anillo por al menos un miembro del anillo. Por ejemplo, en el caso de un heterociclo Y que no contiene otros heteroátomos del anillo además del átomo de nitrógeno que se muestra en la fórmula I y en el que dicho átomo de nitrógeno del anillo por tanto está en la posición 1 del heterociclo, en una realización el grupo R<sup>4</sup>-O-C(O)- está unido a un átomo de carbono del anillo en cualquier posición, en otra realización está unido en la posición 2, en otra realización en la posición 3, en otra realización en la posición 4, en otra realización en la posición 2 ó 3, en otra realización en la posición 3 ó 4, en otra realización en la posición 2, 3 ó 4. En una realización, en un heterociclo parcialmente insaturado Y, el grupo R<sup>4</sup>-O-C(O)- está unido a un átomo del anillo que no es parte de un doble enlace. En una realización, en el caso de un heterociclo bicíclico Y, el grupo R<sup>4</sup>-O-C(O)- está unido a un átomo del anillo que no es un átomo de cabeza de puente. El grupo Y puede estar presente en el heterociclo Y en cualquier posición estereoquímica, por ejemplo en posición endo o en posición exo en el caso de un anillo bicíclico Y, o en posición cis o en posición trans con respecto a un sustituyente en Y, o en un átomo de carbono que tiene configuración S o un átomo de carbono que tiene configuración R. Por ejemplo, en el caso de un anillo Y que se selecciona de azetidina, pirrolidina, piperidina y perhidroazepina, cuyo átomo de nitrógeno del anillo es el átomo de nitrógeno del anillo de Y que se muestra en la fórmula I, y que porta el grupo R<sup>4</sup>-O-C(O)- en posición 2, en una realización el átomo de carbono que porta el grupo R<sup>4</sup>-O-C(O)- está presente en la configuración S. Ejemplos de la agrupación R<sup>4</sup>O-C(O)-Y-, a partir de los cuales se selecciona esta agrupación en los compuestos de fórmula I en una realización son 2-hidroxycarbonilazetidín-1-ilo, 2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)azetidín-1-ilo, (S)-2-hidroxycarbonilazetidín-1-ilo, (S)-2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)azetidín-1-ilo, 3-hidroxycarbonilazetidín-1-ilo, 3-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)azetidín-1-ilo, 2-hidroxycarbonilpirrolidín-1-ilo, 2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)pirrolidín-1-ilo, (S)-2-hidroxycarbonilpirrolidín-1-ilo, (S)-2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)pirrolidín-1-ilo, 3-hidroxycarbonilpirrolidín-1-ilo, 3-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)pirrolidín-1-ilo, 2-hidroxycarbonilpiperidín-1-ilo, 2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)piperidín-1-ilo, (S)-2-hidroxycarbonilpiperidín-1-ilo, (S)-2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)piperidín-1-ilo, 3-hidroxycarbonilpiperidín-1-ilo, 3-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)piperidín-1-ilo, 4-hidroxycarbonilpiperidín-1-ilo, 4-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)piperidín-1-ilo, 2-hidroxycarbonilperhidroazepín-1-ilo, 2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)perhidroazepín-1-ilo, (S)-2-hidroxycarbonilperhidroazepín-1-ilo, (S)-2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)perhidroazepín-1-ilo, 3-hidroxycarbonilperhidroazepín-1-ilo, 3-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)perhidroazepín-1-ilo, 4-hidroxycarbonilperhidroazepín-1-ilo, 4-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)perhidroazepín-1-ilo, 2-hidroxycarbonilmorfolin-4-ilo, 2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)morfolin-4-ilo, 3-hidroxycarbonilmorfolin-4-ilo, 3-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)morfolin-4-ilo, 2-hidroxycarboniltiomorfolin-4-ilo, 2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)tiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxycarboniltiomorfolin-4-ilo, 3-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)tiomorfolin-4-ilo, 2-hidroxycarbonil-1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, 2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)-1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxycarbonil-1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, 3-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)-1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, 2-hidroxycarbonil-4-metilpiperazín-1-ilo, 2-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)-4-metilpiperazín-1-ilo, 3-hidroxycarbonil-4-metilpiperazín-1-ilo, 3-(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonil)-1-metilpiperazín-1-ilo.

En una realización de la invención, el número t se selecciona de 0, 1 ó 2, en otra realización de 0 ó 1, en otra realización de 1, 2 ó 3, en otra realización de 1 ó 2, en otra realización t representa 0, en otra realización t representa 1. En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub> y Het-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, en otra realización R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, en otra realización R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización R<sup>1</sup> representa cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, y en otra realización R<sup>1</sup> representa Het-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>. En una realización

R<sup>1</sup> representa cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, en donde t se selecciona de 0, 1 ó 2, en otra realización R<sup>1</sup> representa cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, en donde t se selecciona de 0 y 1, en otra realización R<sup>1</sup> representa cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-CH<sub>2</sub>, en otra realización R<sup>1</sup> representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización R<sup>1</sup> representa Het-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, en donde t se selecciona de 0, 1 ó 2, en otra realización R<sup>1</sup> representa Het-CH<sub>2</sub>, en otra realización R<sup>1</sup> representa Het. En una realización, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), que representa alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización, alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización, alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). En una realización, un grupo alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y un grupo alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), que representan R<sup>1</sup>, son alqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o alquino (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización, alqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) o bien alquino (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>). En una realización, un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), que está presente en R<sup>1</sup>, es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) y en otra realización, ciclopropilo. En una realización, un grupo Het, que representa R<sup>1</sup>, es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 5 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros, el cual está unido a través de un átomo de carbono del anillo que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes, en otra realización contiene 1 heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O y S, en otra realización de O y S, y en otra realización representan átomos de O. En una realización, un grupo Het, que representa R<sup>1</sup>, es un grupo oxetanilo, por ejemplo un grupo oxetan-3-ilo. En una realización, el número de sustituyentes que opcionalmente se presentan en un grupo Het que representa R<sup>1</sup>, es uno, dos o tres, en otra realización es uno o dos, en otra realización es uno, y en otra realización un grupo Het de este tipo está no sustituido. En una realización, un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que se presenta en un grupo Het que representa R<sup>1</sup>, es un grupo metilo.

En una realización de la invención, el número de heteroátomos del anillo en un heterociclo aromático que representa R<sup>2</sup> es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización de la invención, R<sup>2</sup> se selecciona de fenileno y un resto divalente de un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno del anillo, en otra realización 1 ó 2 átomos de nitrógeno del anillo, en otra realización 1 átomo de nitrógeno del anillo, en el que uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un sustituyente R<sup>21</sup> que es oxi, es decir, en el que uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede estar oxidado al N-óxido, y en el que el fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>22</sup> iguales o diferentes. En una realización, R<sup>2</sup> representa fenileno, en el que el fenileno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos del anillo con sustituyentes R<sup>22</sup> iguales o diferentes, y en otra realización R<sup>2</sup> representa piridindiilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo puede portar un sustituyente R<sup>21</sup> que es oxi, es decir, en el que el átomo de nitrógeno del anillo puede estar oxidado al N-óxido, y en el que el piridindiilo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>22</sup> iguales o diferentes. En otra realización, R<sup>2</sup> es un resto divalente de un resto de un heterociclo aromático de 5 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en el que uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R<sup>21</sup>, y en el que el resto divalente de un heterociclo aromático está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>22</sup> iguales o diferentes. En una realización, un resto de un grupo heterocíclico aromático que representa R<sup>2</sup> se selecciona de furandiilo, tiofendiilo, oxazoldiilo, tiazoldiilo, piridindiilo, piridazindiilo, pirimidindiilo y pirazindiilo, en otra realización de furandiilo, tiofendiilo, tiazoldiilo, piridindiilo, piridazindiilo, pirimidindiilo y pirazindiilo, en otra realización de furandiilo, tiofendiilo, piridindiilo, piridazindiilo, pirimidindiilo y pirazindiilo, en otra realización de furandiilo, tiofendiilo, piridindiilo y pirimidindiilo, en otra realización de furandiilo, tiofendiilo y piridindiilo, estando todos opcionalmente sustituidos como se indicó con respecto a R<sup>2</sup>.

Los átomos de carbono del anillo a través de los cuales el grupo fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático que representa R<sup>2</sup> se unen al anillo de oxazolopirimidina y al grupo X pueden estar en cualquier posición. Un grupo fenileno que representa R<sup>2</sup> puede ser 1,2-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos en la posición 1,2, o posición orto, entre sí, puede ser 1,3-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos en la posición 1,3, o posición meta, entre sí, y puede ser 1,4-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos en la posición 1,4, o posición para, entre sí. En una realización, un grupo fenileno que representa R<sup>2</sup> se selecciona de 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, en otra realización es 1,3-fenileno, y en otra realización es 1,4-fenileno, estando todos opcionalmente sustituidos como se indicó con respecto a R<sup>2</sup>. En una realización, R<sup>2</sup> se selecciona de uno o más grupos fenileno, furan-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, tiofen-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-3,5-diilo, piridin-2,6-diilo y pirimidin-2,5-diilo, en otra realización de los grupos furan-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, tiofen-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-3,5-diilo, piridin-2,6-diilo y pirimidin-2,5-diilo, en otra realización de piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-3,5-diilo y piridin-2,6-diilo, en otra realización de fenileno, piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-3,5-diilo y piridin-2,6-diilo, estando todos opcionalmente sustituidos como se indicó con respecto a R<sup>2</sup>. En una realización, el número de sustituyentes R<sup>22</sup> que pueden estar presentes opcionalmente en átomos de carbono del anillo en R<sup>2</sup> es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. Los átomos de carbono del anillo en R<sup>2</sup> que no portan un sustituyente R<sup>22</sup> portan un átomo de hidrógeno.

En una realización de la invención, R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), y en otra realización R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con la condición de que R<sup>3</sup> no pueda representar un grupo alquilo cuando A es S. En otra realización, R<sup>3</sup> se selecciona de cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub> y Het-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>, en otra realización R<sup>3</sup> es cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub> y en otra

realización  $R^3$  es  $\text{Het-C}_v\text{H}_{2v-}$ , en el que en esta realización,  $u$  y  $v$  se seleccionan independientemente entre sí de 1 y 2. En una realización,  $u$  representa 1, en otra realización,  $u$  representa 2. En una realización,  $v$  representa 1, en otra realización,  $v$  representa 2. En una realización, el grupo cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_u\text{H}_{2u-}$  que representa  $R^3$ , se selecciona de ciclopropil- $\text{C}_u\text{H}_{2u-}$ , ciclobutil- $\text{C}_u\text{H}_{2u-}$  y ciclopentil- $\text{C}_u\text{H}_{2u-}$ , y el grupo  $\text{Het-C}_v\text{H}_{2v-}$  que representa  $R^3$  es tetrahidrofuranyl- $\text{C}_v\text{H}_{2v-}$ . En una realización,  $R^3$  se selecciona de ciclopropil- $\text{C}_u\text{H}_{2u-}$ , ciclobutil- $\text{C}_u\text{H}_{2u-}$  y ciclopentil- $\text{C}_u\text{H}_{2u-}$ .

En una realización,  $R^3$  se selecciona de cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_u\text{H}_{2u-}$  y  $\text{Het-C}_v\text{H}_{2v-}$ , o  $R^3$  es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en el que uno o dos átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y uno o dos átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes  $R^{31}$  iguales o diferentes, y en otra realización  $R^3$  representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y uno o dos átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes  $R^{31}$  iguales o diferentes. En otra realización, el número de heteroátomos del anillo que representa  $R^3$  es 0, 1, 2 ó 3, en otra realización es 0, 1 ó 2, en otra realización es 0 ó 1, en otra realización es 0, en otra realización es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1. El resto del anillo que representa  $R^3$  por tanto puede ser carbocíclico o heterocíclico. En una realización, los heteroátomos del anillo en  $R^3$  se seleccionan de N y O, en otra realización de N y S, en otra realización de O y S, en otra realización son N, en los que los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) tal como sucede en heterociclos saturados o parcialmente insaturados, o en anillos aromáticos de 5 miembros en heterociclos, tales como pirrol o benzoimidazol, por ejemplo, o no portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) tal como sucede en heterociclos aromáticos, tales como imidazol o piridina, por ejemplo. En un resto de un heterociclo que representa  $R^3$  que comprende uno o más átomos de azufre del anillo, en una realización uno de los átomos de azufre del anillo no está oxidado o lleva uno o dos grupos oxo, y cualquier otro átomo de azufre del anillo no está oxidado. El resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa  $R^3$  puede estar unido al grupo A a través de cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo adecuados. En una realización se une a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización se une a través de un átomo de carbono del anillo o, en el caso de que A sea NH, a través de un átomo de nitrógeno del anillo, y en otra realización se une a través de un átomo de nitrógeno del anillo. El resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa  $R^3$  puede estar insaturado y en este caso contiene 1, 2, 3, 4 ó 5, ó 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, ó 1 dobles enlaces dentro del anillo y puede ser, en cualquiera de dichos uno o dos anillos, aromático o no aromático, o puede estar saturado, y en este último caso no contiene dobles enlaces dentro del anillo. En una realización, el resto del anillo que representa  $R^3$  está saturado o es aromático, en otra realización está saturado, y en otra realización es aromático. En una realización, el resto del anillo de 3 miembros o 4 miembros que representa  $R^3$  está saturado. Si  $R^3$  comprende átomos de nitrógeno del anillo que pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), uno de estos átomos de nitrógeno del anillo o dos de estos átomos de nitrógeno del anillo pueden estar presentes. En una realización, el número de sustituyentes opcionales  $R^{31}$  en los átomos de carbono del anillo en el anillo que representa  $R^3$  es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en otra realización 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1,

El anillo que puede representar  $R^3$  puede tener 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una realización,  $R^3$  tiene de 4 miembros a 10 miembros, en otra realización tiene de 4 miembros a 9 miembros, en otra realización tiene de 4 miembros a 8 miembros, en otra realización tiene de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización tiene de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización es de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización tiene 6 miembros, en otra realización tiene de 8 miembros a 10 miembros, en otra realización tiene de 9 miembros a 10 miembros. En una realización, un anillo de 3 miembros que representa  $R^3$  no comprende ningún heteroátomo del anillo. En una realización,  $R^3$  es monocíclico, en otra realización bicíclico. En una realización, un grupo bicíclico que representa  $R^3$  tiene al menos 7 miembros. Entre otros, el resto de un anillo que representa  $R^3$  puede ser un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un resto de un grupo heterocíclico insaturado, aromático o no aromático o un resto de un grupo heterocíclico saturado, que están todos opcionalmente sustituidos en átomos de carbono del anillo y átomos de nitrógeno del anillo como se ha especificado con respecto a  $R^3$ . Por cuanto sea aplicable, todas las explicaciones dadas anteriormente con respecto a dichos grupos se aplican de forma correspondiente a  $R^3$ . Otro ejemplo de grupos que pueden representar  $R^3$  son grupos cicloalqueno tales como grupos cicloalqueno ( $\text{C}_5\text{-C}_7$ ) que pueden unirse 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  $R^{31}$  en un grupo cicloalqueno que representa  $R^3$  se seleccionan de flúor y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ). En una realización, los grupos cicloalqueno contienen un doble enlace dentro del anillo que puede estar presente en cualquier posición. Son ejemplos de cicloalqueno ciclopentenilo incluyendo ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo y ciclopent-3-enilo, ciclohexenilo incluyendo ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo y ciclohex-3-enilo y cicloheptenilo incluyendo ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclopent-3-enilo y ciclohept-4-enilo. Ejemplos de restos de anillo, entre los cuales se seleccionan uno cualquiera o más de  $R^3$  en una realización de la invención, son

5 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, oxetanilo incluyendo oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo incluyendo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofenilo incluyendo tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidropirano incluyendo tetrahidropiran-4-ilo, azetidino incluyendo azetidín-1-ilo, pirrolidino, piperidino, imidazolidino, piperazino, morfolino incluyendo morfolin-1-ilo, tiomorfolino, furano 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, en los que en todos ellos, si es aplicable, uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en los que todos están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>31</sup> iguales o diferentes, y en los que en todos, si es aplicable, un átomo de azufre del anillo puede estar no oxidado, es decir, está presente como un átomo de azufre, o portar uno o dos grupos oxo, es decir, está presente en forma de un sulfóxido o una sulfona.

15 En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo y un resto de un anillo monocíclico saturado o insaturado de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización de fenilo y un resto de un anillo monocíclico saturado o insaturado de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de fenilo, piridinilo y un resto de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización de fenilo, piridinilo y un resto de un anillo monocíclico saturado de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de fenilo y piridinilo, en otra realización de fenilo y un resto de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización de fenilo y un resto de un anillo monocíclico saturado de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de uno cualquiera o más de los grupos fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y piridinilo, en otra realización de uno cualquiera o más de los grupos fenilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en otra realización de uno cualquiera o ambos grupos fenilo y ciclohexilo, en el que en todas estas realizaciones, el anillo monocíclico comprende 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto fenilo y piridinilo de un anillo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>31</sup> iguales y diferentes, y en el que piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo. En otra realización, R<sup>3</sup> es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>31</sup> iguales o diferentes.

30 En una realización de la invención, el número z se selecciona de 0 y 1, en otra realización es 0, en otra realización es 1. En una realización de la invención, el grupo R<sup>4</sup> se elige de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo e isopropilo, en otra realización de hidrógeno, metilo y etilo, en otra realización R<sup>4</sup> representa hidrógeno, en otra realización R<sup>4</sup> representa metilo y en otra realización R<sup>4</sup> representa etilo. En una realización, un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que se presenta en R<sup>4</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización es ciclopropilo.

35 En una realización de la invención, el número w se selecciona de 0 y 1, en otra realización representa 0, en otra realización representa 1. En una realización, un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) presente en R<sup>21</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), en otra realización es ciclopropilo. En una realización, R<sup>21</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxi, en otra realización R<sup>21</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en otra realización representa metilo, y en otra realización representa oxi.

45 En una realización de la invención, los sustituyentes R<sup>22</sup> que están opcionalmente presentes en el grupo R<sup>2</sup> se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, amino, nitro y ciano, en otra realización de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino y ciano, en otra realización de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de flúor, cloro, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de flúor, cloro, y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en otra realización son sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

50 En una realización, 1, 2 ó 3 de los sustituyentes R<sup>22</sup>, en otra realización 1 ó 2 de los sustituyentes R<sup>22</sup>, y en otra realización 1 de los sustituyentes R<sup>22</sup>, que están opcionalmente presentes en el grupo R<sup>2</sup>, se definen como en la definición general de R<sup>22</sup> y, por tanto, se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, y cualquier otro sustituyente R<sup>22</sup> que esté opcionalmente presente en el grupo R<sup>2</sup>, por ejemplo 1, 2 ó 3 otros sustituyentes R<sup>22</sup>, o 1 ó 2 otros sustituyentes R<sup>22</sup>, o 1 otro sustituyente R<sup>22</sup>, se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, amino, nitro y ciano, en los que todos los grupos alquilo independientemente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor tal como se aplica, en general, a los grupos alquilo. En una realización, dichos sustituyentes R<sup>22</sup> que están opcionalmente presentes en el grupo R<sup>2</sup> y que en la realización mencionada anteriormente se definen como en la definición general de R<sup>22</sup>, por ejemplo 1 ó 2 dichos sustituyentes R<sup>22</sup>, o 1 dicho sustituyente R<sup>22</sup>, se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, amino y ciano. En una realización, dichos sustituyentes R<sup>22</sup> que están presentes opcionalmente en el grupo R<sup>2</sup> y que en la realización mencionada anteriormente se definen como en la definición general de R<sup>22</sup>, por ejemplo, 1 ó 2 dichos sustituyentes R<sup>22</sup>, o 1 dicho sustituyente R<sup>22</sup>, no se localizan en átomos de carbono del anillo dentro del grupo R<sup>2</sup> que son adyacentes al átomo a través del cual el grupo R<sup>2</sup> se une al anillo de oxazopirimidina representado en la fórmula I. En una realización, dichos otros sustituyentes R<sup>22</sup> que están opcionalmente presentes en el grupo R<sup>2</sup>, por ejemplo 1, 2 ó 3 otros sustituyentes R<sup>22</sup>, o 1 ó 2 otros

sustituyentes R<sup>22</sup>, o 1 otro sustituyente R<sup>22</sup>, se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, amino y ciano, en otra realización de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo independientemente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

5 En una realización de la invención, R<sup>31</sup> se selecciona de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino, ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminosulfonilo y (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-aminosulfonilo, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, ciano, aminosulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminosulfonilo y (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-aminosulfonilo, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino y (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que en todas estas realizaciones, todos los grupos alquilo independientemente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

25 En una realización de la invención, los sustituyentes opcionales R<sup>31</sup> en el resto de un anillo aromático que representa R<sup>3</sup>, por ejemplo en un grupo fenilo o un grupo piridinilo que representa R<sup>3</sup>, se seleccionan de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino, ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminosulfonilo y (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-aminosulfonilo, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, ciano, aminosulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminosulfonilo y (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-aminosulfonilo, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino y (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que en todas estas realizaciones, todos los grupos alquilo independientemente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

40 En una realización, los sustituyentes opcionales R<sup>31</sup> en el resto de un anillo insaturado no aromático o saturado que representa R<sup>3</sup> se seleccionan de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino y ciano, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino y ciano, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo, en otra realización de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo, en otra realización de flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo, en otra realización de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y oxo, en otra realización de alquilo e hidroxilo, y en otra realización son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que en todas estas realizaciones, todos los grupos alquilo independientemente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En el caso de que el resto de un anillo que representa R<sup>3</sup> contenga cualquier grupo oxo como sustituyentes R<sup>31</sup>, 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.

55 En una realización de la invención, los heteroátomos del anillo en Het se seleccionan de N y O, en otra realización de 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 seleccionados de O y S no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos heteroátomos del anillo no están presentes en posiciones adyacentes del anillo. Los átomos de nitrógeno del anillo en Het portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente como se ha especificado. En una realización, los sustituyentes opcionales en los átomos de nitrógeno del anillo en Het son sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una realización, los sustituyentes opcionales en los átomos de nitrógeno del anillo y los átomos de carbono del anillo en Het son sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una realización, el número de sustituyentes opcionales en Het es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. Het puede unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo. En una realización, Het se une a través de un átomo de carbono del anillo que no es adyacente a un

heteroátomo del anillo. Het puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización, Het es de 4 miembros o 5 miembros, en otra realización de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización de 4 miembros. Son ejemplos de Het, a partir de los cuales pueden elegirse uno cualquiera o más de Het en una realización, oxetanilo incluyendo oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo incluyendo tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropirano incluyendo tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, oxepanilo incluyendo oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-ilo, [1,3]dioxolanilo incluyendo [1,3]dioxolan-2-ilo y [1,3]dioxolan-4-ilo, [1,4]dioxanilo incluyendo [1,4]dioxan-2-ilo, tietanilo incluyendo tietan-2-ilo y tietan-3-ilo, tetrahidrotiofenilo incluyendo tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidrotiopirano incluyendo tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo y tetrahidrotiopiran-4-ilo, [1,4]ditianilo incluyendo [1,4]ditian-2-ilo, azetidino incluyendo azetidín-2-ilo y azetidín-3-ilo, pirrolidinilo incluyendo pirrolidinil-2-ilo y pirrolidinil-3-ilo, piperidinilo incluyendo piperidinil-2-ilo, piperidinil-3-ilo y piperidinil-4-ilo, azepanilo incluyendo azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, oxazolidinilo incluyendo oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-4-ilo y oxazolidin-5-ilo, tiazolidinilo incluyendo tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-4-ilo y tiazolidin-5-ilo, morfolinilo incluyendo morfolin-2-ilo y morfolin-3-ilo, tiomorfolinilo incluyendo tiomorfolin-2-ilo y tiomorfolin-3-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a Het.

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

Un ejemplo de compuestos de la invención que, con respecto a cualquier elemento estructural, se definen como en las realizaciones especificadas de la invención o las definiciones de dichos elementos, y que son un aspecto de la invención, son los compuestos de fórmula I, en alguna de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y las sales fisiológicamente aceptables de cualquiera de éstos, en la que  $R^3$  se selecciona de alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- $C_uH_{2u-}$  y Het- $C_vH_{2v-}$ , en la que u y v se seleccionan de 1 y 2, o  $R^3$  es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en la que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo ( $C_1-C_4$ ), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en la que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes  $R^{31}$  iguales o diferentes, con la condición de que  $R^3$  no pueda representar alquilo ( $C_1-C_6$ ) cuando A representa S; Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo seleccionado de N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, en la que el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo ( $C_1-C_4$ ); y todos los demás grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o las definiciones de elementos estructurales.

Otro de dichos ejemplos son los compuestos de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de éstos, en la que A se selecciona de O y S;

X se selecciona de alcandiilo ( $C_1-C_6$ ), alquendiilo ( $C_2-C_6$ ) y alcandiiloxi ( $C_1-C_6$ );

Y representa un heterociclo monocíclico o bicíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno del anillo que se muestra en la fórmula I, comprende 0 ó 1 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O y S, en la que el átomo de nitrógeno del anillo adicional puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo ( $C_1-C_4$ ), y un átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en la que el heterociclo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con sustituyentes alquilo ( $C_1-C_4$ ) iguales o diferentes;

$R^1$  se selecciona de alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- $C_tH_{2t-}$ , en donde t se selecciona de 0, 1 y 2;

$R^2$  se selecciona de fenileno y piridindiilo, en la que el fenileno y el piridindiilo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con sustituyentes  $R^{22}$  iguales o diferentes;

$R^3$  se selecciona de alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- $C_uH_{2u-}$  y Het- $C_vH_{2v-}$ , en la que u y v se seleccionan de 1 y 2, o  $R^3$  es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en la que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo ( $C_1-C_4$ ), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en la que el resto de un anillo está

- opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>31</sup> iguales o diferentes, con la condición de que R<sup>3</sup> no puede representar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cuando A representa S;
- Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo seleccionado de N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, en la que el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- y todos los demás grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o las definiciones de elementos estructurales.
- Otro de dichos ejemplos son los compuestos de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de éstos, en la que A representa O;
- X se selecciona de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- Y representa un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que no comprende más heteroátomos del anillo además del átomo de nitrógeno del anillo que se muestra en la fórmula I, en la que el anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes;
- R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, en donde t se selecciona de 0 y 1;
- R<sup>2</sup> representa fenileno que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>22</sup> iguales o diferentes;
- R<sup>3</sup> se selecciona de cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>- y Het-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, en la que u y v se seleccionan de 1 y 2, o R<sup>3</sup> es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en la que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en la que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>31</sup> iguales o diferentes, con la condición de que R<sup>3</sup> no puede representar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cuando A representa S;
- R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sup>22</sup> se selecciona de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sup>31</sup> se selecciona de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo seleccionado de N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, en la que el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- en la que todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- en la que todos los grupos alquilo, alcandiilo, C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub> y C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

- Asimismo, también con respecto a todos los compuestos específicos descritos en la presente memoria, tales como los ejemplos de compuestos que representan realizaciones de la invención en los que diversos grupos y números en la definición general de los compuestos de fórmula I tienen los significados específicos presentes en el compuesto específico respectivo, se aplica que son un aspecto de la presente invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y en forma de sus sales fisiológicamente aceptables y en forma de los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de éstos. Indistintamente de si un compuesto específico se describe en la presente memoria como un compuesto libre y/o como una sal específica, es un aspecto de la invención tanto en la forma del compuesto libre como en la forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de éstos. Por tanto, un aspecto de la invención también es un compuesto de fórmula I que se selecciona de uno cualquiera o más de los compuestos específicos de fórmula I descritos en la presente memoria, incluyendo los ejemplos de compuestos que se especifican a continuación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de éstos, en el que el compuesto de fórmula I es un aspecto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, si es aplicable. Como ejemplo se menciona un compuesto de fórmula I, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de éstos, que se selecciona de:
- ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,
- ácido (S)-1-(2-{4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,
- ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2-fluorofenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,



ácido (S)-1-(2-{4-[5-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-(2-{4-[5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,

5 ácido (S)-1-(2-{2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(piridin-3-iloxi)oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,

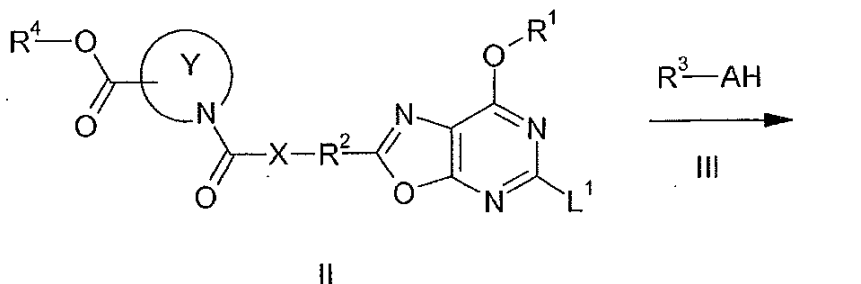
ácido (S)-1-{2-[2,6-dimetil-4-(5-fenoxi-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]acetil}pirrolidin-2-carboxílico y

10 ácido (S)-1-(2-{4-[5-(3-clorofenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,

en el que el compuesto ácido (S)-1-(2-{4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico puede estar presentes en la agrupación trans-2-fluorociclohexiloxi en la configuración S,S o en la configuración R,R o una mezcla de estas dos formas de la agrupación en cualquier proporción.

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

20



en la que los grupos A, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en los compuestos de fórmulas II y III se definen como en los compuestos de fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo L<sup>1</sup> en los compuestos de fórmula II es un grupo saliente que puede reemplazarse en una reacción de sustitución aromática nucleofílica, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o un grupo sulfóxido o un grupo sulfona, por ejemplo un grupo de fórmula -S(O)-Alq o -S(O)<sub>2</sub>-Alq, en las que Alq es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo metilo o etilo.

25

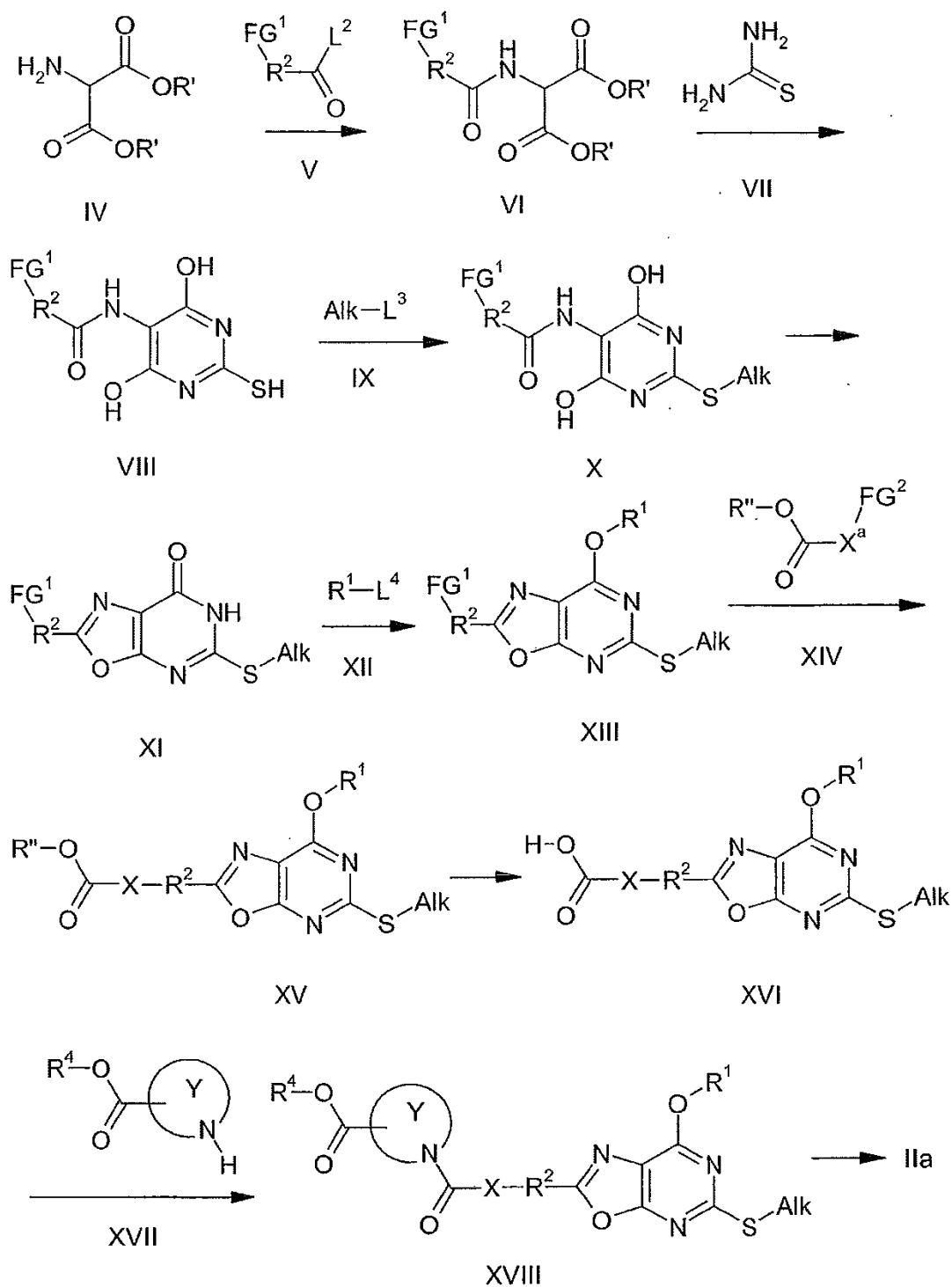
La reacción de los compuestos de fórmulas II y III es una reacción de sustitución aromática nucleofílica en el átomo de carbono en la posición 5 del anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, es decir, en el resto pirimidina, y puede realizarse bajo condiciones convencionales para dichas reacciones que son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

45

Los compuestos de partida de fórmulas II y III pueden obtenerse mediante procedimientos descritos en la bibliografía o de manera análoga a procedimientos descritos en la bibliografía, y en muchos casos están disponibles en el mercado. Por ejemplo, los compuestos de fórmula IIa, es decir, compuestos de la fórmula II en los que L<sup>1</sup> es un grupo sulfóxido de la fórmula Alk-S(O)<sub>2</sub>-, por ejemplo, pueden obtenerse haciendo reaccionar un éster del ácido aminomalónico de fórmula IV con un derivado de ácido carboxílico activado de fórmula V para producir un compuesto de fórmula VI, reacción de este último compuesto con tiourea de la fórmula VII para dar un compuesto de fórmula VIII, alquilación del tiol con un reactivo de alquilación de la fórmula IX para dar el tioéter de la fórmula X,

50

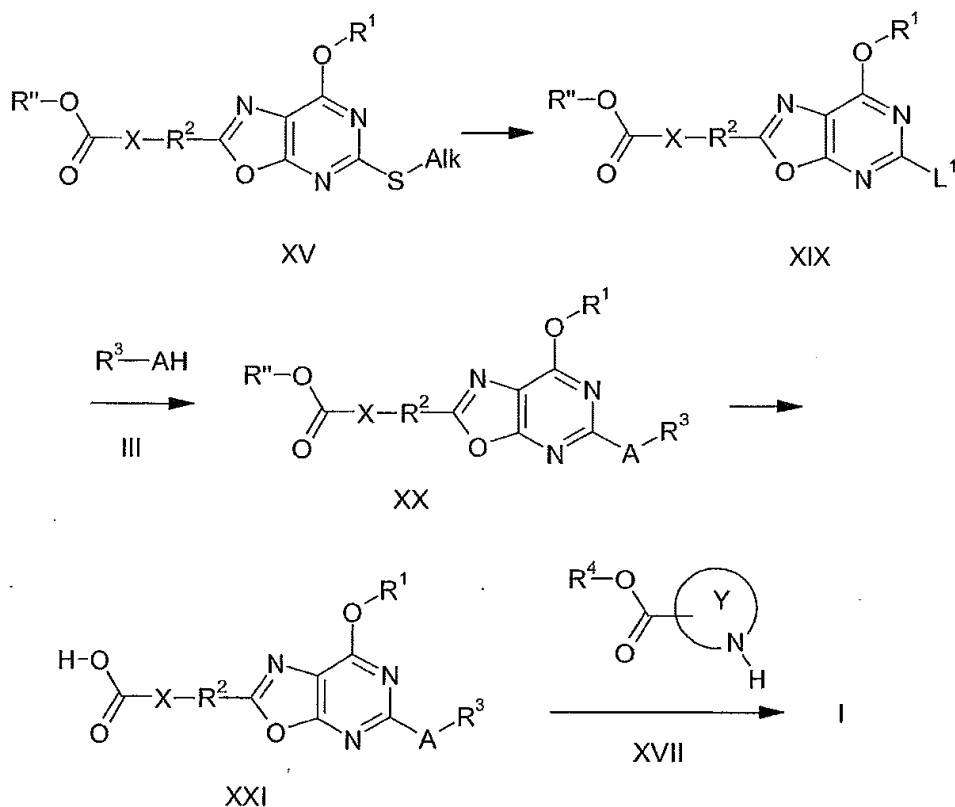
- 5 ciclación de este último compuesto, bajo formación del sistema de anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina para dar el compuesto de la fórmula XI, alquilación de este último compuesto en el átomo de oxígeno del grupo ceto o bien del grupo hidroxilo tautómero con un reactivo de alquilación de la fórmula XII, introducción de la agrupación  $R''O-C(O)-X$  en el compuesto de la fórmula XIII mediante reacción con un compuesto de la fórmula XIV, desprotección del compuesto de la fórmula XV obtenido para dar el ácido carboxílico de la fórmula XVI, introducción de la agrupación  $R^4O-C(O)-Y$  mediante reacción con un compuesto de la fórmula XVII y oxidación de la agrupación tioéter en el compuesto de la fórmula XVIII obtenido para el correspondiente sulfóxido o sulfona de la fórmula IIa.



- 10 La secuencia en que se introducen las unidades estructurales durante la síntesis de un compuesto de fórmula I también puede ser diferente, por ejemplo en un compuesto de fórmula XV se puede oxidar la agrupación tioéter

primero para dar el correspondiente sulfóxido o sulfona de la fórmula XIX, en donde  $L^1$  representa  $-S(O)-Alk$  o bien  $-S(O)_2-Alk$ , e introducir la agrupación  $-A-R^3$  mediante reacción con un compuesto de la fórmula III y luego desproteger el compuesto de la fórmula XX obtenido, lo cual proporciona el ácido carboxílico de la fórmula XXI, e introducir la agrupación  $R^4O-C(O)-Y-$  mediante reacción con un compuesto de fórmula XVII, lo cual proporciona el compuesto de la fórmula I.

5



Los grupos A, X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  en los compuestos de fórmulas IIa, V, VI, VIII, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX y XXI se definen como en los compuestos de fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo  $X^a$  en los compuestos de fórmula XIV se define como el grupo X en los compuestos de fórmula I, o comprende una parte del grupo X en el compuesto deseado de fórmula II, de forma que después de la reacción de los compuestos de fórmulas XIII y XIV, el grupo  $X^a$  y cualquier parte de los grupos  $FG^1$  y  $FG^2$  que permanecen en el compuesto de la fórmula XV juntos forman el grupo X deseado. Por ejemplo, en el caso de que el grupo X sea un grupo alcandiiloxi, el grupo  $X^a$  en el compuesto de fórmula XIV puede ser el grupo alcandiiloxi deseado, y el grupo  $FG^2$  puede ser un átomo de hidrógeno unido al átomo de oxígeno, o el grupo  $X^a$  puede ser la parte de alcandiilo, el grupo  $FG^2$  es un grupo saliente, y el grupo  $FG^1$  en los compuestos de la fórmula XIII es un grupo hidroxilo cuyo átomo de oxígeno, junto con la parte alcandiilo, forma entonces el grupo alcandiiloxi deseado después de la alquilación del compuesto de fórmula XIII con el compuesto de fórmula XIV.

20

Los grupos  $FG^1$  y  $FG^2$  en los compuestos de fórmulas V, VI, VIII, X, XI, XIII y XIV son grupos funcionales adecuados para el tipo de acoplamiento utilizado para formar el grupo deseado X a partir del grupo  $X^a$  y cualquier parte de los grupos  $FG^1$  y  $FG^2$  que permanece en los compuestos de la fórmula XV. Por ejemplo, si el grupo  $X^a$  está unido al grupo  $R^2$  o a un átomo en el grupo  $FG^1$ , tal como un átomo de oxígeno en un grupo hidroxilo que representa  $FG^1$  como se mencionó anteriormente, a través de una reacción de sustitución nucleofílica,  $FG^2$  puede ser un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, como metansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi o toluensulfoniloxi. Si el grupo  $X^a$  está unido al grupo  $R^2$  a través de una reacción catalizada por un metal de transición,  $FG^2$  puede ser un grupo saliente, tal como un ácido borónico, un éster de ácido borónico, un grupo dialquilborano o estannano, y en este caso  $FG^1$  puede ser un halógeno.  $FG^2$  también puede ser un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono que sea parte de un doble enlace en un grupo alcandiilo que representa  $X^a$  si se emplea una reacción de Heck para unir  $X^a$  a  $R^2$ , y en este caso  $FG^1$  puede ser un halógeno. Si se emplea una reacción de Wittig o una reacción de Wittig-Horner para unir  $X^a$  a  $R^2$ ,  $FG^2$  puede ser un grupo fosfonio, tal como trifenilfosfonio, o un grupo fosfonilo, tal como dietilfosfonilo, y el compuesto de fórmula XIV puede ser una sal de fosfonio o un éster de ácido fosfónico, y en este caso  $FG^1$  puede ser un grupo aldehído  $-C(O)-H$  o un grupo cetona -

35

C(O)-alquilo, y viceversa. En general, el grupo  $FG^1$  está presente en el átomo de carbono en el grupo fenileno o el grupo heterocíclico que representa  $R^2$  que en los compuestos de fórmulas XV, IIa y I porta el grupo X. El grupo  $FG^1$  en los compuestos de fórmulas V, VI, VIII, X y XI también puede estar presente en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo que en el compuesto de fórmula XIII reacciona con el compuesto de fórmula XIV. Por ejemplo, un grupo hidroxilo que representa  $FG^1$  en el compuesto de la fórmula XIII puede estar presente en los compuestos de fórmulas V, VI, VIII, X y XI en forma protegida, por ejemplo en forma de un grupo hidroxilo eterificado, tal como bencil éter o un alquil éter, como un metil éter. Éteres de este tipo pueden disociarse según métodos bien conocidos por el experto en la materia. Un resumen de los métodos para la eliminación de grupos protectores puede encontrarse en la bibliografía, por ejemplo en P.J. Kocienski, *Protecting Groups* (Thieme Verlag, 1994), o T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, 1999).

El grupo  $L^1$  en los compuestos de fórmulas IIa y XIX se define como se especificó anteriormente. El grupo  $L^2$  en los compuestos de fórmula V es un grupo saliente nucleofílicamente sustituible y en particular puede ser un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, y por tanto el compuesto de fórmula V puede ser un haluro de ácido carboxílico.  $L^2$  también puede ser un grupo de fórmula  $R^2-C(O)-O$  y por tanto el compuesto de la fórmula V puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido carboxílico. Los grupos  $L^3$  y  $L^4$  son grupos salientes que pueden ser reemplazados en una reacción de sustitución nucleófila, y pueden ser, en particular, un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo tal como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y toluensulfonilo, es decir, compuestos de las fórmulas IX y XII pueden ser, por ejemplo, haluros orgánicos o sulfonatos. El grupo  $R'$  en los compuestos de las fórmulas IV y VI puede ser alquilo tal como, por ejemplo, alquilo ( $C_1-C_3$ ) tal como metilo o etilo. El grupo  $R''$  en los compuestos de las fórmulas XIV, XV, XIX y XX es un grupo adecuado para proteger la función ácido carboxílico en forma de un éster, por ejemplo un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), tal como metilo, etilo o terc-butilo, o un grupo bencilo. Como se ha mencionado, los compuestos de la fórmula XI pueden presentarse también en otra forma tautómera, por ejemplo en forma de los respectivos derivados de 7-hidroxioxazolo[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. En la medida en que sea aplicable, para todos los compuestos que se presentan en la preparación de los compuestos de la fórmula I se cumple que pueden presentarse en otra forma tautómera a la representada en sus fórmulas. En las reacciones de este procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula II, al igual que en todas las otras reacciones que se llevan a cabo en la preparación de los compuestos de la fórmula I, los compuestos de partida también pueden obtenerse en forma de una sal y/o pueden obtenerse productos en forma de una sal. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula IV puede emplearse en forma de una sal de adición de ácidos, tal como el hidrocloreto.

La reacción de los compuestos de fórmulas IV y V puede realizarse en condiciones convencionales para la acilación de una amina con un derivado de ácido carboxílico activado, tal como un haluro o anhídrido de ácido. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter, tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, una cetona, tal como acetona o butan-2-ona, un éster, tal como acetato de etilo o acetato de butilo, o agua, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $40^\circ\text{C}$ , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $30^\circ\text{C}$ . 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 orgánica, tal como un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio. La reacción de los compuestos de fórmulas VI y VII se lleva a cabo, en general, 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  $20^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente  $40^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ , 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 en el grupo Alk, que porta el grupo  $L^3$ , y puede llevarse a cabo bajo condiciones estándar para reacciones de este tipo que son bien conocidas por el experto en la materia. Por lo general, en función de las particularidades del caso respectivo, 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, dibutiléter, diisopropiléter o DME, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, incluidas mezclas bifásicas con disoluciones acuosas, a temperaturas de aproximadamente  $-20^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente  $30^\circ\text{C}$ . Por lo general, es favorable, con el fin de aumentar la nucleofilia del compuesto de la fórmula VIII y/o para la unión de un ácido que es liberado 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 bicarbonato de metal alcalino tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio,

carbonato de cesio o bicarbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc.-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula VIII también puede tratarse por separado con una base antes de la reacción con el compuesto de la fórmula IV, y transformarse en una sal.

5 La ciclación del compuesto de la fórmula X para dar el compuesto de la fórmula XI puede llevarse a cabo favorablemente en presencia de un haluro de fósforo tal como pentacloruro de fósforo u óxido-cloruro 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  
10 aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 100°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 80°C.

La reacción de los compuestos de las fórmulas XI y XIII es una reacción de sustitución nucleófila adicional en el átomo de carbono en el grupo R<sup>1</sup>, que porta el grupo L<sup>4</sup>, y puede llevarse a cabo bajo condiciones estándar para reacciones de este tipo que son bien conocidas por el experto en la materia. Por lo general, en función de las particularidades del caso respectivo, 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, dibutiléter, diisopropiléter o DME, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 100°C, por ejemplo a temperaturas de  
15 aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 80°C. Por lo general, es favorable, con el fin de aumentar la nucleofilia del compuesto de la fórmula XI y/o para la unión de un ácido que es liberado durante la reacción, 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 bicarbonato de metal alcalino tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o bicarbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc.-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula XI puede tratarse por separado todavía con una base antes de la reacción con el compuesto de la fórmula XII, y transformarse en una sal. Un  
20 compuesto de la fórmula XI puede prepararse no sólo mediante reacción con un compuesto de la fórmula XII, sino también puede transformarse en un compuesto de fórmula XIII mediante reacción con el respectivo alcohol de la fórmula R<sup>1</sup>-OH, en donde R<sup>1</sup> está definido como en los compuestos de la fórmula I y, adicionalmente, pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu en presencia de un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo, y de una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un  
25 éter tal como THF o dioxano (véase O. Mitsunobu, *Synthesis* (1981), 1-28).

El acoplamiento de los compuestos de fórmula XIII con compuestos de la fórmula XIV puede realizarse mediante reacciones de diversos tipos como se indicó anteriormente, por ejemplo a través de una reacción de alquilación. Por  
30 ejemplo, si el grupo R<sup>2</sup> porta un grupo hidroxilo que representa FG<sup>1</sup>, puede alquilarse utilizando un compuesto de fórmula XIV en la que FG<sup>2</sup> es un grupo saliente adecuado para reacciones de sustitución nucleofílica, tal como un átomo de halógeno, como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo, como metansulfonilo o toluensulfonilo. La reacción de sustitución nucleofílica en el átomo de carbono en el compuesto de fórmula XIV que porta el grupo FG<sup>2</sup> puede realizarse bajo condiciones convencionales para estas reacciones que son bien conocidas por los expertos en la técnica. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado, tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter, tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona, tal como acetona o butan-2-ona, un éster, tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo, tal como acetonitrilo, una amida tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, por ejemplo a temperaturas de  
35 aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, dependiendo de las particularidades del caso específico. En general, es favorable para potenciar la nucleofilia del compuesto de la fórmula XIII y/o para unir un ácido que se libera durante la reacción, 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 bicarbonato de metal alcalino, como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o bicarbonato de sodio, o un alcóxido o una amida, tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc.-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de fórmula XIII en la que FG<sup>1</sup> es hidroxilo también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de fórmula XIV. Un compuesto de fórmula XIII en la que FG<sup>1</sup> es  
40 hidroxilo puede transformarse en un compuesto de fórmula XV no sólo mediante reacción con un compuesto de fórmula XIV, en donde FG<sup>2</sup> es un grupo saliente como se ha indicado, sino también mediante reacción con el respectivo alcohol, es decir, con un compuesto de fórmula XIV en la que FG<sup>1</sup> es hidroxilo, bajo condiciones de la reacción de Mitsunobu. El acoplamiento de los compuestos de fórmula XIII con compuestos de fórmulas XIV a través de una reacción catalizada por un metal de transición puede realizarse también bajo las condiciones de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, tal como la reacción de acoplamiento de Heck, de  
45  
50  
55  
60  
65

Stille o de Suzuki (c.f. A. de Meijere y F. Diederich (eds.), *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Wiley-VCH, 2004)).

La desprotección del grupo ácido carboxílico R"-protegido en los compuestos de fórmula XV para producir los compuestos de fórmula XVI puede lograrse mediante métodos convencionales que son muy conocidos por los expertos en la técnica y que se resumen en los libros mencionados anteriormente de P.J. Kocienski y de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, por ejemplo bajo condiciones básicas mediante un tratamiento con un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio en el caso de compuestos en los que R" es un grupo alquilo, tal como metilo o etilo, mediante un tratamiento con ácido trifluoroacético en el caso de compuestos en los que R" es un grupo terc-butilo, o mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como paladio sobre carbón en el caso de compuestos en que R" es un grupo bencilo.

Para la introducción del resto R<sup>4</sup>O-C(O)-Y-, el grupo ácido carboxílico HO-C(O)- en los compuestos de fórmula XVI en general se activa in situ mediante un reactivo de acoplamiento de amida habitual o se convierte en un derivado de ácido carboxílico reactivo que puede prepararse in situ o aislarse. Así, por ejemplo, el compuesto de fórmula XVI puede convertirse en un haluro de ácido mediante un tratamiento con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o cloruro de oxalilo, o puede tratarse con un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, para producir un anhídrido mixto. Los reactivos de acoplamiento habituales que se pueden emplear son anhídrido propanfosfónico, N,N'-carbonildiazoles como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), carbodiimidas como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), carbodiimidas junto con aditivos como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), reactivos de acoplamiento a base de uronio como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metileno)amino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y reactivos de acoplamiento a base de fosfonio como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinfosfonio (PyBroP).

Las condiciones de reacción para la preparación de los compuestos de fórmula XVIII a partir de compuestos de fórmulas XVI y XVII y los compuestos de fórmula XI dependen de las particularidades del caso específico, por ejemplo el reactivo de acoplamiento empleado, y son muy conocidas por los expertos en la técnica. Así, por ejemplo, en el caso de una activación del compuesto de fórmula XVI a través de un cloruro de ácido o bromuro de ácido, la reacción de acoplamiento con la amina cíclica de fórmula XVII en general se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado, o un éter, tales como los mencionados anteriormente, un éster, tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo, tal como acetonitrilo, o agua, o una mezcla de disolventes que incluye una mezcla de agua y un disolvente orgánico que es miscible o inmiscible con agua, a unas temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 100°C, en particular a unas temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo a aproximadamente la temperatura ambiente. De manera favorable, la reacción de un haluro de acilo, que se deriva del ácido carboxílico de fórmula XVI con un compuesto de la fórmula XVII se realiza en presencia de una base, tal como una amina terciaria, como trietilamina, etildisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica, tal como un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio. En el caso de que el grupo ácido carboxílico en los compuestos de fórmula XVI se active mediante un reactivo de acoplamiento de amida tal como, por ejemplo, una carbodiimida o TOTU, la reacción en general se llevará a cabo bajo condiciones anhidras en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter como THF, dioxano o DME, una amida como DMF o NMP, a unas temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 80°C, en particular a unas temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C en presencia de una base, tal como una amina terciaria, como trietilamina, etildisopropilamina o N-metilmorfolina. En el caso de que el compuesto de fórmula XVII se emplee en forma de una sal de adición de ácidos en la reacción con el compuesto de la fórmula XVI, normalmente se añade una cantidad suficiente de una base para liberar el compuesto libre de fórmula XVII. La oxidación del grupo Alk-S en los compuestos de la fórmula XVIII para dar el grupo sulfóxido o sulfona en los compuestos de la fórmula IIa puede llevarse a cabo con ayuda de peróxido de hidrógeno o de un perácido tal como ácido 3-cloroperbenzoico o ácido monoperoxiftálico en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como diclorometano o cloroformo, o un éster tal como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, a temperaturas de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 40°C, por ejemplo a aproximadamente 20°C.

Las explicaciones anteriores para la oxidación de los compuestos de la fórmula XVIII para dar los compuestos de la fórmula IIa son válidos correspondientemente para la oxidación de los compuestos de la fórmula XV en los compuestos de la fórmula XIX, y asimismo son válidas las explicaciones indicadas para la reacción de los compuestos de la fórmula II y III, para la desprotección del grupo ácido carboxílico en los compuestos de la fórmula XV y para la reacción de los compuestos de la fórmula XVI y XVII de manera correspondiente para la reacción de los compuestos de la fórmula XIX y III, la desprotección del grupo ácido carboxílico en los compuestos de la fórmula XX y la reacción de los compuestos de la fórmula XXI y XVII.

También se puede modificar la secuencia de las etapas en la preparación de los compuestos de la fórmula X y hacer reaccionar primero un éster del ácido aminomalónico de la fórmula IV como el éster dietílico en presencia de un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio con tiourea, alquilar después el átomo de azufre, por ejemplo metilar con yodometano, y acilar el producto obtenido con un compuesto de la fórmula V (véase M. H. Holschbach et al., Eur. J. Med. Chem. 41 (2006), 7-15).

Otros compuestos de fórmula I pueden obtenerse a partir de compuestos adecuados preparados según los procesos descritos anteriormente por funcionalización o modificación de los grupos funcionales contenidos, según 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 puede liberarse a partir de un grupo éter por ruptura de éter, por ejemplo por medio de tribromuro de boro, o a partir de un grupo hidroxilo protegido por desprotección, puede esterificarse para dar un éster de ácido carboxílico o un éster de ácido sulfónico, o eterificarse. Las eterificaciones de grupos hidroxilo pueden realizarse de modo favorable por alquilación con el compuesto de halógeno respectivo, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato 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 indicada anteriormente. Un grupo hidroxilo puede transformarse en un haluro por tratamiento con un agente de halogenación. Un átomo de halógeno puede reemplazarse por una diversidad de grupos en una reacción de sustitución que puede también ser una reacción catalizada por metales de transición. Un grupo nitro puede reducirse a un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Un grupo amino puede modificarse bajo condiciones convencionales para la alquilación, por ejemplo mediante una reacción con un compuesto de halógeno o mediante aminación reductora de un compuesto de carbonilo, o para la acilación o sulfonación, por ejemplo mediante una reacción con un derivado de ácido carboxílico reactivo, como un cloruro o anhídrido de ácido o un cloruro de ácido sulfónico, o con un ácido carboxílico activado que puede obtenerse a partir del ácido carboxílico mediante un tratamiento con un agente de acoplamiento, tal como CDI, una carbodiimida, tal como DCC o EDC, HATU, TOTU, TBTU, por ejemplo. Un grupo éster carboxílico puede hidrolizarse en condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico puede activarse o convertirse en un derivado reactivo como se ha mencionado anteriormente y hacerse reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Una amida primaria puede deshidratarse para dar un nitrilo. Un átomo de azufre, por ejemplo en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico, puede oxidarse con un peróxido, tal como peróxido de hidrógeno, o un perácido para dar un resto sulfóxido S(O) o un resto sulfona S(O)<sub>2</sub>. Un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo cetona puede reducirse a un alcohol, por ejemplo por medio de un hidruro complejo tal como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio o borohidruro de sodio. Un compuesto de fórmula I o un intermedio, tal como un compuesto de fórmula II, que contenga un doble enlace o un triple enlace en el grupo X, que puede obtenerse con facilidad a través de una reacción de acoplamiento catalizada por un metal de transición a partir de un compuesto de fórmula XIV que contenga un doble o triple enlace en el grupo X<sup>a</sup> y un compuesto de fórmula XIII como se indicó anteriormente, puede convertirse en un compuesto en el que X es un grupo saturado, mediante una hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de paladio.

Todas las reacciones usadas en las síntesis descritas anteriormente de los compuestos de fórmula I son conocidas per se por los expertos en la técnica y pueden realizarse en condiciones convencionales según, o de manera análoga a los 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, Nueva York). Si se desea, los compuestos obtenidos de fórmula I, así como cualquier compuesto intermedio, pueden purificarse mediante procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo por recristalización o cromatografía. Como ya se ha mencionado, todos los compuestos de partida e intermedios empleados en las síntesis descritas anteriormente que contienen un grupo ácido o básico, también pueden emplearse en forma de sales, y todos los intermedios y compuestos diana finales también pueden obtenerse en forma de sales. Asimismo, como ya se ha mencionado anteriormente, dependiendo de las circunstancias del caso específico, con el fin de evitar un desarrollo indeseado de una reacción o reacciones adversas durante la síntesis de un compuesto, en general puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente los grupos funcionales introduciendo grupos protectores y desprotegerlos en una fase posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores que posteriormente se convierten en los grupos funcionales deseados. Como ejemplos de grupos protectores se pueden mencionar los grupos protectores de amino que pueden ser grupos acilo o grupos alquiloxicarbonilo, por ejemplo un grupo terc-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-ilmtoxycarbonilo que se puede eliminar por tratamiento con piperidina, y grupos protectores de grupos ácido carboxílico que se pueden proteger en forma de grupos éster, como ésteres terc-butilílicos que se pueden desproteger por tratamiento con ácido trifluoroacético, o ésteres bencilílicos que se pueden desproteger por hidrogenación catalítica. Como un ejemplo de un grupo precursor, puede mencionarse el grupo nitro, que puede convertirse en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Dichas estrategias sintéticas, y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso específico, son conocidos por los expertos en la técnica.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida e intermedios que aparecen en la síntesis de los compuestos de fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas II, IIa, III, IV, V, VI, VIII, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX y XXI, en las que A, X, X<sup>a</sup>, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R', R'', Alk, FG<sup>1</sup>, FG<sup>2</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>4</sup> se definen como anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales, y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como intermedios. La invención también incluye todas las formas tautoméricas de dichos intermedios y compuestos de partida. Todas las explicaciones dadas anteriormente y las realizaciones especificadas anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula I se aplican asimismo a dichos intermedios y compuestos de partida. Un aspecto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de partida e intermedios específicos descritos en la presente memoria. Indistintamente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son un aspecto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos de cualquiera de ellos.

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

La cantidad de un compuesto de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o solvatos 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% en peso del compuesto de fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables. La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo en un modo conocido per se. Para este fin, uno o más compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o solvatos, junto con una o más sustancias portadoras 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 componen en una forma de administración y dosificación adecuadas que pueden usarse en medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipientes y aditivos pueden usarse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen de una manera indeseable con los compuestos de 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, emulgentes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, aromas y sustancias aromáticas. Son ejemplos de sustancias portadoras y aditivos el agua, disolución de cloruro de sodio fisiológica, aceites vegetales, ceras, alcoholes, tales como etanol, isopropanol, 1,2-propandiol, alcoholes bencílicos o glicerol, polioles, manitol, polietilenglicoles, 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 sus mezclas, por ejemplo mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos también se pueden liofilizar, y los liofilizados obtenidos se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables.

La dosificación de un compuesto de fórmula I y/o una sal fisiológicamente aceptable y/o su solvato que se va a administrar depende del caso específico y, como es habitual, tiene que ser adaptada por el médico según las reglas y procedimientos habituales a las circunstancias individuales para conseguir un efecto óptimo. Por ejemplo, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno que se ha de tratar, el sexo, la edad, el peso y la sensibilidad individual del paciente humano o animal, de la eficacia y duración de la acción del compuesto utilizado, de si el tratamiento es para la terapia de una enfermedad aguda o crónica o profiláctico, o de si se administran otros compuestos activos además de un compuesto de 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 pese aproximadamente 75 kg para obtener los resultados deseados. La dosis diaria en este caso se puede administrar en una dosis única o, en particular, cuando se administran dosis mayores, dividida en varias dosis, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración puede también llevarse a cabo en forma continua, por ejemplo, por inyección o infusión continua.



Dependiendo de la conducta individual de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

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

10 Los compuestos preparados en general se caracterizaron mediante datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por combinación de HPLC analítica/caracterización MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). En la caracterización de RMN, se muestra el desplazamiento químico  $\delta$  (en ppm), el número de átomos de hidrógeno y la multiplicidad (s = singulete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, dt = triplete doble, c = cuadruplete, m = multiplete; a = ancho) de los picos. En la caracterización de MS, en general se muestra 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.

#### Método LC1

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

#### Método LC2

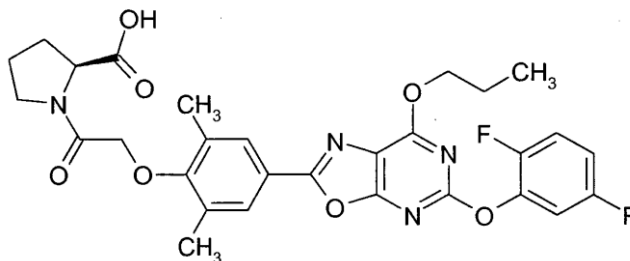
30 Columna: UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7  $\mu$ m; caudal: 0,9 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,035%; eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 1,1 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,6 min; método de ionización MS: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

#### Método LC3

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

#### 40 Ejemplo 1

Ácido (S)-1-(2-(4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi)acetil)pirrolidina-2-carboxílico



45 (a) Éster dietílico del ácido 2-(4-metoxi-3,5-dimetilbenzoilamino)malónico

116,8 g de hidrocloreto de éster dietílico del ácido aminomalónico se disolvieron en 700 ml de diclorometano y, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se mezclaron con 231 ml de trietilamina. Luego se añadió gota a gota, lentamente, una disolución de 109,6 g de cloruro de 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoilo en 400 ml de diclorometano. Después de 2 h a 0°C, se añadieron lentamente 200 ml de agua. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con ácido clorhídrico 2 M y después con agua, se secaron con sulfato de sodio, filtraron y concentraron por evaporación. El residuo se trató con metil-

terc.-butiléter, tras lo cual se separó por filtración el precipitado resultante, lo que proporcionó 178,7 g del compuesto del título.

(b) 4,6-dihidroxi-5-(4-metoxi-3,5-dimetilbenzoilamino)pirimidin-2-tiolato de sodio

5 20,6 g de tiourea en 900 ml de etanol absoluto se mezclaron con 1,5 equivalentes de metóxido de sodio (disolución al 30% en metanol). Después de la adición de 91 g de éster dietílico del ácido 2-(4-metoxi-3,5-dimetilbenzoilamino)malónico en pequeñas porciones, la mezcla se agitó durante 3 h a 60°C. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el precipitado se filtró con succión, se lavó con 100 ml de etanol y 100 ml de dietiléter y se secó en vacío. Se obtuvieron 78,2 g del compuesto del título bruto.

(c) N-(4,6-dihidroxi-2-metilsulfanilpirimidin-5-il)-4-metoxi-3,6-dimetil-benzamida

15 19,1 g de 4,6-dihidroxi-5-(4-metoxi-3,5-dimetilbenzoilamino)pirimidin-2-tiolato de sodio en 190 ml de agua y 80 ml de N-metilpirrolidin-2-ona se enfriaron hasta 0°C. Bajo enfriamiento se añadieron 5,9 g de hidróxido de sodio, tras lo cual la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C. Después se añadió una disolución de 3,7 ml de yodometano en 4,3 ml de N-metilpirrolidin-2-ona. Después de finalizada la reacción (2 h) la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado obtenido se filtró con succión, se lavó con agua y se secó en vacío. Se obtuvieron 10,1 g del compuesto del título.

20 LC/MS (método LC1): T.r. = 1,03 min; m/z = 336,1 [M+H]<sup>+</sup>

(d) 2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5-metilsulfaniloxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol

25 10,1 g de N-(4,6-dihidroxi-2-metilsulfanilpirimidin-5-il)-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida en 55 ml de óxido-cloruro de fósforo se calentaron durante 3 h hasta 60°C. Después del enfriamiento, el sólido obtenido se filtró con succión y se lavó con metil-terc.-butiléter. Después, el sólido se disolvió en una mezcla de diclorometano y tetrahidrofurano, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó y se concentró en vacío. Se obtuvieron 5,9 g del compuesto del título.

30 LC/MS (método LC1): T.r. = 1,24 min; m/z = 318,08 [M+H]<sup>+</sup>

(e) 2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5-metilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

35 5,9 g de 2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5-metilsulfaniloxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol se disolvieron en 150 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclaron con 7,7 g de carbonato de potasio y luego con 2,7 g de 1-bromopropano. La disolución se agitó durante 5 h a 60°C y luego, después del enfriamiento, se vertió sobre 150 ml de agua. El precipitado se filtró con succión. La mezcla de regiosómeros obtenida se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de dióxido de silicio-Isolute de 50 g, heptano/éster etílico del ácido acético 9/1). Junto a 1,4 g de 2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5-metilsulfanil-6-propil-6H-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona (LC/MS (método LC1): T.r. = 1,43 min; m/z = 360,13 [M+H]<sup>+</sup>), se obtuvieron 2,5 g del compuesto del título.

40 LC/MS (método LC1): T.r. = 1,51 min; m/z = 360,13 [M+H]<sup>+</sup>

(f) 2,6-dimetil-4-(5-metilsulfanil-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenol

45 Una disolución de 2,5 g de 2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5-metilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 50 ml de diclorometano se mezcló lentamente a -20°C con 0,70 ml de tribromuro de boro. Después de 1 h a -20°C y de 2 h a la temperatura ambiente, la mezcla se enfrió bruscamente mediante la adición de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, manteniéndose la temperatura por debajo de 5°C. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron en vacío. Se obtuvieron 2,0 g del compuesto del título.

50 LC/MS (método LC1): T.r. = 1,41 min; m/z = 346,11 [M+H]<sup>+</sup>

(g) Éster terc.-butílico del ácido [2,6-dimetil-4-(5-metilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]acético

55 Una disolución de 2,00 g de 2,6-dimetil-4-(5-metilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)fenol en 20 ml de N,N-dimetilformamida se mezcló con 3,20 g de carbonato de potasio, seguido de 0,93 ml de éster terc.-butílico del ácido bromoacético. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 h a 60°C, y luego se dejó enfriar y se vertió sobre agua. El precipitado obtenido se filtró con succión y se secó en vacío. Se obtuvieron 2,45 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,52 min; m/z = 460,18 [M+H]<sup>+</sup>

60 (h) Éster terc.-butílico del ácido [4-(5-metanosulfonil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acético

65 250 mg de éster terc.-butílico del ácido [2,6-dimetil-4-(5-metilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]acético se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Luego se añadieron a 0°C. 268 mg de ácido 3-cloroperbenzoico, tras lo cual la mezcla se agitó durante 12 h a la temperatura ambiente. Después del tratamiento de la mezcla con lejía de sosa 1 M, las capas se separaron, tras lo cual la capa orgánica se extrajo dos veces con

diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa de hidrógeno-sulfito de sodio al 10%, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron por evaporación en vacío. Se obtuvieron 268 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,38 min; m/z = 492,17 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (i) Éster terc.-butílico del ácido {4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético

10 Una disolución de 100 mg de éster terc.-butílico del ácido [4-(5-metanosulfonyl-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acético en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida se mezcló con 62 mg de carbonato de potasio y 32 mg de 2,5-difluorofenol. La mezcla se agitó durante 12 h a la temperatura ambiente. Después, la mezcla se vertió sobre agua, se neutralizó mediante la adición de disolución acuosa de bisulfato de sodio al 10% y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron en vacío. Después de filtración, el disolvente se separó por destilación en vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, lo cual

15 LC/MS (método LC1): T.r. = 1,47 min; m/z = 542,20 [M+H]<sup>+</sup>

- (j) Acido {4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acético

20 69 mg de éster terc.-butílico del ácido {4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético se disolvieron en 1,6 ml de diclorometano y se trataron con 0,8 ml de ácido trifluoroacético. Después de 16 h, la mezcla se concentró y liofilizó. Se obtuvieron 71 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,35 min; m/z = 486,33 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 (k) Éster terc.-butílico del ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico

30 60 mg de ácido {4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acético se disolvieron en 1 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclaron con 35 mg de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 7 mg de 1-hidroxí-7-azabenzotriazol y 139 µl de N,N-diisopropiletilamina, y 5 min después, con 17 mg de éster terc.-butílico de L-prolina. Después de 16 h a la temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de agua, tras lo cual la mezcla se llevó a pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio y disolución de sal común, se secaron y se concentraron en vacío. Se obtuvieron 61 mg del

35 compuesto del título.  
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,46 min; m/z = 639,26 [M+H]<sup>+</sup>

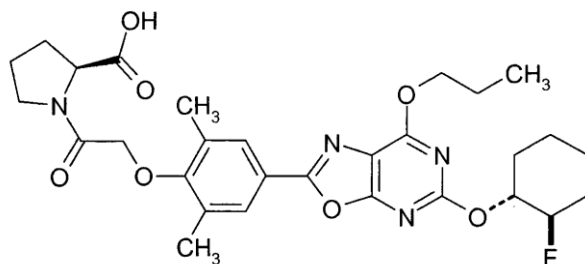
- (l) Ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico

40 59 mg de éster terc.-butílico del ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico se disolvieron en 1,2 ml de diclorometano y 0,5 ml de ácido trifluoroacético. Después de 16 h a la temperatura ambiente, la mezcla se concentró en vacío y se liofilizó. Se obtuvieron 53 mg del compuesto del título.

45 LC/MS (método LC1): T.r. = 1,36 min; m/z = 583,19 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 2

- 50 Ácido (S)-1-(2-{4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico



(a) Éster terc.-butílico del ácido {4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acético

Una suspensión de 10 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) en 2 ml de N,N-dimetilformamida se mezcló bajo una atmósfera de argón y a 0°C con 26 mg de trans-2-fluorociclohexanol. Después de 15 min, se añadió lentamente una disolución de 100 mg de éster terc.-butílico del ácido [4-(5-metanosulfonil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acético en 1 ml de N,N-dimetilformamida. Después de 12 h a la temperatura ambiente, la mezcla se enfrió bruscamente mediante la adición de agua y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Las capas orgánicas reunidas se secaron y concentraron en vacío. Se obtuvieron 101 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,49 min; m/z = 530,26 [M+H]<sup>+</sup> y 552,26 [M+Na]<sup>+</sup>

b) Ácido {4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acético

98 mg de éster terc.-butílico del ácido {4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acético se disolvieron en 3,5 ml de diclorometano y se trataron con 1,5 ml de ácido trifluoroacético. Después de 16 h, la mezcla se concentró y liofilizó. Se obtuvieron 96 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,35 min; m/z = 474,20 [M+H]<sup>+</sup>

(c) Éster terc.-butílico del ácido (S)-1-(2-{4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico

82 mg de ácido {4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acético se mezclaron en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclaron con 48 mg de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 10 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 195 µl de N,N-diisopropiletilamina, y 5 min después, se mezclaron con 24 mg de éster terc.-butílico de L-prolina. Después de 16 h a la temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de agua, tras lo cual la mezcla se llevó a pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron y se concentraron en vacío. Se obtuvieron 79 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,44 min; m/z = 627,31 [M+H]<sup>+</sup>

(d) Ácido (S)-1-(2-{4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico

76 mg de éster terc.-butílico del ácido (S)-1-(2-{4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico se disolvieron en 1,6 ml de diclorometano y 0,8 ml de ácido trifluoroacético. Después de 16 h a la temperatura ambiente, la mezcla se concentró en vacío y se liofilizó. Se obtuvieron 83 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,33 min; m/z = 571,25 [M+H]<sup>+</sup>

En analogía a la preparación de los compuestos de ejemplo arriba descritos se prepararon los compuestos de ejemplo recogidos en la Tabla 1. En parte se obtuvieron en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la fórmula I

| Ejemplo | Nombre  | Método de LC/ | m/z [M+H] <sup>+</sup> | Rt [min] |
|---------|---|---------------|------------------------|----------|
| 3       | Ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2-fluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico           | LC1           | 565,38                 | 1,32     |
| 4       | Ácido (S)-1-(2-{4-[5-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico | LC1           | 579,40                 | 1,36     |
| 5       | Ácido (S)-1-(2-{4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico | LC1           | 579,42                 | 1,36     |
| 6       | ácido (S)-1-(2-{2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(piridin-3-iloxi)oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico          | LC1           | 546,56                 | 1,24     |
| 7       | Ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico      | LC1           | 583,38                 | 1,36     |
| 8       | Ácido (S)-1-(2-{2,6-dimetil-4-(5-fenoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico                    | LC1           | 547,40                 | 1,36     |
| 9       | Ácido (S)-1-(2-{4-[5-(3-clorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico            | LC1           | 581,12                 | 1,40     |
| 10      | ácido (S)-1-(2-{4-[5-(3-clorofenoxi)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)-pirrolidin-2-carboxílico             | LC2           | 567,15                 | 1,37     |
| 11      | ácido (S)-1-(2-{4-[7-etoxi-5-(3-fluorofenoxi)oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)-pirrolidin-2-carboxílico             | LC2           | 551,15                 | 1,33     |

| Ejemplo | Nombre   | Método de LC/ | m/z [M+H] <sup>+</sup> | Rt [min] |
|---------|--|---------------|------------------------|----------|
| 12      | ácido (S)-1-(2-{4-[7-etoxi-5-(2-fluorofenoxi)oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)-pirrolidin-2-carboxílico                          | LC2           | 551,16                 | 1,32     |
| 13      | ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)-pirrolidin-2-carboxílico                     | LC2           | 569,16                 | 1,33     |
| 14      | ácido (S)-1-(2-{4-[7-etoxi-5-(5-fluor-2-metilfenoxi)oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)-pirrolidin-2-carboxílico                   | LC1           | 565,26                 | 1,23     |
| 15      | ácido (S)-1-[2-(2,6-dimetil-4-{5-[metil-(3,3,3-trifluoropropil)amino]-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi)-acetil]-pirrolidin-2-carboxílico | LC3           | 580,25                 | 0,80     |
| 16      | ácido (S)-1-[2-[4-(5-ciclobutilmetoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]-acetil]-pirrolidin-2-carboxílico                      | LC3           | 539,25                 | 0,81     |

#### Determinación de la actividad farmacológica

##### A) Ensayo de GTP- $\gamma$ -S usando receptores Edg-1 humanos

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

10 (a) Generación de la línea celular  
El sistema de expresión Flp-In™ (Invitrogen, nº cat. K6010-01) permite la generación de líneas de células de mamífero estables en las que el gen de interés se ha integrado a través de recombinación homóloga en una localización genómica específica denominada sitio de Diana de Recombinación Flp (FRT) por medio de una Flp recombinasa codificada por el plásmido de expresión pOG44. La integración de la construcción de expresión pcDNA5/FRT en el genoma de la línea celular hospedante Flp-In produce la transcripción del gen de interés. Las células transfectadas de manera estable se vuelven resistentes a higromicina.

20 Un día antes de la transfección, se sembraron 200.000 células Flp-In-CHO en medio F12 de Ham (Invitrogen, nº cat. 31765) suplementado con suero bovino fetal al 10% (FCS; Perbio Science, nº cat. SH30068,03) en una placa de 6 pocillos y se incubaron a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante una noche. Usando el reactivo de transfección FuGENE® 6 (Roche, nº 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 (nº de registro NM\_001400) denominado pcDNA5-FRT-TO\_nFLAG\_DEST-EDG-1 con una proporción 9:1. Para obtener el plásmido pcDNA5-FRT-TO\_nFLAG\_DEST modificado, el plásmido de Invitrogen pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen, nº cat. V6520-20) se adaptó al sistema de clonación Gateway® (Invitrogen) por inserción de un módulo Gateway que contenía sitios de recombinación attR que flanqueaban un gen ccdB y un gen de resistencia a cloranfenicol (sistema de conversión Gateway, Invitrogen, nº cat. 11828-029). Además se añadió un epitopo 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 µg de pOG44 y 0,12 µg de pcDNA5-FRT-TO\_nFLAG\_DEST-EDG-1 en 100 µl de medio F-12 de Ham sin suero que contenía 6 µl de reactivo de transfección FuGENE® 6. Después de 20 min de incubación, el complejo de reactivo de transfección/ADN se distribuyó gota a gota sobre 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®, nº cat. 658175) que contenía medio F-12 de Ham F-12 suplementado con FCS al 10% pero sin antibiótico y se incubaron otras 24 h. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, el medio se reemplazó por medio de selección (F-12 de Ham suplementado con FCS al 10% y 300 µg/ml de higromicina B (Invitrogen, nº 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®, nº 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, nº cat. L11-007), se resuspendieron en medio de selección (véase anteriormente) y se centrifugaron a 200 x g durante 5 min. Las células se resuspendieron en una mezcla de FCS al 90% y dimetilsulfóxido al 10%, y se conservaron en estado congelado en nitrógeno líquido.

#### (b) Preparación de membranas

Se obtuvo una preparación de membranas por métodos convencionales a partir de la línea celular CHO Flp-In mencionada anteriormente que sobreexpresaba de manera constitutiva el receptor Edg-1 humano. En resumen, las células criopreservadas se pusieron en cultivo y se desarrollaron hasta la confluencia en matraces de cultivo de células T175 (Becton Dickinson, nº cat. 35 5001). El cultivo de células se detuvo por lavado con disolución salina tamponada con fosfato sin calcio (PBS; Gibco, nº cat. 14190), y las células se recogieron con una espátula de goma en PBS sin calcio y enfriado a 4°C suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa (inhibidor de proteasa completo; Roche, nº cat. 1697498; 1 comprimido por 50 ml) y posteriormente se centrifugó a 4°C durante 15 min a 1100 x g (Heraeus Minifuge T). Para la lisis de las células, el sedimento se resuspendió en un tampón hipotónico enfriado a 4°C consistente en HEPES 5 mM (Sigma-Aldrich, nº cat. H-0981), EDTA 1 mM (sal de sodio; Merck, nº cat. 8418) suplementado con cóctel inhibidor de proteasa (como se ha indicado anteriormente) en el que las células se conservaron durante otros 15 min. Después de la lisis, las células se centrifugaron a 4°C durante 10 min a 400 x g (Heraeus Minifuge T). El sedimento se disgregó en un homogeneizador Dounce, se diluyó con el sobrenadante de la centrifugación previa y posteriormente se centrifugó a 4°C durante 10 min a 500 x g (Heraeus Minifuge T) para separar los núcleos y las células aún intactas de las membranas presentes principalmente en el sobrenadante. El sobrenadante después se diluyó en tampón hipotónico y se centrifugó (Beckmann, Avanti J251) a aproximadamente 18600 x g durante 2 h a 4°C. Después de la centrifugación, el sedimento de membranas se resuspendió en un tampón de conservación consistente en HEPES 20 mM; NaCl 150 mM (Merck, nº cat. 6400), EDTA 1 mM (como se ha indicado anteriormente) suplementado con cóctel inhibidor de proteasas (como se ha indicado anteriormente). Se recogieron partes alícuotas de la preparación de membranas y se conservaron a -80°C. La concentración de proteína de la preparación de membranas se determinó en una muestra por medio de un ensayo de proteínas comercial (Bio-Rad, DC Protein Assay, nº cat. 500-0113, 500-0114, 500-0115).

#### (c) Ensayo de GTP-γ-S

La preparación de membranas con Edg-1 obtenida en (b) se empleó en un kit de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) disponible en el mercado para la unión a receptores acoplados a proteínas G de Amersham Biosciences/GE Healthcare (código RPNQ0210), en el que la unión inducida por ligando de GTP-γ-S radiomarcado con <sup>35</sup>S a las membranas que contienen el receptor, que están unidas a esferas de centelleo, estimula la emisión de luz y permite cuantificar la actividad in vitro del compuesto agonista de Edg-1. El ensayo se realizó en una placa de 96 pocillos sustancialmente según las instrucciones del fabricante. Antes de empezar los experimentos, se suspendieron esferas 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 esferas de 30 mg/ml.

Los pocillos se cargaron con 10 µl del tampón de ensayo especificado, 10 µl de una disolución de guanosina difosfato (GDP) 100 µM, y 10 µl de una disolución del compuesto de ensayo en tampón de ensayo/dimetilsulfóxido dando como resultado una concentración final del compuesto de ensayo de 10 µM. Para los controles altos, se añadieron 10 µl de una disolución de esfingosina-1-fosfato (S1P; Sigma, nº cat. S-9666), dando como resultado una concentración final de S1P de 10 µM, y para los controles bajos se añadieron 10 µl de tampón de ensayo en los pocillos respectivos en lugar de la disolución del compuesto de ensayo. Todos los pocillos contenían cantidades equivalentes de dimetilsulfóxido. Después se obtuvieron 10 µl de una solución de [<sup>35</sup>S]GTP-γ-S (4 nM) y se añadió a cada pocillo la preparación de membranas de Edg-1 obtenida en (b) (15 µg de proteínas de membrana en 100 µl de tampón de ensayo). Después de la incubación de las placas a temperatura ambiente durante 5 min, se añadieron 50 µl de la suspensión especificada de esferas de centelleo (30 mg/ml). Después de un periodo de incubación adicional de 45 min a temperatura ambiente, las placas se centrifugaron durante 10 min a 500 x g. La cuantificación de la unión de [<sup>35</sup>S]GTP-γ-S y por lo tanto la activación del receptor se midió por medio de un contador beta (MicroBeta, Wallac) durante 1 min. Los valores se corrigieron con respecto al efecto de fondo restando el control bajo respectivo.

Todas las mediciones se realizaron por triplicado. La activación del receptor por el compuesto de ensayo se expresa en porcentaje del control alto respectivo (S1P 10  $\mu$ M; considerado activación del 100%). En la tabla 2 se indican las activaciones observadas con los ejemplos de compuestos a 10  $\mu$ M.

- 5 Tabla 2. Activación del receptor Edg-1 por los ejemplos de compuestos a una concentración 10  $\mu$ M en porcentaje de la activación por S1P 10  $\mu$ M

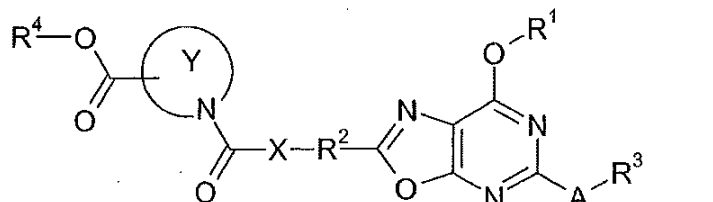
| Ejemplo | % de activación |
|---------|-----------------|
| 1       | 101             |
| 2       | 97              |
| 3       | 96              |
| 4       | 110             |
| 5       | 79              |
| 6       | 112             |
| 7       | 90              |
| 8       | 108             |
| 9       | 128             |
| 10      | 69              |
| 11      | 100             |
| 12      | 70              |
| 13      | 95              |
| 14      | 99              |
| 15      | 42              |
| 16      | 85              |

- 10 Como puede observarse a partir de los datos de mediciones, los compuestos son bastante adecuados para la curación de heridas y, en particular, para tratar trastornos de curación de heridas en pacientes con diabetes.



## REIVINDICACIONES

- 1.- Compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de éstos,



en la que

- A se selecciona de NH, O y S;
- X se selecciona de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquindiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcandiilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor e hidroxilo, en la que el átomo de oxígeno del grupo alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está unido al grupo R<sup>2</sup>;
- Y representa un heterociclo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno del anillo que se muestra en la fórmula I, comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en la que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo adicionales pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en la que el heterociclo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes;
- R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>1</sub>H<sub>2t</sub>- y Het-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-, en la que t se selecciona de 0, 1, 2 y 3;
- R<sup>2</sup> se selecciona de fenileno y un resto divalente de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en la que uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R<sup>21</sup>, y en la que el fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>22</sup> iguales o diferentes;
- R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>- y Het-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, en la que u y v se seleccionan de 1 y 2, o R<sup>3</sup> representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en la que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en la que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>31</sup> iguales o diferentes, con la condición de que R<sup>31</sup> no pueda representar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cuando A representa S;
- R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>2z</sub>-, en la que z se selecciona de 0, 1 y 2;
- R<sup>21</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>- y oxi, en la que w se selecciona de 0, 1 y 2;
- R<sup>22</sup> se selecciona de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo;
- R<sup>31</sup> se selecciona de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino, nitro, ciano, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminosulfonilo y (dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-aminosulfonilo;
- Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, en la que el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

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

5 en la que todos los grupos cicloalquilo y cicloalcandiilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

10 en la que todos los grupos alquilo, alcandiilo, C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>, C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>, C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>, C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>, alqueniilo, alquendiilo, alquinilo y alquindiilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

15 2.- Compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo según la reivindicación 1, en el que A se selecciona de O y S.

20 3.- Compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en el que X se selecciona de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

25 4.- Compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

30 Y representa un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que además del átomo de nitrógeno del anillo mostrado en la fórmula I, comprende 0 ó 1 heteroátomo del anillo seleccionado de N, O y S, en el que el átomo de nitrógeno adicional del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y el átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes.

35 5.- Compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub><sup>-</sup> y Het-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub><sup>-</sup>, en la que t se selecciona de 0, 1 y 2.

40 6.- Compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

45 R<sup>2</sup> se selecciona de fenileno y piridindiilo, en el que el fenileno y el piridindiilo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>22</sup> iguales o diferentes.

50 7.- Compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

55 R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub><sup>-</sup> y Het-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub><sup>-</sup>, en el que u y v se seleccionan de 1 y 2, o R<sup>3</sup> es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>31</sup> iguales o diferentes, con la condición de que R<sup>3</sup> no pueda representar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cuando A representa S;

60 Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo seleccionado de N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, en el que el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

65 8.- Compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

A se selecciona de O y S;

X se selecciona de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquendiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y representa un heterociclo monocíclico o bicíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno del anillo que se muestra en la fórmula I, comprende 0 ó 1 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O y S, en el que el átomo de nitrógeno del anillo adicional puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y el átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes;

R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>- y Het-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-, en la que t se selecciona de 0, 1 y 2;

R<sup>2</sup> se selecciona de fenileno y piridindiilo, en el que el fenileno y el piridindiilo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>22</sup> iguales o diferentes;

R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>- y Het-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, en el que u y v se seleccionan de 1 y 2, o R<sup>3</sup> representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>31</sup> iguales o diferentes, con la condición de que R<sup>3</sup> no pueda representar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cuando A representa S;

Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que contiene 1 heteroátomo del anillo seleccionado de N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, en el que el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

9.- Compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

A representa O;

X se selecciona de alcandiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcandiiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y representa un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que no comprende más heteroátomos del anillo además del átomo de nitrógeno del anillo que se muestra en la fórmula I, en el que el anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) iguales o diferentes;

R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-, en la que t se selecciona de 0 ó 1;

R<sup>2</sup> representa fenileno que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>22</sup> iguales o diferentes;

R<sup>3</sup> se selecciona de cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>- y Het-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, en el que u y v se seleccionan de 1 y 2, o R<sup>3</sup> es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes seleccionados de N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R<sup>31</sup> iguales o diferentes, con la condición de que R<sup>3</sup> no pueda representar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cuando A representa S;

R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>22</sup> se selecciona de halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>31</sup> se selecciona de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Het representa un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo seleccionado de N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, en el que el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

en el que todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

en el que todos los grupos alquilo, alcandiilo, C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub> y C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

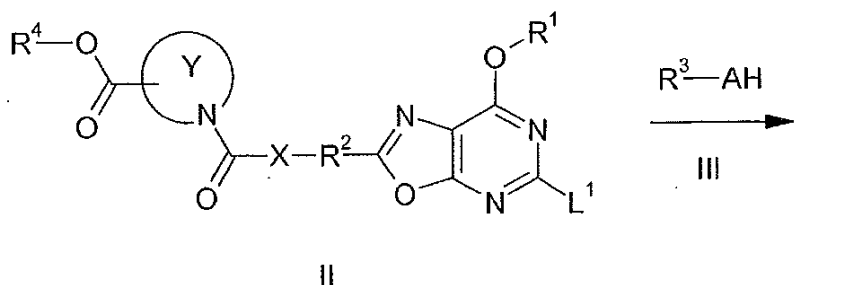
10.- Compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado de

ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-(2-{4-[5-(trans-2-fluorociclohexiloxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2-fluorofenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,  
 ácido (S)-1-(2-{4-[5-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,  
 5 ácido (S)-1-(2-{4-[5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,  
 ácido (S)-1-(2-{2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(piridin-3-iloxi)oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,  
 ácido (S)-1-(2-{4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico,  
 10 ácido (S)-1-(2-[2,6-dimetil-4-(5-fenoxi-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]acetil)pirrolidin-2-carboxílico y  
 ácido (S)-1-(2-{4-[5-(3-clorofenoxi)-7-propoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}acetil)pirrolidin-2-carboxílico.

15 11.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III,



20 en la que los grupos A, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en los compuestos de fórmulas II y III se definen como en los compuestos de fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final, y el grupo L<sup>1</sup> es un átomo de halógeno o un grupo de fórmula -S(O)-Alq o -S(O)<sub>2</sub>-Alq, en la que Alq es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

25 12.- Composición farmacéutica, que contiene al menos un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 13.- Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, para su uso como un producto farmacéutico.

14.- Compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, para el tratamiento de trastornos de curación de heridas.

35 15.- Compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, para la curación de heridas.

40 16.- Compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, para la curación de heridas en diabéticos.

45 17.- Compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, para el tratamiento del síndrome del pie diabético.